

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt injektor.

Klar, gulbrun oppløsning.

pH: Mellom 7,0 og 9,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Metotreksat er indisert til 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.
- alvorlig vedvarende, invalidiserende psoriasis, som ikke gir adekvat respons på andre former for behandling, for eksempel fototerapi, PUVA og retinoider, samt alvorlig psoriasisartritt hos voksne pasienter.

- 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

Metotreksat bør kun forskrives av leger med ekspertise innen bruk av metotreksat og grundig forståelse av risikoene ved behandling med metotreksat. Hvis det anses som passende, kan legen i enkelte tilfeller delegere den subkutane administreringen til pasienten. Pasienter som selv skal sette metotreksat, skal få opplæring og trening i korrekt injeksjonsteknikk. Den første injeksjonen med metotreksat bør utføres under direkte tilsyn av lege. Metotreksat skal injiseres **én gang pr. uke**. Pasienten skal underrettes uttrykkelig om at administrasjonen av metotreksat skjer **kun én gang i uken**. Det anbefales å velge en egnet, fast ukedag for injeksjonen.

Viktig advarsel om dosering av metotreksat:

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

Eliminasjonen av metotreksat er redusert hos pasienter med et “tredje distribusjonsområde” (ascites, pleuraeffusjoner). Slike pasienter skal 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 imidlertid forbundet med betydelig økt toksisitet, særlig beinmargshemming. Behandlingsrespons kan forventes etter omtrent 4–8 uker. Når det terapeutisk ønskede resultatet er oppnådd, skal dosen gradvis reduseres til den lavest mulige effektive vedlikeholdsdosen.

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

Barn med kroppsoverflate under 0,75 m² kan ikke behandles med dette legemidlet. Hvis lavere doser enn 7,5 mg er påkrevd, bør et annet legemiddel brukes.

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.

Bruk hos barn < 3 år er ikke anbefalt, 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 subkutant. 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 resultatet 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 etter ca. 8–12 uker.

- Vedlikeholdsbehandling:

15 mg/uke administrert subkutant.

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Kreatininclearance (ml/min)	Dose
> 60	100 %
30–59	50 %
< 30	Metotreksat skal 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).

Varighet og administrasjonsmåte

Legemidlet er kun til engangsbruk.
Methofill kan kun gis subkutant.

Legen bestemmer behandlingens totale varighet.

Veiledning om hvordan Methofill brukes kan finnes i pkt. 6.6. Merk at alt innholdet i injektoren skal injiseres.

Merk:

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

Folsyretilskudd kan vurderes i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for behandlingen.

4,3 Kontraindikasjoner

Metotreksat 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 skal få tydelig beskjed om at behandlingen skal 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, skal 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 av thorax og nyrefunksjonstester. Ved klinisk indikasjon skal tuberkulose og hepatitt ekskluderes.

Under behandlingen (minst én gang pr. måned i løpet av de første seks månedene, og deretter hver tredje måned)

Økt overvåkingsfrekvens bør også vurderes hvis dosen økes.

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:**

Behandling bør ikke startes eller bør seponeres dersom det observeres vedvarende eller signifikante abnormiteter i leverfunksjonstester, andre ikke-invasive undersøkelser for leverfibrose, eller leverbiopsier.

Forbigående økning i transaminaseverdier til to eller tre ganger den øvre normale verdien er rapportert hos pasienter med en frekvens på 13-20 %. Vedvarende stigning i leverenzymmer og/eller reduksjon i serumalbumin kan være tegn på alvorlig hepatotoksisitet. I tilfeller av vedvarende økning i leverenzymmer, bør man vurdere å redusere dosen eller seponere behandlingen.

Historiske endringer, fibrose og, i sjeldnere tilfeller, levercirrhosis innledes ikke nødvendigvis med unormale leverfunksjonstester. Det finnes tilfeller av levercirrhosis der transaminaseverdiene er normale. Man bør derfor vurdere ikke-invasive diagnostiske metoder til overvåkning av levertilstand, i tillegg til leverfunksjonstester. Man bør vurdere leverbiopsi på et individuelt grunnlag og ta i betraktning pasientens komorbiditeter, anamnese og risikoen knyttet til biopsi. Risikofaktorer for hepatotoksisitet inkluderer overdreven alkoholbruk, vedvarende stigning i leverenzymmer, historie med leversykdom, familiehistorie med arvelig leverlidelser, diabetes mellitus, fedme og tidligere kontakt med hepatotoksiske legemidler eller kjemikalier og langvarig metotreksatbehandling.

