

## Methotrexate Pfizer

**R EF****Pfizer**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg/ml  
(gul färgad lösning)

Cytostatikum

**Aktiv substans:**

Metotrexat

**ATC-kod:**

L01BA01

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Methotrexate Pfizer** injektions-/infusionsvätska, lösning 25 mg/ml;  
koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg/ml

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2018-10-02.*

### Indikationer

Akut leukemi, meningeal leukemi, malignt lymfom, osteogent sarkom, bröstcancer, småcellig lungcancer, skivepiteltumörer i huvud- och halsregionen, chorioepitheliom och liknande

trophoblastiska sjukdomar, avancerad urinblåsecancer.  
Profylaktiskt mot meningeal leukemi.

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- Amning (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning)
- Formuleringar och spädningsmedel som innehåller konserveringsmedel får inte användas vid intratekal behandling eller högdosbehandling med metotrexat.

## Dosering

Behandling bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Peroral administrering är möjlig i doser upp till  $30 \text{ mg/m}^2$ , medan högre doser bör tillföras parenteralt. Metotrexat kan ges intramuskulärt, intravenöst, intraarteriellt eller intratekalt.

Doseringen beräknas vanligen per  $\text{m}^2$  kroppsytta. Doser över  $100 \text{ mg}$  metotrexat kräver alltid efterföljande tillförsel av folinsyra i dosen  $10 \text{ mg/m}^2$  intravenöst eller peroralt.

Metotrexat kan ges som konventionell lågdosbehandling, högdosbehandling med folinsyra som antidot och intratekal administrering.

*Konventionell lågdosbehandling:*  $15\text{-}50 \text{ mg/m}^2$  kroppsytta intravenöst eller intramuskulärt per vecka, fördelat på en eller flera doser.

*Högdosbehandling:* Vid flera maligna sjukdomstillstånd, bl a maligna lymfom, akut lymfatisk leukemi, osteogena sarkom och metastaserande choriocarcinom, kan doser på 1000 mg metotrexat eller mer per m<sup>2</sup> kroppsytta givet under 24 timmar användas. Folinsyratillförsel ska starta 24 timmar efter påbörjad metotrexatbehandling. Vid avancerad skivepitel- och blåscancer kan intermediärdoser av metotrexat upp till 200 mg/m<sup>2</sup> användas.

*Intratekal tillförsel:* Vid behandling av akut lymfatisk och myeloisk leukemi (ALL och AML) och lymfoblastlymfom med CNS-engagemang kan intratekal administrering ges som profylax och underhållsbehandling. Intratekalt givet metotrexat absorberas systemiskt och kan leda till systemtoxicitet. Av denna anledning bör dosen samtidigt tillfört intravenöst metotrexat reduceras eller eventuellt utsättas helt.

Methotrexate Pfizer 25 mg/ml och 100 mg/ml är en hyperton lösning och får administreras intratekalt endast efter spädning till lämplig tonicitet motsvarande 1 mg/ml.

## **Doseringsrekommendationer för monoterapi**

### *Vuxna*

Späd Methotrexate Pfizer injektionsvätska till en koncentration på 1 mg/ml i ett lämpligt sterilt, konserveringsmedelsfritt medium.

För intratekal administrering var god följ lokala behandlingsrekommendationer. Maximal rekommenderad engångsdos är 15 mg.

En standarddos metotrexat är 12,5 mg.

### *Pediatrik population*

Följande doseringsregim är baserad på patientens ålder istället för kroppsytta eftersom CSF-volymen närmar sig volymen hos vuxna innan kroppsytan gör det. En konstant dos ska administreras till barn enligt följande:

- under 1 års ålder: 6 mg
- 1 års ålder: 8 mg
- 2 års ålder: 10 mg
- 3 års ålder eller äldre: 12 mg

Se avsnitt Varningar och försiktighet beträffande varningar om samtidig strålbehandling mot CNS.

### *Användning för äldre patienter*

På grund av nedsatt lever- och njurfunktion samt minskade folatdepåer hos denna population bör relativt låga doser övervägas (särskilt vid indikationerna reumatoid artrit och psoriasis). Dessa patienter ska övervakas noggrant med avseende på tidiga tecken på toxicitet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### *Användning för patienter med nedsatt njurfunktion*

Metotrexat utsöndras till stor del via njurarna och därför kan dosjustering behövas hos patienter med nedsatt njurfunktion för att förhindra ackumulering av läkemedlet.

### *Användning för patienter med nedsatt leverfunktion*

Metotrexat bör administreras med stor försiktighet, om det alls ska administreras, till patienter med signifikant nuvarande eller tidigare leversjukdom (leversjukdom till följd av alkoholism eller annan kronisk leversjukdom).

### *Tillskott av folsyra*

Tillskott av folsyra eller folinsyra minskar toxicitet orsakad av metotrexat, t.ex. gastrointestinala symtom, stomatit, alopeci och förhöjda leverenzymmer.

B<sub>12</sub>-värden bör kontrolleras före intag av tillskott av folsyra, särskilt hos vuxna över 50 år, eftersom administrering av folsyra kan maskera symtomen på B<sub>12</sub>-brist.

## **Varningar och försiktighet**

Fatal toxicitet i samband med intravenös och intratekal dosering på grund av felberäknad dos har rapporterats. Särskild uppmärksamhet måste ägnas åt dosberäkningen.

På grund av risken för allvarliga toxiska reaktioner (som kan vara dödliga), ska metotrexat endast användas vid neoplastiska sjukdomar (enligt angivelse).

Patienter som får metotrexat måste följas upp noggrant.

Metotrexat har potential för allvarlig toxicitet. Frekvensen och allvarlighetsgraden av de toxiska effekterna kan vara beroende av dos eller administreringsfrekvens men har observerats vid alla doser och kan uppstå när som helst under behandlingen. De flesta biverkningar är reversibla om de upptäcks tidigt. När sådana reaktioner uppstår bör dosen minskas eller behandlingen avbrytas och lämpliga korrigerande åtgärder bör vidtas. Om behandlingen med metotrexat därefter sätts in på nytt ska detta ske med största

försiktighet, med adekvat övervägande av det fortsatta behovet av läkemedlet och med extra vaksamhet med avseende på eventuell återkommande toxicitet.

