

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metex 7,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Metex 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Metex 12,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Metex 15 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Metex 17,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Metex 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Metex 22,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Metex 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Metex 27,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Metex 30 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ferdigfylt penn med 0,15 ml oppløsning inneholder 7,5 mg metotreksat.
1 ferdigfylt penn med 0,20 ml oppløsning inneholder 10 mg metotreksat.
1 ferdigfylt penn med 0,25 ml oppløsning inneholder 12,5 mg metotreksat.
1 ferdigfylt penn med 0,30 ml oppløsning inneholder 15 mg metotreksat.
1 ferdigfylt penn med 0,35 ml oppløsning inneholder 17,5 mg metotreksat.
1 ferdigfylt penn med 0,40 ml oppløsning inneholder 20 mg metotreksat.
1 ferdigfylt penn med 0,45 ml oppløsning inneholder 22,5 mg metotreksat.
1 ferdigfylt penn med 0,50 ml oppløsning inneholder 25 mg metotreksat.
1 ferdigfylt penn med 0,55 ml oppløsning inneholder 27,5 mg metotreksat.
1 ferdigfylt penn med 0,60 ml oppløsning inneholder 30 mg metotreksat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
Klar, gulbrun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Metex er indisert for behandling av

- aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter,
- polyartrittiske former av alvorlig, aktiv, juvenil idiopatisk artritt, hvor respons på ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) ikke har vært adekvat,
- moderat til alvorlig psoriasis hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling, samt kraftig psoriasisartritt hos voksne,
- mild til moderat Crohns sykdom, enten alene eller i kombinasjon med kortikosteroider, hos voksne pasienter som ikke reagerer på behandling eller som er intolerante overfor tiopuriner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Viktig advarsel om dosering av Metex (metotreksat)

Ved behandling av revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt, psoriasis, psoriasisartritt og Crohns sykdom, skal Metex (metotreksat) **kun brukes én gang i uken**. Feildosering av Metex (metotreksat) kan føre til alvorlige bivirkninger, inkludert dødsfall. Les dette avsnittet i preparatomtalen svært nøye.

Metotreksat bør kun forskrives av leger med ekspertise innen bruk av metotreksat og grundig forståelse av risikoene ved behandling med metotreksat. Pasienter som selv skal sette metotreksat, må få opplæring og trening i korrekt injeksjonsteknikk. Den første injeksjonen med Metex bør utføres under direkte tilsyn av lege. Metex skal injiseres **én gang pr. uke**.

Pasienten skal underrettes uttrykkelig om at administrasjonen av Metex skjer **kun én gang i uken**. Det anbefales å velge en egnet, fast ukedag for injeksjonen.

Eliminasjonen av metotreksat er redusert hos pasienter med et "tredje distribusjonsområde" (ascites, pleuraeffusjoner). Slike pasienter må overvåkes spesielt nøye med tanke på toksisitet, og krever dosereduksjon eller i enkelte tilfeller seponering av metotreksatadministrasjon (se pkt. 5.2 og 4.4).

Dosering

Dosering hos voksne pasienter med revmatoid artritt

Anbefalt startdose er 7,5 mg metotreksat **én gang i uken**, administrert subkutan. Avhengig av sykdommens individuelle aktivitet og pasientens toleranse, kan startdosen økes gradvis med 2,5 mg pr. uke. En ukentlig dose på 25 mg skal vanligvis ikke overskrides. Doser på over 20 mg/uke er forbundet med betydelig økt toksisitet, særlig beinmargshemming. Behandlingsrespons kan forventes etter omtrent 4 - 8 uker. Når det terapeutisk ønskede resultat er oppnådd, skal dosen gradvis reduseres til den lavest mulige effektive vedlikeholdsdosen.

Pediatrisk populasjon

Dosering hos barn og ungdom under 16 år med polyartrittiske former av juvenil idiopatisk artritt

Anbefalt dose er 10–15 mg/m² kroppsoverflate (BSA)/**én gang i uken**. I terapirefraktære tilfeller kan den ukentlige dosen økes til 20 mg/m² kroppsoverflate/**én gang i uken**. Hyppigere kontroller er imidlertid indisert hvis dosen økes.

På grunn av begrensede data vedrørende intravenøs bruk hos barn og ungdom, er parenteral administrasjon begrenset til subkutan injeksjon.

Pasienter med juvenil idiopatisk artritt (JIA) bør alltid henvises til en revmatolog som er spesialist innen behandling av barn/ungdom.

Metex bør ikke brukes hos barn < 3 år da det ikke foreligger tilstrekkelige data vedrørende effekt og sikkerhet hos denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Dosering hos pasienter med psoriasis vulgaris og psoriasisartritt

Det anbefales at en testdose på 5 - 10 mg administreres parenteralt, én uke før behandlingen, for å påvise idiosynkratiske bivirkninger. Anbefalt startdose er 7,5 mg metotreksat **én gang i uken**, administrert subkutan. Dosen skal økes gradvis, men skal generelt ikke overskride en ukentlig dose på 25 mg metotreksat. Doser på over 20 mg pr. uke kan være forbundet med betydelig økt toksisitet, særlig beinmargshemming. Respons på behandlingen kan som regel forventes etter omtrent 2 - 6 uker. Når det terapeutisk ønskede resultat er oppnådd, skal dosen gradvis reduseres til den lavest mulige effektive vedlikeholdsdosen.