Man må ikke bruke andre hepatotoksiske legemidler under behandling med metotreksat, med mindre det er absolutt nødvendig. Alkoholbruk bør unngås (se pkt. 4.3 og 4.5). Man bør gjennomføre mer detaljert overvåkning av leverenzymmer hos pasienter som samtidig tar andre hepatotoksiske legemidler.

Ekstra forsiktighet bør utvises hos pasienter med insulinavhengig diabetes mellitus, fordi under metotreksatbehandling, forekom det isolerte tilfeller av levercirrhosis uten at det var en økning i transaminaseverdier.

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 skal være oppmerksom på symptomer på nedsatt lungefunksjon og om nødvendig skal 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, skal infeksjoner utelukkes hos typiske pasienter med metotreksatindusert lungesykdom som omfatter feber, hoste, dyspné, hypoksemi og infiltrat på røntgen av thorax. 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 aktivisering. Vaksinasjon med levende vaksiner skal ikke utføres under metotreksatbehandling.

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

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

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 skal overvåkes spesielt nøye med tanke på toksisitet, og krever dosereduksjon eller i enkelte tilfeller seponering av metotreksatadministrasjonen. Pleuraeffusjoner og ascites skal 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 alvorlig, vedvarende, invalidiserende psoriasis som ikke gir adekvat respons på andre 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.

Fertilitet og reproduksjon

Fertilitet

Oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenoré hos mennesker er rapportert under behandling og i en kort periode etter seponering av metotreksatbehandling. I tillegg forårsaker metotreksat nedsatt fertilitet og 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 Methofill brukes. Ved behandling av fertile kvinner skal sikker prevensjon brukes under behandlingen og minst seks måneder etter behandlingen.

Prevensjonsråd til menn, se pkt. 4.6.

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.

Natrium

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

Pediatrik populasjon

Bruk hos barn < 3 år er ikke anbefalt, 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

Alkohol, hepatotoksiske legemidler og hematotoksiske legemidler

Sannsynligheten for at metotreksat utviser en hepatotoksisk effekt økes med jevnlig alkoholforbruk og når andre hepatotoksiske legemidler tas samtidig (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 hepatotoksisitet kan øke når leflunomid kombineres med metotreksat.

Bruk av dinitrogenoksid øker effekten av metotreksat på metaboliseringen 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.

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

Orale antibiotika

Orale antibiotika som tetrasykliner, 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, tetrasykliner, 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), skal man være oppmerksom på muligheten for at blodcelledannelsen kan svekkes merkbart.

Legemidler som forårsaker folatmangel

Samtidig administrasjon av produkter som forårsaker folatmangel (f.eks. sulfonamider, trimetoprim-sulfametoksazol) kan føre til økt toksisitet av metotreksat. Det bør 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 i den toksiske effekten til metotreksat ved samtidig bruk av Methofill og andre antirevmatiske legemidler (f.eks. gullforbindelser, penicillamin, hydroksyklorokin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin).

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 skjelvinger.

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) skal unngås under metotreksatbehandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / 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 fertile kvinner 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). Fertile kvinnelige pasienter 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 skal utføres ultralydundersøkelser for å bekrefte at fosteret utvikler seg normalt.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet med metotreksat, spesielt under første trimester (se pkt. 5.3). Metotreksat har vist seg å ha en teratogen 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 % av gravide kvinner som har vært eksponert for lavdosebehandling med metotreksat (mindre enn 30 mg/uke), sammenlignet med 22,5 % for pasienter med tilsvarende sykdom som ble behandlet med andre legemidler enn metotreksat.
- Alvorlige misdannelser hos barn forekom ved 6,6 % 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 % 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 skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger hos diende spedbarn, er metotreksat kontraindisert ved amming (se punkt 4.3). Amming skal derfor opphøre før og under administrasjon.

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

Symptomer på sentralnervesystemet, som tretthet og svimmelhet, kan oppstå under behandlingen. Metotreksat har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

De hyppigst (svært vanlige) observerte bivirkningene av metotreksat inkluderer gastrointestinale sykdommer, som f.eks. stomatitt, dyspepsi, magesmerter, kvalme, tap av appetitt og unormale leverfunksjonsprøver, som 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, eksantem, erytem og pruritus.