Patienter ska informeras om potentiell nytta och risk med användningen av metotrexat (inklusive tidiga tecken och symtom på toxicitet), behovet av att omedelbart kontakta läkaren om sådana symtom uppstår samt vikten av noggrann uppföljning, inklusive regelbundna laboratorietester, för övervakning av toxicitet.

**Fertilitet:** Metotrexat har rapporterats orsaka nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruationsrubbingar och amenorré hos människa under behandlingen och en kort tid efter utsättning av behandling, vilket påverkar spermatogenesisen och oogenesisen under administreringen - effekter som verkar vara reversibla efter utsatt behandling.

**Teratogenicitet - reproduktionsrisk:** Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fosterskador hos människa. De möjliga effekterna på reproduktion, missfall och medfödda missbildningar ska därför diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning).

För rådgivning om preventivmetoder för män, se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning.

Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan metotrexat inducera "tumor lysis syndrome" hos patienter med snabbt växande tumörer. Lämplig understödjande behandling och farmakologiska åtgärder kan förhindra eller lindra sådana komplikationer.

Oväntat allvarlig (som i vissa fall har lett till döden) benmärgsdepression, aplastisk anemi och gastrointestinal toxicitet har rapporterats i samband med samtidig behandling med metotrexat (vanligen i högdos) och icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID).

Samtidig metotrexat- och strålbehandling kan öka risken för mjukvävnadsnekros och osteonekros.

Metotrexat elimineras långsamt från vätskeansamling (t.ex. pleurautgjutning, ascites). Detta leder till förlängd terminal halveringstid och oväntad toxicitet. Hos patienter med signifikant ansamling av vätska, rekommenderas dränering av vätskan innan behandlingen sätts in och att plasmanivåerna av metotrexat följs.

Metotrexatbehandling hos patienter med nedsatt njurfunktion ska göras med stor försiktighet och med minskad dosering, eftersom nedsatt njurfunktion minskar eliminationen av metotrexat (se avsnitt Dosering).

Högdosbehandling med metotrexat kräver stor försiktighet, med noggrann kontroll av njurfunktionen, alkalisering av urinen samt adekvat vätsketillförsel. Folsyra ska administreras baserat på mätningar av metotrexat i serum.

Tillstånd med folsyrebrist kan ge ökad risk för metotrexattoxicitet.

I samband med intratekal administrering eller vid högdosbehandling får inte metotrexat blandas med lösningar som innehåller konserveringsmedel, se även avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Lösningar med metotrexat som innehåller konserveringsmedlet bensylalkohol rekommenderas inte för användning hos spädbarn. Det har rapporterats gasping syndrom med dödlig utgång hos spädbarn efter intravenös behandling med lösningar som innehåller konserveringsmedlet bensylalkohol. Symptomen inkluderar snabbt insättande av andningsproblem, hypotoni, bradykardi och kardiovaskulär kollaps.

## **Organsystemisk toxicitet**

### *Lymfom*

Maligna lymfom kan förekomma hos patienter som får lågdosbehandling. Dessa lymfom kan gå i regress efter utsättande av metotrexatbehandlingen, utan att kräva behandling.

### *Hematologisk*

Metotrexat kan hämma blodbildningen och orsaka anemi, aplastisk anemi, pancytopeni, leukopeni, neutropeni och/eller trombocytopeni. Metotrexat ska ges med försiktighet till patienter med underliggande påverkan på blodbildningen (se avsnitt Interaktioner). Vid behandling av neoplastiska tillstånd ska metotrexatbehandlingen enbart fortgå om de potentiella fördelarna överväger risken för myelosuppression. Nadir för cirkulerande leukocyter, neutrofiler och blodplättar infaller vanligen mellan 5 och 13 dagar efter en intravenös bolusdos (med återhämtning efter 14 till 28 dagar). Leukocyter och neutrofiler kan ibland uppvisa två



nedgångar: den första inom 4 till 7 dagar och därefter en andra nadir efter 12 till 21 dagar, följd av återhämtning. Kliniska följdtilstånd som feber, infektioner och blödningar från olika ställen är att förvänta.

### *Andningssystemet*

Lungsjukdom orsakad av metotrexat, inklusive akut eller kronisk interstitiell pneumonit och pleurautgjutning kan uppträda när som helst under behandlingens gång och har rapporterats vid låga doser. Dessa biverkningar är inte alltid helt reversibla och dödsfall har rapporterats.

Tecken på lungpåverkan eller symtom, t.ex. torr icke-produktiv hosta, feber, bröstsmärtor, dyspné, hypoxemi och infiltrat vid lungröntgen, eller icke-specifik pneumonit som uppträder i samband med metotrexatbehandling kan indikera potentiellt allvarlig skada och kräva utsättande av behandlingen och noggrann utredning. Metotrexatinducerad pneumonit kan uppkomma vid alla doser. Eventuell infektion (inklusive pneumoni) måste uteslutas.

Dessutom har pulmonell alveolär blödning rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och reumatologiskt relaterade indikationer. Denna biverkning kan också vara associerad med vaskulit och andra komorbiditeter. En omgående utredning bör övervägas när pulmonell alveolär blödning misstänks för att bekräfta diagnosen.

### *Gastrointestinal*

Om kräkningar, diarré eller stomatit uppkommer som resulterar i dehydrering ska stödjande behandling sättas in och utsättning av

metotrexatbehandlingen övervägas tills patienten är återställd. Hemorragisk enterit och dödsfall orsakat av intestinal perforation kan förekomma. Metotrexat bör användas med stor försiktighet hos patienter med peptiskt magsår eller ulcerös kolit.

Stomatit kan förebyggas och lindras genom munsköljning med folinsyra.