Maksimal ukentlig dose

Dosen økes etter behov, men bør vanligvis ikke overskride en maksimal anbefalt ukentlig dose på 25 mg. I noen få eksepsjonelle tilfeller kan en høyere dose være klinisk berettiget, men den bør ikke overskride en maksimal ukentlig dose på 30 mg metotreksat, da toksisiteten vil øke betydelig.

Dosering hos pasienter med Crohns sykdom

- Induksjonsbehandling:

25 mg/uke administrert subkutant.

Respons på behandlingen kan forventes innen ca. 8 - 12 uker.

- Vedlikeholdsbehandling:
15 mg/uke administrert subkutant.

Det foreligger ikke tilstrekkelig erfaring hos den pediatriske populasjonen til å anbefale Metex for behandling av Crohns sykdom hos denne populasjonen.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Metex skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosen skal justeres som følger:

Kreatininclearance (ml/min)	Dose
≥ 60	100 %
30 - 59	50 %
< 30	Metex må ikke brukes

Se pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Metotreksat skal administreres med stor forsiktighet, hvis overhodet, til pasienter med signifikant aktiv eller tidligere leversykdom, spesielt som følge av alkohol. Hvis bilirubin er > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), er metotreksat kontraindisert.

For fullstendig liste over kontraindikasjoner se pkt. 4.3.

Bruk hos eldre pasienter

Dosereduksjon skal vurderes hos eldre pasienter på grunn av redusert lever- og nyrefunksjon, samt lavere folatreserver som inntreffer med økt alder.

Bruk hos pasienter med et "tredje distribusjonsområde" (pleuraeffusjoner, ascites)

Siden halveringstiden til metotreksat kan forlenges til 4 ganger normal lengde hos pasienter med et tredje distribusjonsområde, kan dosereduksjon eller i enkelte tilfeller seponering av metotreksatadministrasjon, være nødvendig (se pkt. 5.2 og 4.4).

Administrasjonsmåte

Legemidlet er kun til engangsbruk.

Metex injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn kan kun gis subkutant.

Legen bestemmer behandlingens totale varighet.

Veiledning om hvordan Metex injeksjonsvæske, oppløsning brukes kan finnes nedenfor.

Merk at alt innholdet i pennen skal injiseres.

Instruksjoner for subkutan bruk av Metex med gul hette og gul injeksjonsknapp (tre-trinns automatisk injeksjonsenhet)

De beste stedene for injeksjonen er:

- øvre del av låret
- magen, unntatt området rundt navlen

1. Rens ved og rundt det valgte injeksjonsstedet.
2. Dra hetten rett av.
3. Lag en hudfold ved å klype området rundt injeksjonsstedet forsiktig sammen.
4. Hudfolden skal holdes sammen til pennen med Metex er fjernet fra huden etter injeksjonen.
5. Trykk pennen med Metex bestemt i en 90-graders vinkel inn i huden slik at knappen låses opp. Trykk deretter på knappen (du hører et klikk som angir at injeksjonen starter).

6. Ikke fjern pennen med Metex fra huden før injeksjonen er fullført for å unngå ufullstendig injeksjon. Hele injeksjonen kan ta opptil 5 sekunder.
7. Fjern pennen med Metex fra huden i samme 90-graders vinkel.
8. Beskyttelseshetten går tilbake og låses automatisk på plass over kanylen.

Instruksjoner for subkutan bruk av Metex med gjennomiktig beskyttelseshette og blått kanyledeksel (to-trinns automatisk injeksjonsenhet)

De beste stedene for injeksjonen er:

- øvre del av låret
- nedre del av magen, unntatt 5 cm rundt navlen

1. Rens injeksjonsstedet.
2. Dra den gjennomiktige beskyttelseshetten rett av.
3. Plasser det blå kanyledekslet uten hette i en 90-graders vinkel mot huden. Det er ikke nødvendig å lage en hudfold.
4. Start injeksjonen ved å trykke pennen med Metex helt ned (du hører et klikk som angir at injeksjonen starter).
5. Fortsett å holde pennen med Metex ned mot huden for å fullføre injeksjonen til:
 - ✓ du hører et nytt klikk, kort tid etter det første klikket
 - ✓ eller: den blå stempelstangen har sluttet å bevege seg og fyller inspeksjonsvinduet
 - ✓ eller: det har gått 5 sekunder
6. Fjern pennen med Metex fra huden i samme 90-graders vinkel.
7. Det blå kanyledekslet går tilbake og låses automatisk på plass over kanylen.

Merk:

Ved bytte fra oral til parenteral administrasjon kan dosereduksjon være nødvendig på grunn av den varierende biotilgjengeligheten til metotreksat etter oral administrasjon.

Folsyretillegg kan vurderes i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for behandlingen.