Bivirkningstabell

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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige: faryngitt

Sjeldne: infeksjon (herunder ny aktivering av inaktiv kronisk infeksjon), sepsis, konjunktivitt

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

Svært sjeldne: Det har blitt rapportert enkelttilfeller av lymfom, som har avtatt i flere tilfeller straks behandlingen med metotreksat har blitt avsluttet

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: leukopeni, anemi, trombopeni

Mindre vanlige: pancytopeni

Svært sjeldne: agranulocytose, alvorlige forløp av beinmargssuppresjon, lymfoproliferativt syndrom (se "beskrivelse" nedenfor)

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), krampeanfall, 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 fettmedbrytning i leveren, redusert serumalbumin

Sjeldne: akutt hepatitt

Svært sjeldne: leversvikt

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: eksantem, erytem, pruritus

Mindre vanlige: fotosensibilisering, 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-Johnson 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 lymfoproliferativt syndrom)

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: betennelse og sårdannelse i urinblæren, nedsatt nyrefunksjon, vannlatingsforstyrrelser

Sjeldne: nyresvikt, oliguri, anuri, elektrolyttforstyrrelser

Ikke kjent: proteinuri

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre vanlige: betennelse og sårdannelse 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

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.

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.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Lymfom/lymfoproliferativt 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.

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

a) Symptomer på overdosering

Toksisitet av metotreksat påvirker primært det hematopoetiske systemet.

b) Behandlingstiltak ved overdosering

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

Ved utilsiktet overdosering skal 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 midler, ATC-kode: L04AX03

Antirevmatisk legemiddel til behandling av kroniske, inflammatoriske, revmatiske sykdommer og polyartrittiske former av juvenil idiopatisk artritt. Immunmodulerende 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 andrevalg for pasienter med Crohns sykdom som er intolerante overfor eller ikke har respondert på førstelinje immunmodulerende 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 skal 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-tarm-kanalen. 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.

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. 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).

Spesielle populasjoner

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 karsinogenisitetstudier ikke er utført og data fra kroniske toksisitetstudier hos gnagere ikke er konsekvente, betraktes metotreksat som **ikke klassifiserbart** når det gjelder karsinogenisitet hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid

Natriumhydroksid (til pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar den ferdigfylte injektoren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Beholderens innhold:

Ferdigfylt injektor som inneholder en fargeløs ferdigfylt glassprøyte (type I) med stempelstopper (elastomer klorobutylgummi) og innebygd injeksjonsnål. Sprøyten er eksternt utstyrt med enheten til selvadministrering (ferdigfylt injektor).

Pakningsstørrelser:

For 0,15 ml; 0,20 ml; 0,25 ml; 0,30 ml; 0,35 ml; 0,40 ml; 0,45 ml; 0,50 ml; 0,55 ml og 0,60 ml: pakning på 1, multipakninger på 4 (4 pakninger på 1), 6 (6 pakninger på 1) eller 12 (12 pakninger på 1) ferdigfylte injektorer i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

Kun til engangsbruk. Bemerk at alt innholdet skal brukes.

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

Instruksjoner for subkutan bruk.

De beste injeksjonsstedene er:

Mage eller lår hvis pasienten injiserer seg selv, eventuelt baksiden av armen hvis de får hjelp av helsepersonell eller omsorgsperson.

1. Vask hendene med såpe under varmt, rennende vann.
2. Velg injeksjonssted.
3. Rengjør injeksjonsstedet: Tørk rent med en spritserviett. La det lufttørke.
4. Kontroller væsken i vinduet med tanke på endring i farge, uklarhet eller synlige partikler.
5. Fjern bunnlokket: Vri og trekk lokket nedover for å fjerne det. Hold hendene unna nålebeskyttelsen når lokket er fjernet. Ikke sett lokket på igjen. Kast bunnlokket umiddelbart. Ikke injiser hvis du mister den ferdigfylte injektoren etter at lokket er fjernet. Injiser innen 5 minutter etter at du har fjernet bunnlokket.
6. Plasser på huden: Plasser enheten rett på huden (ca. 90 grader). Injiser innen 5 minutter etter at du har fjernet bunnlokket.

7. Skyv håndtaket rett ned: Legemidlet injiseres mens du skyver. Gjør dette i en hastighet som du er komfortabel med. Enheten skal ikke løftes under injeksjonen.
8. Injeksjonen er fullført når håndtaket er skjøvet helt ned, du hører et klikk og den oransje hoveddelen ikke lenger er synlig.
9. Løft rett opp: Det gule båndet angir at nålebeskyttelsen er låst.

Se pakningsvedlegget for illustrasjoner av instruksjoner til subkutan bruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7,5 mg: 21-14305
10 mg: 21-14306
12,5 mg: 21-14307
15 mg: 21-14308
17,5 mg: 21-14309
20 mg: 21-14310
22,5 mg: 21-14311
25 mg: 21-14312
27,5 mg: 21-14313
30 mg: 21-14314

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. februar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

12.05.2023