### *Lever*

Metotrexat medför en potentiell risk för akut hepatit och kronisk (fibros och cirros) levertoxicitet. Kronisk toxicitet är potentiellt dödlig och uppkommer vanligen efter längre tids användning (i allmänhet efter 2 år eller mer) och efter en total kumulativ dos större än 1,5 gram.

Övergående avvikande levervärden ses frekvent efter metotrexatbehandling och är inte prediktiva för efterföljande leversjukdom och är oftast inte anledning till justering av behandlingen. Bestående avvikande levervärden och/eller minskning av serumalbumin kan tyda på allvarlig levertoxicitet.

Metotrexat har orsakat reaktivering av hepatit B-infektioner och försämring av hepatit C-infektioner, i vissa fall med dödlig utgång. Vissa fall av reaktivering av hepatit B har skett efter utsättande av metotrexat. Kliniska och laboriemässiga utredningar bör göras för att undersöka förekommande leversjukdom hos patienter med tidigare hepatit B- eller hepatit C-infektioner. Utifrån dessa utredningar, kan behandling med metotrexat vara olämplig för vissa patienter.

Insulinberoende diabetes mellitus är en riskfaktor för utveckling av försämrad leverfunktion.

Vid nedsatt leverfunktion kan biverkningarna av metotrexat (framförallt stomatit) förvärras.

### *Njurar*

Metotrexat kan orsaka njurskador som kan leda till akut njursvikt. Noggrann övervakning av njurfunktionen, inklusive adekvat vätskebalans, alkalisering av urin och mätning av metotrexat i serum samt njurfunktion rekommenderas.

Njurfunktionen kan efter högdosterapi försämrats så kraftigt att metotrexatutsöndringen hämmas, varvid systemtoxicitet av metotrexat kan uppkomma. För att förebygga renala fällningar rekommenderas alkalisering av urinen samt adekvat vätsketillförsel (minst 3 l/dygn).

Samtidig användning av protonpumpshämmare (PPI) och metotrexat bör undvikas om möjligt och försiktighet ska iaktas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Interaktioner).

### *Hud*

Allvarliga, i vissa fall dödliga hudreaktioner, inkluderande toxisk epidermal nekrolys (Lyell's syndrom), Stevens-Johnson syndrom och erytema multiforme har rapporterats inom några dagar efter peroral, intramuskulär, intravenös eller intratekal behandling med metotrexat, i enstaka eller upprepade doser.

Strålningsdermatit och solbränna kan accentueras efter användning av metotrexat.

### *Infektion eller immunologiska tillstånd*

Metotrexat ska användas med stor försiktighet i samband med aktiv infektion och är vanligtvis kontraindicerad hos patienter med uppenbar nedsättning av immunförsvaret eller där immundefekt påvisas laboratoriemässigt.

Potentiellt dödliga opportunistiska infektioner, inklusive *Pneumocystis carinii* pneumoni, kan uppkomma i samband med behandling av metotrexat. När en patient uppvisar pulmonella symtom, bör möjligheten av *Pneumocystis carinii* pneumoni övervägas.

### *Immunisering*

Immunisering efter en vaccination kan vara mindre effektiv i samband med metotrexatbehandling. Immunisering med levande virus rekommenderas normalt inte.

### *CNS*

Leukoencefalopati har rapporterats efter intravenös behandling med metotrexat hos patienter som har fått kraniospinal strålbehandling. Symtomatiska patienter hade ofta leukoencefalopati och/eller mikroangiopatiska förkalkningar vid röntgendiagnostiska studier.

Kronisk leukoencefalopati har även rapporterats hos patienter som behandlats med upprepade höga doser metotrexat tillsammans med folinsyra, även utan samtidig kranial strålbehandling. Leukoencefalopati har även rapporterats hos patienter som behandlats med metotrexat peroralt. Utsättande av metotrexatbehandlingen leder inte alltid till fullständig återhämtning.

Allvarlig neurotoxicitet, ofta manifesterad som generaliserade eller fokala kramptillstånd har rapporterats med en oväntat ökad frekvens hos barn med akut lymfoblastisk leukemi behandlade med en medelhög dos av intravenöst givet metotrexat ( $1 \text{ g/m}^2$ ).

Ett övergående akut neurologiskt syndrom har observerats hos patienter i högdosbehandling. Manifestation av detta neurologiska syndrom kan inkludera onormalt beteende, fokala sensormotoriska symtom, inkluderande övergående blindhet, och onormala reflexer. Den exakta orsaken är oklar.

CNS-toxicitet som kan inträffa efter intratekal användning av metotrexate kan klassificeras enligt följande:

*Kemisk araknoidit*, som kan uppkomma några timmar efter intratekal tillförsel av metotrexat, karaktäriseras av huvudvärk, ryggsmärtor, nackstelhet, kräkning, feber, meningism samt pleocytos i cerebrospinalvätskan liknande den vid bakteriell meningit. Araknoiditen försvinner vanligen inom några dagar.

*Subakut neurotoxicitet*, vanligen efter ofta upprepad intratekal tillförsel, påverkar huvudsakligen motoriska funktioner i hjärnan eller ryggmärgen. Parapares/paraplegi, med engagemang av en eller flera spinalnervsrötter, tetraplegi, dysfunktion i cerebellum, kranialnervparalys och epileptiska anfall kan uppkomma.

*Nekrotiserande demyeliniserande leukoencefalopati* kan uppkomma flera månader eller år efter påbörjad intratekal behandling. Tillståndet karaktäriseras av progressiv neurologisk försämring med smygande insättande, förvirring, irritabilitet och somnolens. Slutligen kan svår demens, dysartri, ataxi, spasticitet, kramper, anfall och koma inträda. Denna toxicitet i det centrala nervsystemet kan vara progressiv och dödlig. Leukoencefalopati uppstår främst hos patienter som erhållit stora mängder intratekalt

metotrexat i kombination med kranial strålterapi och/eller systemiskt tillfört metotrexat.

Tecken på neurotoxicitet (hjärnhinneretning, övergående eller permanent pares, encefalopati) ska följas upp efter intratekal administrering av metotrexat.