4.3 Kontraindikasjoner

Metex er kontraindisert ved

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2),
- alkoholmisbruk,
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på mindre enn 30 ml/min., se pkt. 4.2 og pkt. 4.4),
- underliggende bloddyskrasi, f.eks. beinmargshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi,
- alvorlige, akutte eller kroniske infeksjoner, f.eks. tuberkulose, HIV eller andre immunsviktsyndromer,
- sår i munnhulen og kjent aktiv gastrointestinal ulcussykdom,
- graviditet og amming (se pkt. 4.6),
- samtidig vaksinerings med levende vaksiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter må få tydelig beskjed om at behandlingen må administreres **én gang i uken**, ikke hver dag. Pasienter som får behandling skal være under passende overvåkning slik at tegn på eventuelle toksiske effekter eller bivirkninger kan oppdages og vurderes med minimal forsinkelse. Behandling med metotreksat bør derfor kun initieres og overvåkes av leger med kunnskap og erfaring innen bruk av antimetabolittbehandling. På grunn av muligheten for alvorlige eller til og med fatale toksiske reaksjoner, må legen fortelle pasienten om alle relaterte risikoer og anbefalte sikkerhetstiltak.

Anbefalte undersøkelser og sikkerhetstiltak

Før metotreksatbehandling igangsettes eller gjenopptas etter en hvileperiode

Fullstendig blodtelling med differensialtelling og telling av trombocytter, leverenzymmer, bilirubin, serumalbumin, røntgen thorax og nyrefunksjonstester. Ved klinisk indikasjon må tuberkulose og hepatitt ekskluderes.

Under behandlingen

Testene under skal utføres én gang i uken de to første ukene, deretter annenhver uke den neste måneden, etter dette, avhengig av leukocyttantallet og pasientens stabilitet, minst én gang i måneden i løpet av de neste seks månedene og minst hver tredje måned etterpå.

Det skal også vurderes økt overvåkingsfrekvens ved økning av dosen. Særlig skal eldre pasienter undersøkes for tidlige tegn på toksisitet i korte intervaller.

1. Undersøkelse av munn og hals for **slimhinneendringer**
2. **Fullstendig blodtelling** med differensialtelling og telling av trombocytter. Hematopoetisk hemming forårsaket av metotreksat kan oppstå plutselig og ved tilsynelatende trygge doser. Enhver betydelig nedgang av antallet hvite blodlegemer eller trombocytter indiserer umiddelbar seponering og egnet støttende behandling. Pasienter skal oppfordres til å rapportere alle tegn og symptomer som kan tyde på infeksjon. Pasienter som samtidig benytter hematotoksiske legemidler (f.eks. leflunomid) bør overvåkes nøye med blodcelletelling og telling av trombocytter.
3. **Leverfunksjonstester:** Behandlingen bør ikke startes, eller bør seponeres, hvis det foreligger vedvarende eller signifikante unormale leverfunksjonstester, andre ikke-invasive undersøkelser av leverfibrose eller leverbiopsier.

Det har vært rapportert om midlertidige økninger av transaminaser på to eller tre ganger den øvre grensen i normalområdet, med en hyppighet på 13–20 %. Vedvarende økning av leverenzymmer og/eller reduksjon i serumalbumin kan være en indikasjon på alvorlig hepatotoksitet. Ved vedvarende økning av leverenzymmer, må man vurdere å redusere dosen eller seponere behandlingen.

Histologiske endringer, fibrose og, i sjeldnere tilfeller, levercirrhose, kan forekomme uten foregående unormale leverfunksjonstester. Det finnes tilfeller av cirrhose med normale transaminaser. Ikke-invasive diagnostiske metoder for overvåking av leverstatus må derfor overveies i tillegg til leverfunksjonstester. Leverbiopsi må overveies på individuelt grunnlag med hensyn til pasientens komorbiditeter, anamnese og risikoene forbundet med biopsi. Risikofaktorer for hepatotoksitet inkluderer høyt tidligere alkoholinntak, vedvarende økning av leverenzymmer, anamnese med leversykdom, familiær anamnese med arvelige leversykdommer, diabetes mellitus, fedme og tidligere kontakt med hepatotoksiske legemidler eller kjemikalier og langsiktig metotreksatbehandling.

Andre hepatotoksiske legemidler ikke gis under behandling med metotreksat *med mindre det er helt nødvendig*. Inntak av alkohol bør unngås (se pkt. 4.3 og 4.5). Nærmere overvåking av leverenzymmer bør utføres ved samtidig bruk av andre hepatotoksiske legemidler.

Økt forsiktighet bør utvises hos pasienter med insulinavhengig diabetes mellitus, ettersom isolerte tilfeller av levercirrhose har oppstått under metotreksatbehandling uten forhøyede transaminaser.

4. **Nyrefunksjonen** skal overvåkes ved hjelp av nyrefunksjonstester og urinanalyser (se pkt. 4.2 og 4.3). Siden metotreksat hovedsakelig elimineres via nyrene, kan økte serumkonsentrasjoner forventes i tilfeller med nedsatt nyrefunksjon, noe som kan føre til alvorlige bivirkninger.

Ved mulighet for nedsatt nyrefunksjon (f.eks. hos eldre), bør kontroller utføres oftere. Dette gjelder særlig ved samtidig behandling med legemidler som påvirker eliminasjonen av metotreksat, som forårsaker nyreskade (f.eks. ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler) eller som kan føre til redusert blodcelledannelse. Dehydrering kan også intensivere toksisiteten av metotreksat.

5. Vurdering av **respirasjonssystemet**: En må være oppmerksom på symptomer på nedsatt lungefunksjon og om nødvendig må lungefunksjonstest utføres. Påvirkning av lungene krever rask diagnostisering og seponering av metotreksat. Lungesyntomer (særlig tørr, ikke-produktiv hoste) eller ikke-spesifikk pneumonitt som oppstår under metotreksatbehandlingen, kan være tegn på en potensielt farlig lesjon og kan kreve at behandlingen avbrytes og tilstanden undersøkes nøye. Akutt eller kronisk interstitiell pneumonitt, ofte forbundet med eosinofili i blodet, kan oppstå, og det er rapportert om dødsfall. Selv om det er kliniske variasjoner, må infeksjoner utelukkes hos typiske pasienter med metotreksatindusert lungesynddom som omfatter feber, hoste, dyspné, hypoksemi og infiltrat på røntgen thorax. Lungesynddommer indusert av metotreksat var ikke alltid fullstendig reversibel. Denne lesjonen kan oppstå ved alle doseringer. I tillegg har pulmonal alveolær blødning blitt rapportert når metotreksat har blitt brukt ved revmatologiske og relaterte indikasjoner. Denne bivirkningen kan også være relatert til vaskulitt og annen komorbiditet. Hvis pulmonal alveolær blødning mistenkes, bør umiddelbare undersøkelser vurderes for å bekrefte denne diagnosen.
6. På grunn av dets effekt på **immunsystemet**, kan metotreksat svekke responsen på vaksinasjon og påvirke resultatet av immunologiske tester. Spesiell forsiktighet bør utvises ved inaktive, kroniske infeksjoner (f.eks. herpes zoster, tuberkulose, hepatitt B eller C) pga. mulig aktivering. Vaksinasjon med levende vaksiner må ikke utføres under metotreksatbehandling.

Maligne lymfomer kan oppstå hos pasienter som får lave metotreksatdoser, og i slike tilfeller må behandlingen avsluttes. Dersom lymfomene ikke viser tegn på spontan regresjon, må cytostatisk behandling igangsettes.

Det er rapportert at samtidig administrasjon av folatantagonister, f.eks. trimetoprim/sulfametoksazol, i sjeldne tilfeller har ført til akutt megaloblastisk pancytopeni.

Fotosensibilitet

Fotosensibilitet manifestert ved en overdrevet solforbrenningsreaksjon er observert hos noen personer som tar metotreksat (se pkt. 4.8). Eksponering for intense sol- eller UV-stråler bør unngås med mindre det er medisinsk indisert. Pasienter bør bruke tilstrekkelig solbeskyttelse for å beskytte seg mot intens sollys.

Strålingsindusert dermatitt og solforbrenning kan vende tilbake under metotreksatbehandling ("recall"-reaksjon). Psoriasislesjoner kan forverres under UV-stråling og samtidig administrasjon av metotreksat.

Eliminasjonen av metotreksat er redusert hos pasienter med et "tredje distribusjonsområde" (ascites, pleuraeffusjoner). Slike pasienter må overvåkes spesielt nøye med tanke på toksisitet, og krever dosereduksjon eller i enkelte tilfeller seponering av metotreksatadministrasjonen. Pleuraeffusjoner og ascites må dreneres før oppstart av metotreksatbehandlingen (se pkt. 5.2).

Diaré og sårdannende stomatitt kan være toksiske effekter som gjør det nødvendig å avbryte behandlingen, hvis ikke kan blødende enteritt og død som følge av intestinal perforasjon forekomme.

Vitaminpreparater eller andre produkter som inneholder folsyre, folinsyre eller derivater av disse, kan redusere effekten av metotreksat.

Ved behandling av psoriasis skal metotreksat begrenses til moderat til alvorlig psoriasis som ikke gir adekvat respons på topiske behandlingsformer, men kun når diagnosen er fastslått ved hjelp av biopsi og/eller etter dermatologisk konsultasjon.

Encefalopati/leukoencefalopati er rapportert hos onkologiske pasienter som har fått behandling med metotreksat, og kan ikke utelukkes for behandling med metotreksat ved ikke-onkologiske indikasjoner.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert hos pasienter som har fått metotreksat, hovedsakelig i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. PML kan være fatalt og bør overveies i differensialdiagnostikken hos immunsupprimerte pasienter med nyoppståtte eller forverrede nevrologiske symptomer.

Fertilitet og reproduksjon

Fertilitet

Nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenoré hos mennesker er rapportert under behandling og i en kort periode etter seponering av metotreksatbehandling, noe som påvirker spermatogenese og oogenese under behandlingsperioden. Disse effektene synes å være reversible ved seponering av behandling.

Teratogene effekter – reproduksjonsrisiko

Metotreksat forårsaker embryotoksisitet, abort og fostermisdannelser hos mennesker. De mulige effektene på reproduksjonen, fostertap og medfødte misdannelser skal derfor diskuteres med fertile kvinnelige pasienter (se pkt. 4.6). Graviditet skal utelukkes før Metex brukes. Ved behandling av kvinner i fruktbar alder skal sikker prevensjon brukes under behandlingen og minst seks måneder etter behandlingen.

Prevensjonsråd til menn, se pkt. 4.6.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Pediatrik populasjon

Metex bør ikke brukes hos barn < 3 år da det ikke foreligger tilstrekkelige data vedrørende effekt og sikkerhet hos denne populasjonen (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Dinitrogenoksid

Bruk av dinitrogenoksid øker effekten av metotreksat på metabolismen av folater og gir økt toksisitet, som alvorlig, uforutsigbar myelosuppresjon og stomatitt. Selv om effekten kan reduseres ved administrasjon av kalsiumfolinat, bør samtidig bruk av dinitrogenoksid og metotreksat unngås.