Intratekal och intravenös administrering av metotrexat kan också leda till akut encefalit och akut encefalopati med dödlig utgång.

Patienter med periventrikulärt CNS-lymfom som har tillförts metotrexat intratekalt har rapporterats utveckla cerebral inklämning.

Fall av svåra neurologiska biverkningar som sträcker sig från huvudvärk till förlamning, koma och stroke liknande episoder har rapporterats främst hos barn och ungdomar som samtidigt medicinerats med cytarabin intravenöst.

## **Laboratoriekontroller**

### *Allmänt*

Patienter som går på metotrexatbehandling ska noggrant följas så att toxiska effekter genast kan detekteras. Analyser innan behandling ska inkludera fullständig blodstatus med differentiell- och trombocyt-räkning, leverenzymmer, test för hepatit B- och C-infektioner, njurfunktionstest och lungröntgen.

Metotrexatbehandling bör tillfälligt avbrytas vid infektion, trombocytopeni, leukopeni och nedsatt njurfunktion. Om leverenzymvärdena stiger över dubbla referensvärdet bör metotrexat utsättas tills de normaliserats.

Efter inledning av behandlingen eller då dosen ändras, eller under perioder med ökad risk för förhöjda nivåer av metotrexat (t.ex. vid dehydrering) bör kontroller utföras mer frekvent.

### *Lungfunktionstester*

Lungfunktionstester kan vara till hjälp om det finns misstanke om lungsjukdom (t.ex. interstitiell pneumoni), särskilt om baslinjemätningar finns tillgängliga.

### *Metotrexatnivå*

Övervakning av metotrexatnivåerna i serum kan minska toxicitet och dödlighet betydligt genom att metotrexatdosen kan justeras och lämpliga medicinska åtgärder kan vidtas.

Patienter som har något av följande tillstånd är predisponerade för att utveckla förhöjda eller förlängda metotrexatnivåer och kan ha nytta av regelbunden övervakning av nivåerna: t.ex. pleurautgjutning, ascites, obstruktion i gastrointestinkanalen, tidigare cisplatinbehandling, uttorkning, aciduri, nedsatt njurfunktion.

Vissa patienter kan ha fördröjd metotrexatclearance utan att något av dessa tillstånd föreligger. Det är viktigt att dessa patienter identifieras inom 48 timmar eftersom toxiciteten hos metotrexat eventuellt inte är reversibel om lämplig korrigerande behandling med folsyra fördröjs i mer än 42 till 48 timmar.

Metoderna för övervakning av metotrexatkoncentrationen varierar mellan olika institutioner. Övervakningen av metotrexatkoncentrationen bör inkludera bestämning av metotrexatnivån vid 24, 48 eller 72 timmar, samt utvärdering av

vid vilken hastighet metotrexatkoncentrationen minskar (för att avgöra hur länge den korrigerande behandlingen med folsyra bör fortsätta).

Vid tecken på leukopeni rekommenderas att behandlingen tillfälligt utsättes.

Eftersom metotrexat kan ge leverskador och elimineras huvudsakligen via njurar bör lever- och njurfunktionskontroller utföras fortlöpande. Benmärgsbiopsi utföres vid behov.

*Högdosbehandling:* Förutom ovan angivna laboratorieundersökningar ska vid högdosbehandling serumkoncentrationsbestämningar regelbundet utföras.

Hjälpämne med känd effekt

Methotrexate Pfizer 25 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **Särskilda populationer**

### *Pediatrik användning*

Säkerhet och effekt hos pediatrika patienter har endast fastställts för cytostatikabehandling vid cancer.

Överdoserings på grund av felaktig intravenös och intratekal dosberäkning (särskilt hos ungdomar) har förekommit. Särskild uppmärksamhet måste ägnas åt dosberäkningen (se avsnitt Doserings).



Allvarlig neurotoxicitet, ofta manifesterad som generaliserade eller fokala anfall, har rapporterats med oväntad frekvens bland pediatrika patienter med akut lymfoblastisk leukemi vilka behandlades med intravenöst metotrexat ( $1 \text{ g/m}^2$ ).

### *Geriatrisk användning*

På grund av försämrade lever- och njurfunktion, liksom även mindre folsyradepåer, ska relativt låga doser övervägas till äldre patienter. Dessa patienter ska övervakas noggrant för tidiga tecken på toxicitet.

## **Interaktioner**

### *Ciprofloxacin*

Den renala tubulära transporten försämras av ciprofloxacin, användning av detta läkemedel tillsammans med metotrexat ska övervakas noggrant.

### Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID)

NSAID-preparat ska inte ges innan eller tillsammans med de höga doser med metotrexat som används vid behandling av bland annat osteosarkom. Samtidig administrering av NSAID och metotrexat i hög dos har rapporterats förhöja och förlänga serumnivåerna av metotrexat, vilket resulterade i dödsfall orsakade av allvarlig hematologisk och gastrointestinal toxicitet. NSAID-preparat och salicylater har rapporterats minska den tubulära sekretionen av metotrexat i djurmodeller och kan öka dess toxicitet genom att öka metotrexatnivåerna. Samtidig behandling med NSAID och låga doser metotrexat ska därför ske med försiktighet.

### *Protonpumpshämmare (PPI)*

Samtidig administrering av protonpumpshämmare (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av metotrexat och kan leda till förhöjda plasmanivåer av metotrexat med kliniska tecken och symtom på metotrexattoxicitet. Försiktighet måste iakttas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

### *Leflunomid*

Metotrexat i kombination med leflunomid kan öka risken för pancytopeni.

### *Probenecid*

Den renala tubulära transporten försämras av probenecid, och användningen tillsammans med metotrexat ska undvikas.

### *Penicilliner*

Penicilliner kan minska renalt clearance av metotrexat. Hematologisk och gastrointestinal toxicitet har observerats i kombination med hög- och lågdos metotrexat.