Alkohol, hepatotoksiske legemidler og hematotoksiske legemidler

Sannsynligheten for at metotreksat utviser en hepatotoksisk effekt økes med jevnlig alkoholforbruk og når andre hepatotoksiske legemidler tas på samme tid (se pkt. 4.4). Pasienter som tar andre hepatotoksiske legemidler samtidig (f.eks. leflunomid) skal overvåkes nøye. Det samme skal tas i betraktning ved samtidig administrasjon av hematotoksiske legemidler (f.eks. leflunomid, azatioprin, retinoider, sulfasalazin). Forekomstene av pancytopeni og hepatotoksitet kan øke når leflunomid kombineres med metotreksat.

Kombinert behandling med metotreksat og retinoider som acitretin eller etretinat øker risikoen for hepatotoksitet.

Orale antibiotika

Orale antibiotika som tetracykliner, kloramfenikol og ikke-absorberbare, bredspektrede antibiotika kan påvirke den enterohepatiske sirkulasjonen ved å hemme tarmfloraen eller undertrykke den bakterielle metabolismen.

Antibiotika

Antibiotika, som penicilliner, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloksacin og cefalotin kan i enkelttilfeller redusere nyreclearance av metotreksat, slik at økte serumkonsentrasjoner av metotreksat med samtidig hematologisk og gastrointestinal toksisitet kan forekomme.

Legemidler med høy plasmaproteinbinding

Metotreksat er plasmaproteinbundet og kan fortrenses av andre proteinbundne legemidler som salisylater, hypoglykemiske midler, diuretika, sulfonamider, difenylhydantoiner, tetracykliner, kloramfenikol og p-aminobenzosyre, samt sure antiinflammatoriske midler, noe som kan føre til økt toksisitet ved samtidig bruk.

Probenecid, svake organiske syrer, pyrazoler og ikke-steroid antiinflammatoriske midler

Probenecid, svake organiske syrer som "loop"-diuretika og pyrazoler (fenylbutazon) kan redusere elimineringen av metotreksat, og høyere serumkonsentrasjoner som induserer høyere hematologisk toksisitet kan forventes. Det er også en mulighet for økt toksisitet når lave metotreksatdoser og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler eller salisylater kombineres.

Legemidler med negative effekter på beinmargen

Ved medisinerings med legemidler som kan ha negative effekter på beinmargen (f.eks. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoksazol, kloramfenikol, pyrimetamin), må man være oppmerksom på muligheten for at blodcelledannelsen kan svekkes merkbart. Samtidig administrasjon av metamizol og metotreksat kan øke den hematotoksiske effekten av metotreksat, særlig hos eldre. Derfor bør samtidig administrering unngås.

Legemidler som forårsaker folatmangel

Samtidig administrasjon av produkter som forårsaker folatmangel (f.eks. sulfonamider, trimetoprim-sulfametoksazol) kan føre til økt toksisitet av metotreksat. Det må derfor utvises spesiell forsiktighet ved underliggende folsyremangel.

Produkter som inneholder folsyre eller folinsyre

Vitaminpreparater eller andre produkter som inneholder folsyre, folinsyre eller derivater av disse, kan redusere effekten til metotreksat.

Andre antirevmatiske legemidler

Det forventes vanligvis ingen økning av den toksiske effekten til metotreksat ved samtidig bruk av Metex og andre antirevmatiske legemidler (f.eks. gullforbindelser, penicillamin, hydroksyklorokin, sulfasalazin, azatioprin).

Ciklosporin

Ciklosporin kan potensere effekt og toksisitet av metotreksat. Det er en økt risiko for nyredysfunksjon. I tillegg er det en biologisk plausibilitet for overdreven immunsuppresjon og komplikasjoner forbundet med dette.

Sulfasalazin

Selv om kombinasjonen av metotreksat og sulfasalazin kan føre til økt effekt av metotreksat og dermed flere bivirkninger som følge av hemmet folsyresyntese via sulfasalazin, er slike uønskede effekter kun observert i sjeldne individuelle tilfeller gjennom flere studier.

Merkaptopurin

Metotreksat øker plasmanivåene av merkaptopurin. Kombinasjonen av metotreksat og merkaptopurin kan derfor kreve dosejustering.

Protonpumpehemmere

Samtidig administrasjon av protonpumpehemmere som omeprazol eller pantoprazol kan føre til interaksjoner: Samtidig administrasjon av metotreksat og omeprazol har ført til forsinket eliminasjon av metotreksat fra nyrene. Sammen med pantoprazol ble det i ett tilfelle rapportert om hemmet eliminasjon fra nyrene av 7-hydroksymetotreksatmetabolitten med myalgi og skjelvninger.

Teofyllin

Metotreksat kan redusere clearance av teofyllin. Teofyllinnivåer skal derfor overvåkes ved samtidig bruk med metotreksat.