### *Perorala antibiotika*

Perorala antibiotika, såsom tetracyklin, kloramfenikol och icke absorberbara bredspektrumantibiotika, kan minska intestinal absorption av metotrexat eller interferera med den enterohepatiska cirkulationen genom att hämma tarmfloran och därmed den bakteriella metabolismen av metotrexat.

Trimetoprim/sulfametoxazol har i enstaka fall rapporterats förstärka benmärgsdepression hos patienter som behandlas med metotrexat, troligtvis genom en minskad tubulär sekretion och/eller en additiv antifolateffekt.

### *Kemoterapeutiska produkter*

En ökning av njurtoxiciteten kan ses när höga doser metotrexat ges i kombination med potentiellt nefrotoxiska kemoterapeutika (t.ex. cisplatin).

### *Strålbehandling*

Samtidig metotrexat och strålbehandling kan öka risken för mjukvävnadsnekros och osteonekros.

### *Cytarabin*

Samtidig medicinering med cytarabin och metotrexat kan öka risken för allvarliga neurologiska biverkningar som sträcker sig från huvudvärk till förlamning, koma och stroke liknande episoder.

### *Levertoxiska produkter*

Risken för ökad levertoxicitet när metotrexat ges tillsammans med andra levertoxiska produkter har inte studerats. Levertoxicitet har dock rapporterats i sådana fall. Patienter som behandlas samtidigt med läkemedel med känd hepatotoxisk potential (t.ex. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin, retinoider) skall övervakas noggrant för tecken på eventuell ökad levertoxicitet.

### *Kväveoxid*

Användning av kväveoxid förstärker metotrexats effekt på folatmetabolismen, vilket leder till ökad toxicitet såsom allvarlig, oförutsebar myelosuppression, stomatit och neurotoxicitet vid intratekal administrering. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat, så ska samtidig användning undvikas.

### *Teofyllin*

Metotrexat kan minska clearance av teofyllin. Teofyllinnivåerna ska därför följas vid samtidig behandling med metotrexat.

### *Merkaptopurin*

Metotrexat ökar plasmahalterna av merkaptopurin. Kombination av metotrexat och merkaptopurin kan därför kräva dosanpassning.

### *Läkemedel med hög plasmaproteinbindning*

Metotrexat binds delvis till serumalbumin. Andra starkt bundna läkemedel såsom salicylater, fenylobutazon, fenytoin och sulfonamider kan öka toxiciteten av metotrexat p g a bortträngning.

### *Furosemid*

Samtidig administrering av furosemid och metotrexat kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion.

### *Vitaminer*

Vitaminpreparat innehållande folsyra eller dess derivat kan orsaka minskad respons på systemiskt tillfört metotrexat, emellertid kan tillstånd med folsyrebrist ge ökad risk för metotrexatotoxicitet.

## **Graviditet**

Kategori D.

### *Fertila kvinnor/preventivmetoder för kvinnor:*

Kvinnor får inte bli gravida medan de behandlas med metotrexat och effektiva preventivmetoder måste användas under behandling med metotrexat och i minst 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet). Före behandlingsstart måste

fertila kvinnor informeras om den risk för missbildningar som är förknippad med metotrexat, och eventuell graviditet måste med säkerhet uteslutas genom lämpliga åtgärder, t.ex. ett graviditetstest. Under behandlingen ska graviditetstester upprepas efter kliniskt behov (t.ex. efter avbrott i användningen av preventivmedel). Kvinnliga patienter i fertil ålder måste erbjudas rådgivning om preventivmetoder och planering av graviditet.

### *Preventivmetoder för män:*

Det är inte känt om metotrexat förekommer i sädesvätska. Metotrexat har visat sig vara gentoxiskt i djurstudier, vilket gör att risken för gentoxiska effekter på sädesceller inte helt kan uteslutas. Begränsade kliniska data tyder inte på någon ökad risk för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad för metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka). När det gäller högre doser saknas tillräckligt med data för att beräkna riskerna för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad.

Som försiktighetsåtgärd bör sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners använda tillförlitliga preventivmetoder under behandlingen av den manlige patienten och i minst 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat. Män ska inte donera sperma under behandlingen och under 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat.

### *Graviditet*

Om en kvinna blir gravid under behandling med metotrexat och upp till sex månader efter avslutad behandling ska medicinsk rådgivning ges om risken för skadliga effekter på barnet på grund av behandlingen. Ultraljudsundersökning ska genomföras för att bekräfta att fostret utvecklas normalt.

Djurstudier har visat reproduktionstoxiska effekter, särskilt under den första trimestern (se avsnitt 5.3). Metotrexat har visat sig vara teratogent för människa; det har rapporterats orsaka fosterdöd, missfall och/eller medfödda missbildningar (t.ex. kraniofaciala och kardiovaskulära missbildningar, eller missbildningar i centrala nervsystemet och extremiteter).

Metotrexat är en kraftfull human teratogen, med ökad risk för spontanaborter, intrauterin tillväxthämning och kongenitala missbildningar vid exponering under graviditet.

- Spontanaborter har rapporterats hos 42,5 % av de gravida kvinnor som exponerats för metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka), jämfört med en rapporterad frekvens på 22,5 % hos sjukdomsmatchade patienter som behandlades med andra läkemedel än metotrexat.
- Allvarliga medfödda missbildningar förekom hos 6,6 % av levande födda barn till kvinnor som exponerats metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka) under graviditeten, jämfört med cirka 4 % av levande födda barn till sjukdomsmatchade kvinnor som behandlades med andra läkemedel än metotrexat.

Det finns inte tillräckligt med data för högre metotrexat-exponering än 30 mg/vecka under graviditet, men högre frekvenser av spontanaborter och kongenitala missbildningar förväntas, särskild vid doser som är vanliga vid onkologiska indikationer.

När behandling med metotrexat avbryts före befruktning har normala graviditeter rapporterats.

När metotrexat används vid onkologiska indikationer får det inte administreras under graviditet, särskilt inte under graviditetens första trimester. Nyttan med behandlingen måste i varje enskilt fall vägas mot den möjliga risken för fostret. Om läkemedlet används under graviditet eller om patienten blir gravid medan hon tar metotrexat ska patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

## **Amning**

Grupp III.

Metotrexat passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även vid terapeutiska doser. Amning skall därför avbrytas före behandling med metotrexat.

## **Fertilitet**

Metotrexat påverkar spermatogenes och oogenes och kan minska fertiliteten. Hos människa har metotrexat rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbingar och amenorré. Dessa effekter verkar i de flesta fall vara reversibla efter utsättning av behandling. Metotrexat kan var genotoxiskt vid högre doser och kvinnor som planerar att bli gravida bör vid onkologiska indikationer vända sig till ett genetiskt rådgivningscenter, om möjligt före behandlingen, medan män bör söka råd om möjligheten till spermakonsivering före behandlingsstarten (se avsnitt Varningar och försiktighet).

## **Trafik**

Då trötthet och yrsel kan förekomma som biverkning kan reaktionsförmågan och omdömesförmågan minska, vilket bör observeras t ex vid bilkörning och precisionsbetonat arbete.

## Biverkningar

*Konventionell och högdosbehandling:* Biverkningsfrekvensen och svårighetsgraden beror på den tillförda dosen, expositionstiden och administrationssättet, men biverkningar har setts vid alla doser och kan uppträda när som helst under behandlingen. De flesta biverkningarna är reversibla vid tidig upptäckt. När allvarliga reaktioner förekommer ska dosen minskas eller behandlingen utsättas och lämpliga åtgärder sättas in (se avsnitt Överdoser). Om metotrexatbehandlingen åter sätts in, ska det göras med försiktighet efter adekvat övervägande om ytterligare behov av läkemedlet. Ökad uppmärksamhet på eventuellt återkommande toxicitet bör iakttas.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna inkluderar ulcererande stomatit, leukopeni, illamående, uppkördhet och onormalt obehag. Andra frekvent rapporterade biverkningar är sjukdomskänsla, onaturlig trötthet, frossbrytningar och feber, yrsel, minskat motstånd mot infektioner. Ulcerationer av den orala mucosan är vanligen det första tecknet på toxicitet.

Andra biverkningar som har rapporterats med metotrexat anges nedan enligt organklass och frekvens. I onkologiska sammanhang kan det vara svårt att koppla en viss reaktion till metotrexat på grund av samtidig behandling och den bakomliggande sjukdomen. I avsnitt Varningar och försiktighet finns särskilda hänvisningar till medicinskt betydelsefulla och långvariga händelser, bland annat till följd av långtidsbehandling eller höga kumulativa doser (t.ex. levertoxicitet).



Behandling med folinsyra vid högdosterapi kan motverka eller lindra flertalet biverkningar. Vid tecken på leukopeni rekommenderas att metotrexat tillfälligt utsättes.

Frekvenskategorierna definieras som: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Sepsis		Infektioner (inklusive dödlig sepsis), pneumoni, <i>pneumocystis carinii</i> -pneumoni, nokardios, histoplasmos, kryptokokkos, Herpes zoster, H. simplex-hepatit,

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					disseminerad H. simplex, cytomegalovirus-infektion (inklusive cytomegaloviral pneumoni), återaktivering av hepatit B-infektion försämring av hepatit C-infektion
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>		Lymfom, inklusive reversibelt lymfom		Tumor-lysis syndrom	

<b>Klassificering av organsystem</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Mycket sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Benmärgs depression i form av leukopeni, trombocytopeni, anemi, näsblödningar		Aplastisk anemi, lymfo-proliferativa störningar	Agranulocytos, pancytopeni, leukopeni, neutropeni, lymfadenopati (även reversibel), eosinofili, megaloblast-anemi
<b>Immun-systemet</b>		Anafylaktiska reaktioner		Hypogammaglobulinemi	
<b>Metabolism och nutrition</b>			Diabetes		
<b>Psykiska störningar</b>			Depression och konfusion, ändrat stämningsläge, övergående kognitiv		

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			dysfunktion		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Parestesi	Huvudvärk, hemipares, konvulsioner, encefalopati, leukoencefalopati	Dåsighet, pares, påverkan på talet inkl dysartiri och afasi	Onormala sinnesförnimmelser, kranialnervs-sjukdom	Ökat cerebrospinalt vätsketryck, neurotoxicitet, araknoidit, paraplegi, stupor, ataxi, demens, yrsel
<b>Ögon</b>			Dimsyn, allvarliga synförändringar	Övergående blindhet/synförlust, konjunktivit	
<b>Hjärtat</b>			Hypotension	Perikardieeffusion, utgjutning, Perikardit	
<b>Blodkärl</b>			Tromboemboliska	Vaskulit	

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			reaktioner (inkl, arteriell trombos, cerebral trombos, tromboflebit, djup ventrombos, retinal ventrombos, lungemboli)		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Interstitiell pneumonit, inkl dödsfall, pleurautgjutning	Pulmonell fibros, faryngit	Kronisk obstruktiv lungsjukdom	Kronisk interstitiell lungsjukdom, alveolit, dyspné, bröstsmärtor, hypoxi, hosta
<b>Magtarmkanalen</b>		Pankreatit, minskad aptit, stomatit,	Gingivit, melaena (blodig avföring),	Hematemesis	Perforation av tarm, icke-infektios

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		kräkning, diarré	gastro-intestinala blödningar och ulcerationer, enterit	(blodiga kräkningar)	peritonit, glossit, illamående
Lever och gallvägar		Förhöjning av leverenzymmer	Akut hepatit, Levertoxicitet, kronisk fibros och cirrhos	Minskning av serumalbumin	Leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), alopeci	Smärtsam erosion av psoriasis plaques, akne, ekkhymos/blodutgjutning, nodule, erytema multiforme, erytematösa utslag,	Furunkulos, teleangiektasier	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, dermatit, petekier

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			fotosensitivitet, pigment-förändringar, rodnande utslag, sår i huden, urtikaria		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Artralgi/myalgi, stressfrakturer, osteoporosis		Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar)
Njurar och urinvägar		Allvarlig nefropati, njursvikt	Dysuri	Azotemi, cystit, hematuri	Proteinuri
Graviditet, puerperium och perinatal-period		Missbildningar hos fostret	Missfall		Fosterdöd
		Vaginalulceration	Menstruations-rubbningar	Vaginala flytningar, fertilitets-sänkning	Urogenital dysfunktion

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				törningar i form av defekt oogenes och spermatogenes, övergående oligospermi, impotens, infertilitet, minskad libido	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället			Nodulus	Plötslig död	Feber, frossa, sjukdomskänsla, trötthet

## Överdoser

Erfarenhet av överdosering med metotrexat har i allmänhet varit i samband med oral och intratekal behandling även om överdosering



i samband med intravenös och intramuskulär administrering också har rapporterats.