Koffein- eller teofyllinholdige drikker

Høyt inntak av koffein- eller teofyllinholdige drikker (kaffe, koffeinholdige drikker, svart te) må unngås under metotreksatbehandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/Prevensjon hos kvinner

Kvinner skal ikke bli gravide under metotreksatbehandling og sikker prevensjon skal brukes under behandling med metotreksat og deretter i minst 6 måneder (se pkt. 4.4). Før behandlingen starter, skal kvinner i fertil alder informeres om risikoen for misdannelser som knyttes til metotreksat, og graviditet skal utelukkes, for eksempel ved en graviditetstest. Under behandlingen skal graviditetstester gjentas ved kliniske funn (f.eks. etter et opphold i bruk av prevensjon). Kvinnelige pasienter i fertil alder skal veiledes om prevensjon og familieplanlegging.

Prevensjon hos menn

Det er ikke kjent om metotreksat finnes i sædvæske. Metotreksat er påvist å være gentoksisk i dyrestudier, slik at risiko for gentoksisk effekt på sædceller ikke kan utelukkes. Begrenset klinisk dokumentasjon angir ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter at far er eksponert for metotreksat i lave doser (mindre enn 30 mg/uke). For høyere doser finnes det ikke tilstrekkelige data til å anslå risikoen for misdannelser eller spontanabort etter fars eksponering.

Som forholdsregel anbefales seksuelt aktive mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere å bruke sikker prevensjon under behandlingen av den mannlige pasienten og i minst 3 måneder etter at bruken av metotreksat er avsluttet. Menn bør ikke donere sæd under behandlingen og i 3 måneder etter seponering av metotreksat.

Graviditet

Metotreksat er kontraindisert ved graviditet ved ikke-onkologiske indikasjoner (se pkt. 4.3). Hvis graviditet forekommer under behandling med metotreksat og opptil seks måneder etterpå, bør pasienten få medisinsk rådgivning om risikoen for skadelige effekter på barnet forbundet med behandlingen. Det må utføres ultralydundersøkelser for å bekrefte at fosteret utvikler seg normalt. I dyrestudier har metotreksat vist forplantningsstoksisitet, spesielt i løpet av første trimester (se pkt. 5.3). Metotreksat har vist seg å ha en fosterskadelig effekt på mennesker. Det har blitt rapportert fosterdød, spontanabort og/eller medfødte misdannelser (f.eks. kraniofaciale, kardiovaskulære, i sentralnervesystemet og i ekstremiteter).

Metotreksat har en kraftig teratogen effekt på mennesker, med økt risiko for spontanabort, intrauterin veksthemming og medfødte misdannelser i tilfeller av eksponering under graviditet.

- Spontanabort har blitt rapportert hos 42,5 prosent av gravide kvinner som har vært eksponert for lavdosebehandling med metotreksat (mindre enn 30 mg/uke), sammenlignet med 22,5 prosent for pasienter med tilsvarende sykdom som ble behandlet med andre legemidler enn metotreksat.
- Alvorlige misdannelser hos barn forekom ved 6,6 prosent av levendefødsler hos kvinner som ble eksponert for behandling med metotreksat i lave doser (mindre enn 30 mg/uke) under graviditeten, sammenlignet med ca. 4 prosent av levendefødsler hos pasienter med tilsvarende sykdom som ble behandlet med andre legemidler enn metotreksat.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for metotreksateksponering under graviditet på over 30 mg/uke, men det forventes høyere forekomst av spontanabort og medfødte misdannelser.

Når bruk av metotreksat er avbrutt før unnfangelse, er det rapportert om normale svangerskap.

Amming

Metotreksat/metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger hos diende spedbarn, er Metex kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Amming skal derfor opphøre før og under behandling med Metex.

Fertilitet

Metotreksat påvirker spermatogenesis og oogenesis og kan føre til redusert fertilitet. Metotreksat har vært rapportert å forårsake oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenoré hos mennesker. I de fleste tilfeller ser disse effektene ut til å være reversible når behandlingen avbrytes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metex har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Symptomer på sentralnervesystemet, som tretthet og svimmelhet, kan oppstå under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene av metotreksat inkluderer benmargssuppresjon, lungetoksisitet, levertoksisitet, nyretoksisitet, nevrotoksisitet, tromboemboliske hendelser, anafylaktisk sjokk og Stevens-Johnson syndrom.

De hyppigst (svært vanlige) observerte bivirkningene av metotreksat inkluderer gastrointestinale sykdommer f.eks. stomatitt, dyspepsi, magesmerter, kvalme, tap av appetitt og unormale leverfunksjonsprøver f.eks. økt ALAT, ASAT, bilirubin, alkalisk fosfatase. Andre hyppige (vanlige) bivirkninger er leukopeni, anemi, trombopeni, hodepine, tretthet, døsighet, pneumoni, interstitiell alveolitt/pneumonitt ofte forbundet med eosinofili, munnsår, diaré, eksantern, erytem og pruritus.

Liste over bivirkninger

De mest relevante bivirkningene er hemming av det hematopoetiske systemet, samt gastrointestinale sykdommer.