Fall av överdosering har rapporterats, ibland dödliga, på grund av att patienten felaktigt tagit oralt metotrexat dagligen i stället för en gång i veckan. I dessa fall var de vanligaste symtomen hematologiska och gastrointestinala reaktioner. Exempel är leukopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, benmärgsdepression, mucositis, stomatit, oral ulceration, illamående, kräkningar, gastrointestinal ulceration, gastrointestinal blödning. I vissa fall rapporterades inga symtom. Det finns rapporter om dödsfall i samband med överdosering. I dessa fall rapporterades även tillstånd med sepsis eller septisk chock, njursvikt och aplastisk anemi.

Intratekal överdosering ger oftast CNS-symtom inkluderande huvudvärk, illamående och kräkningar, kramper eller konvulsioner och akut toxisk encefalopati. I vissa fall har inga symtom rapporterats. Det finns rapporter om dödsfall efter intratekal överdosering. I dessa fall har bråck i lill-hjärnan samtidigt med förhöjt intrakraniellt tryck och toxisk encefalopati även rapporterats.

*Rekommenderad behandling:*

*Antidotbehandling:* Folinsyra bör tillföras parenteralt och dosen bör vara minst lika stor som den tillförda dosen av metotrexat och helst ges inom 1 timme.

Folinsyra är indicerat för att minska toxiciteten och motverka effekten av överdos av metotrexat. Folinsyrabehandling ska sättas in så fort som möjligt. Allt eftersom tidsintervallet mellan tillförelse

av metotrexat och insättande av folinsyra ökar, minskar den toxicitetsdämpande effekten hos folinsyra.

Uppföljning av serumkoncentrationen av metotrexat är nödvändig för att kunna bestämma optimal folinsyrados samt behandlingens längd.

I de fall kraftig överdosering föreligger kan hydrering och alkalisering av urinen krävas för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i renala tubuli. Varken standardhemodialys eller peritonealdialys har visats sig öka elimineringen av metotrexat.

Vid överdosering av metotrexat kan akut intermitterent hemodialys med användande av så kallad "high-flux" dialysator prövas.

Intratekal överdosering kan kräva intensiva systemiska understödjande åtgärder såsom systemiskt tillförd folinsyra i hög dos, alkalisk diures, akut CSF-dränering och ventrikulolombar perfusion.

## **Farmakodynamik**

Metotrexat (4-amino-10-metylfolsyra) är en antimetabolit och analog av folsyra. Läkemedlet tar sig in i cellerna via ett aktivt transportsystem för reducerade folater och till följd av en relativt irreversibel bindning. Metotrexat hämmar dihydrofolsyrareduktas. Dihydrofolater måste reduceras till tetrahydrofolater av detta enzym innan de kan användas som bärare av ett-kolgrupper under syntesen av purinnukleotider och tymidylat. Därför stör metotrexat DNA-syntesen, rekonstruktion och cellulär replikation. Affiniteten

till dihydrofolatreduktas för metotrexat är avsevärt mycket större än affiniteten till folsyra och dihydrofolsyra. Till följd av detta kan inte ens mycket stora mängder av folsyra som ges samtidigt helt uppväga effekterna av metotrexat. Läkemedlet tycks även orsaka en ökning av intracellulärt deoxiadenosintrifosfat, som antas hämma ribonukleotidreduktionen, och polynukleotidligas, ett enzym som är involverat i DNA-syntes och DNA-rekonstruktion.

Aktivt prolifererande vävnader som maligna celler, benmärg, fosterceller, slemhinnor i mun och tarmar, spermatogonier och celler i urinblåsan är i allmänhet mest känsliga för denna effekt av metotrexat. Genom ökad cellulär proliferation kan metotrexat hämma malign tillväxt utan att det uppstår irreversibla skador på normala vävnader.

Höga doser av metotrexat, följt av räddningsbehandling med folinsyra, används som en del i behandlingen av patienter med icke-metastaserat osteosarkom. Den ursprungliga anledningen till denna högdosbehandling med metotrexat grundades på konceptet om selektiv undsättande behandling med folinsyra av normala vävnader. Senare rön antyder att högdosbehandling med metotrexat även kan övervinna metotrexatresistens som beror på nedsatt aktiv transport, minskad affinitet av dihydrofolsyrereduktas för metotrexat, förhöjda nivåer av dihydrofolsyrereduktas som ett resultat av genamplifiering eller minskad polyglutamation av metotrexat. Den exakta verkningsmekanismen är okänd.

## **Farmakokinetik**

### *Absorption*

Metotrexat absorberas snabbt och fullständigt efter intramuskulär administrering och högsta serumnivå uppnås inom 0,25–2 timmar.

Den orala absorptionen förefaller vara dosberoende. Högsta serumnivå uppnås inom en till fem timmar. Vid doser på 30 mg/m<sup>2</sup> eller mindre absorberas metotrexat i allmänhet väl och har en genomsnittlig biotillgänglighet på cirka 60 %. Absorptionen av doser över 80 mg/m<sup>2</sup> är betydligt mindre, möjligen på grund av en mättnadseffekt. Det finns dock en stor variabilitet i absorption av metotrexat. De högsta serumnivåer som uppnås efter oral administrering är något lägre än de nivåer som kan ses efter en intramuskulär injektion.