Følgende overskrifter brukes for å klassifisere bivirkningene etter frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige: Faryngitt

Sjeldne: Infeksjon (inkludert reaktivering av inaktiv kronisk infeksjon), sepsis, konjunktivitt

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Svært sjeldne: Lymfom (se "beskrivelse" under)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Leukopeni, anemi, trombopeni

Mindre vanlige: Pancytopeni

Svært sjeldne: Agranulocytose, alvorlige forløp av benmargssuppresjon, lymfoproliferativ syndrom (se "beskrivelse" under)

Ikke kjent: Eosinofili

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Allergiske reaksjoner, anafylaktisk sjokk, hypogammaglobulinanemi

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Utløsning av diabetes mellitus

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: Depresjon, forvirring

Sjeldne: Humørsvingninger

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine, tretthet, døsighet

Mindre vanlige: Svimmelhet

Svært sjeldne: Smerter, muskelasteni eller parestesi/hypoestesi, smaksendringer (metallsmak), krampeanfoll, meningisme, akutt aseptisk meningitt, paralyse

Ikke kjent: Encefalopati/leukoencefalopati

Øyesykdommer

Sjeldne: Synsforstyrrelser

Svært sjeldne: Nedsatt syn, retinopati

Hjertesykdommer

Sjeldne: Perikarditt, perikardial effusjon, perikardial tamponade

Karsykdommer

Sjeldne: Hypotensjon, tromboemboliske hendelser

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Pneumoni, interstitiell alveolitt/pneumonitt ofte forbundet med eosinofili. Symptomer som tyder på potensielt alvorlig lungeskade (interstitiell pneumonitt) er: tørr, ikke-produktiv hoste, andpustenhet og feber

Sjeldne: Lungefibrose, *Pneumocystis jirovecii* pneumoni, andpustenhet og bronkialastma, pleuraeffusjon

Ikke kjent: Neseblødning, pulmonal alveolær blødning

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Stomatitt, dyspepsi, kvalme, manglende appetitt, magesmerter

Vanlige: Munnsår, diaré

Mindre vanlige: Gastrointestinale sår og blødninger, enteritt, oppkast, pankreatitt

Sjeldne: Gingivitt

Svært sjeldne: Hematemese, hematoré, toksisk megakolon

Sykdommer i lever og galleveier (se pkt. 4.4)

Svært vanlige: Unormale leverfunksjonstester (økt ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin)

Mindre vanlige: Cirrhose, fibrose og fettnekbrytning i leveren, redusert serumalbumin

Sjeldne: Akutt hepatitt

Svært sjeldne: Leversvikt

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Eksantem, erytem, pruritus

Mindre vanlige: Fotosensitivitetsreaksjoner, hårtap, økt antall revmatiske noduler, hudsår, herpes zoster, vaskulitt, herpetiforme utbrudd i huden, urtikaria

Sjeldne: Økt pigmentering, akne, petekkier, ekkymose, allergisk vaskulitt

Svært sjeldne: Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), økte pigmentendringer i neglene, akutt paronyki, furunkulose, telangiektasi

Ikke kjent: Avskalling av hud/eksfolierende dermatitt

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: Artralgi, myalgi, osteoporose

Sjeldne: Belastningsfraktur

Ikke kjent: Osteonekrose i kjeven (sekundær til lymfoproliferativ syndrom)

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Betennelse og sår dannelse i urinblæren, nedsatt nyrefunksjon, vannlatingsforstyrrelser
Sjeldne: Nyresvikt, oliguri, anuri, elektrolyttforstyrrelser

Ikke kjent: Proteinuri

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre vanlige: Betennelse og sår dannelse i vagina

Svært sjeldne: Nedsatt libido, impotens, gynekomasti, oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser, vaginal utflod

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne: Feber, svekket sårtilheling

Ikke kjent: Asteni, nekrose på injeksjonsstedet, ødem

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger avhenger av dosenivået og hyppigheten av administrasjonen. Siden alvorlige bivirkninger kan oppstå selv ved lave doser, er det imidlertid avgjørende at pasienter overvåkes regelmessig av lege med korte intervaller.

Lymfom/lymfoproliferativ syndrom: Det har blitt rapportert enkelttilfeller av lymfom og andre lymfoproliferative lidelser, som har avtatt i flere tilfeller straks behandlingen med metotreksat har blitt avsluttet.

Subkutan administrasjon av metotreksat tolereres godt lokalt. Det ble kun observert lette lokale hudreaksjoner (som sviende følelse, erytem, hevelse, misfarging, pruritus, alvorlig kløe, smerte) som avtok under behandlingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

Toksisitet av metotreksat påvirker primært det hematopoetiske systemet.

Behandlingstiltak ved overdosering

Kalsiumfolinat er den spesifikke motgiften for å nøytralisere de toksiske bivirkningene av metotreksat.

Ved utilsiktet overdosering må en dose kalsiumfolinat som er tilsvarende eller høyere enn overdosen med metotreksat administreres intravenøst eller intramuskulært innen én time, og doseringen fortsettes til serumnivået av metotreksat er $< 10^{-7}$ mol/l.

Ved kraftig overdosering kan hydrering og urinalkalisering være nødvendig for å forhindre utfelling av metotreksat og/eller dets metabolitter i nyretubuli. Verken hemodialyse eller peritonealdialyse har vist seg å forbedre eliminasjonen av metotreksat. Effektiv fjerning av metotreksat er rapportert ved akutt, intermitterende hemodialyse ved bruk av "high flux"-dialysator.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre immunsuppressive; ATC-kode: L04AX03

Antirevmatisk legemiddel til behandling av kroniske, inflammatoriske, revmatiske sykdommer og polyartrittiske former av juvenil idiopatisk artritt. Immunomodulerende og antiinflammatorisk middel for behandling av Crohns sykdom.

Virkningsmekanisme

Metotreksat er en folsyreantagonist som tilhører gruppen cytotoksiske midler som kalles antimetabolitter. Det virker ved kompetitiv hemming av enzymet dihydrofolatreduktase og hemmer dermed DNA-syntesen. Det er enda ikke klart om effekten av metotreksat ved behandling av psoriasis, psoriasisartritt, kronisk polyartritt og Crohns sykdom skyldes antiinflammatorisk eller immunsuppressiv virkning, og i hvilken grad en metotreksatindusert økning av ekstracellulære adenosinkonsentrasjoner ved betennelsesstedet bidrar til disse effektene.

Internasjonale kliniske retningslinjer gjenspeiler bruken av metotreksat som andrevalget for pasienter med Crohns sykdom som er intolerante overfor eller ikke har respondert på førstelinje immunomodulerende midler som azatioprin (AZA) eller 6-merkaptopurin (6-MP).

Bivirkningene som ble observert i studiene, som ble utført med kumulative doser metotreksat for Crohns sykdom, har ikke vist avvikende sikkerhetsprofil for metotreksat enn den profilen som var kjent fra før. Derfor må de samme forsiktighetsreglene følges ved bruk av metotreksat til behandling av Crohns sykdom som ved andre revmatiske eller ikke-revmatiske indikasjoner for metotreksat (se pkt. 4.4 og 4.6).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon absorberes metotreksat fra mage/tarmkanalen. Ved administrasjon av lave doser (doser mellom 7,5 mg/m² og 80 mg/m² kroppsflate) er den gjennomsnittlige biotilgjengeligheten omtrent 70 %, men betydelige individuelle avvik (25 - 100 %) er mulig. Maksimale serumkonsentrasjoner nås etter 1 - 2 timer.

Biotilgjengelighet ved subkutan, intravenøs og intramuskulær injeksjon kan sammenlignes og er nær 100 %.

Distribusjon

Omtrent 50 % metotreksat er bundet til serumproteiner. Ved distribusjon i kroppsvev finnes høye konsentrasjoner i form av polyglutamater i leveren, nyrene og spesielt i milten, der det kan lagres i uker eller måneder. Ved administrasjon i små doser går metotreksat over i cerebrospinalvæske i minimale mengder. Halveringstiden er i gjennomsnitt 6 - 7 timer, men varierer kraftig (3 - 17 timer). Halveringstiden kan forlenges til 4 ganger normal lengde hos pasienter med et "tredje distribusjonsområde" (pleuraeffusjon, ascites).

Biotransformasjon

Omtrent 10 % av den administrerte metotreksatdosen metaboliseres i lever. Hovedmetabolitten er 7-hydroksymetotreksat.

Eliminasjon

Utskillelsen skjer hovedsakelig i uendret form, primært renalt via glomerulær filtrasjon og aktiv utskillelse i proksimale tubuli.

Omtrent 5 - 20 % metotreksat og 1 - 5 % 7-hydroksymetotreksat elimineres via gallen. Det foreligger uttalt enterohepatisk sirkulasjon.

Ved nedsatt nyrefunksjon forsinkes eliminasjonen signifikant. Det er ikke kjent om eliminasjonen reduseres i forbindelse med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier viser at metotreksat reduserer fertiliteten, er embryo- og fostertoksisk og teratogent. Metotreksat er mutagent *in vivo* og *in vitro*. Siden konvensjonelle karsinogenisitsstudier ikke er utført og data fra kroniske toksisitsstudier hos gnagere ikke er konsekvente, betraktes metotreksat som **ikke klassifiserbart** når det gjelder karsinogenisitet hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.
Oppbevar de ferdigfylte pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylte penner som inneholder en ferdigfylt sprøyte av fargeløst glass med stempelpropper (klorbutylgummi) og en fast kanyle. Sprøyten er utvendig utstyrt med enheten til selvadministrasjon (penn).

Metex ferdigfylt penn er tilgjengelig som en tre-trinns automatisk injeksjonsenhet med gul hette og gul injeksjonsknapp eller som en to-trinns automatisk injeksjonsenhet med gjennomsiktig beskyttelseshette og blå kanyledeksel.

Pakningsstørrelser:

Ferdigfylte penner som inneholder 0,15 ml (7,5 mg), 0,2 ml (10 mg), 0,25 ml (12,5 mg), 0,3 ml (15 mg), 0,35 ml (17,5 mg), 0,4 ml (20 mg), 0,45 ml (22,5 mg), 0,5 ml (25 mg), 0,55 ml (27,5 mg) eller 0,6 ml (30 mg) oppløsning, er tilgjengelige i pakninger på 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 og 24 ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndterings- og destruksjonsmetodene må være i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske legemidler. Helsepersonell som er gravide skal ikke håndtere og/eller administrere Metex.

Metotreksat må ikke komme i kontakt med hudoverflaten eller slimhinnene. Hvis det oppstår kontaminering, må det berørte området skylles omgående med rikelige mengder vann.

Kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
Telefon: +49 4103 8006-0
Faks: +49 4103 8006-100

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7,5 mg: 12-9071
10 mg: 12-9072
12,5 mg: 12-9073
15 mg: 12-9074
17,5 mg: 12-9075
20 mg: 12-9076
22,5 mg: 12-9077
25 mg: 12-9078
27,5 mg: 12-9079
30 mg: 12-9080

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. september 2013
Dato for siste fornyelse: 09. juli 2018

10. OPPDATERINGSDATO

28.08.2024