### *Distribution*

Efter intravenös administrering är den initiala distributionsvolymen omkring 0,18 l/kg och distributionsvolymen vid steady state är omkring 0,4 till 0,8 l/kg. Metotrexat konkurrerar med reducerade folater om aktiv transport genom cellmembranen via en aktiv transportprocess med en enda bärare. Vid serumkoncentrationer på mer än 100 mikromolar blir passiv diffusion en viktig väg för att uppnå effektiva intracellulära koncentrationer. Metotrexat i serum är till omkring 50 % reversibelt bundet till protein.

Metotrexat distribueras i stor utsträckning till olika vävnader, med högst koncentration i njurarna, gallblåsan, mjälten, levern och huden. Metotrexat i terapeutisk mängd tränger inte genom blod-cerebrospinalvätskebarriären när det ges oralt eller parenteralt.

Höga koncentrationer av läkemedlet i cerebrospinalvätska kan uppnås vid intratekal administrering.

Små mängder har upptäckts i saliv och bröstmjolk. Läkemedlet passerar genom placenta.

### *Metabolism*

Vid låga doser tycks inte metotrexat genomgå någon betydande metabolism, men efter behandling vid höga doser genomgår metotrexat hepatisk och intracellulär metabolism till polyglutamatformer som åter kan omvandlas till metotrexat med hjälp av hydrolasenzymmer. En liten mängd metabolism till 7-hydroximetotrexat kan förekomma vid doser som ofta förskrivs. Metotrexat metaboliseras delvis av tarmfloran efter oral administrering.

Halveringstid: den slutliga halveringstid som rapporterats för metotrexat är omkring tre till tio timmar för patienter som får behandling mot psoriasis eller reumatoid artrit alternativt antineoplastisk lågdosbehandling (mindre än  $30 \text{ mg/m}^2$ ). För patienter som får höga doser metotrexat är den slutliga halveringstiden 8 till 15 timmar.

För pediatrika patienter som fick metotrexat för akut lymfocytisk leukemi ( $6,3$  till  $30 \text{ mg/m}^2$ ) eller för JRA ( $3,75$  till  $26,2 \text{ mg/m}^2$ ) rapporterades den slutliga halveringstiden till ett intervall på  $0,7$  till  $5,8$  timmar respektive  $0,9$  till  $2,3$  timmar.

### *Eliminering*

Elimineringen sker huvudsakligen genom utsöndring via njurarna och är beroende av dosering och administreringsätt. Vid intravenös administrering utsöndras  $80\%$  till  $90\%$  av den administrerade dosen i oförändrad form i urinen inom 24 timmar

varefter 1–2 % av resterande dos utsöndras dagligen. Utsöndring via gallan förekommer i begränsad utsträckning: högst 10 % av den administrerade dosen. Enterohepatisk recirkulation av metotrexat har föreslagits.

Utsöndring via njurarna sker genom glomerulär filtrering och aktiv tubulär sekretion. Icke-linjär eliminering på grund av mättnad av renal tubulär reabsorption har observerats hos psoriasispatienter vid doser på mellan 7,5 och 30 mg. Nedsatt njurfunktion eller samtidig användning av läkemedel som svaga organiska syror som också genomgår tubulär sekretion kan öka metotrexatnivåerna i serum markant. Enligt rapporter föreligger en korrelation mellan metotrexatclearance och kreatininclearance.

Total clearance för metotrexat ligger i genomsnitt på 12 l/h, men clearancefrekvensen varierar mycket och minskar i allmänhet vid högre doser.

## **Prekliniska uppgifter**

Djurstudier har visat att metotrexat minskar fertiliteten och att det är embryotoxiskt, fostertoxiskt och teratogent. Metotrexat är mutagent *in vivo* och *in vitro*, men den kliniska signifikansen är oklar då studier avseende karcinogenicitet hos gnagare har gett skilda resultat. Kroniska toxicitetsstudier på möss, råttor och hund visade på toxiska effekter i form av magtarmlesioner, myelosuppression och levertoxicitet.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

En ml innehåller metotrexat 25 mg respektive 100 mg.

## Förteckning över hjälpämnen

*25 mg/ml:*

natriumklorid

natriumhydroxid

vatten för injektionsvätskor

*100 mg/ml:*

natriumhydroxid

vatten för injektionsvätskor

## Blandbarhet

Methotrexate får inte blandas med andra läkemedel än de som nämns under Hantering, hållbarhet och förvaring.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

Beredda blandningar av Methotrexate med infusionslösning bör användas inom 12 timmar av hygieniska skäl.

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Stamlösningar, injektionsvätskor och infusionskoncentrat av Methotrexate Pfizer är blandbara med följande infusionslösningar, för vilka maximal studerad koncentration av metotrexat angivits inom parentes:

Glukos 50 mg/ml (28 mg/ml)

Glukos 100 mg/ml (2 mg/ml)

Natriumklorid 9 mg/ml (28 mg/ml)

Methotrexate är också kompatibelt med Ringer-glukos, Ringer-laktat, glukos i Ringer-laktat och glukos i natriumklorid. Lösningar som innehåller konserveringsmedel får inte användas i samband med intratekal administrering eller vid högdosbehandling.

### *Beredning av lösning*

25 mg/ml injektions-/ infusionsvätska kan användas direkt till intravenös eller intramuskulär injektion eller blandas med lämplig infusionslösning (se ovan).

100 mg/ml infusionskoncentrat ska spädas med lämplig infusionslösning (se ovan). Den stora förpackningen (50 ml) kan även tillföras parallellt med lämplig infusionslösning.

Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas även till Arbetsmiljöverkets gällande föreskrifter om cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt.

Gravida personer får inte hantera och/eller administrera produkten.

## **Förpackningsinformation**

*Injektions-/infusionsvätska, lösning 25 mg/ml (gulfärgad lösning)*

1 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

2 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

8 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

20 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

*Koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg/ml (gulfärgad*



lösning)

50 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

10 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*