

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methofill 50 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 50 mg metotreksat (som metotreksatdinatrium)

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder <1 mmol natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Klar, gulbrun oppløsning.

pH: Mellom 7 og 9

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Metotreksat er indisert til behandling av

- aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter,
- polyartrittiske former for 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 av behandling, f. eks. fototerapi, PUVA, og retionoider, samt kraftig 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.

Administrering skal normalt utføres av helsepersonell. Hvis den kliniske situasjonen tillater det, kan behandlende lege i noen tilfeller delegere administrering til pasienten selv. Pasienter som selv skal sette metotreksat, må få opplæring og trening i korrekt injeksjonsteknikk. Den første injeksjonen med Methofill bør utføres under direkte tilsyn av lege. Metotreksat skal injiseres **én gang i uken**.

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

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

Viktig advarsel om dosering av Methofill (metotreksat)

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

Dosering

Dosering hos voksne med revmatoid artritt

Anbefalt startdose er 7,5 mg metotreksat **én gang i uken**, administrert subkutant. Avhengig av sykdommens individuelle aktivitet og pasientens toleranse, kan startdosen gradvis økes med 2,5 mg per uke. En ukentlig dose på 25 mg skal vanligvis ikke overskrides. Doser på over 20 mg/uke er imidlertid forbundet med signifikant økt toksisitet, særlig benmargshemming. Behandlingsrespons kan forventes etter ca. 4–8 uker. Når det terapeutisk ønskede resultatet er oppnådd, skal dosen gradvis reduseres til lavest mulig effektiv vedlikeholdsdose.

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

Barn med lavere kroppsoverflate enn 0,75 m² bør ikke behandles med dette preparatet. Dersom 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 øker.

Pasienter med JIA bør alltid henvises til en revmatolog som er spesialist innen behandling av barn og ungdom.

Bruk hos barn < 3 år er ikke anbefalt da det ikke foreligger tilstrekkelige data om 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 som overskrider 20 mg per uke kan være forbundet med signifikant økt toksisitet, særlig benmargshemming. Behandlingsrespons kan som regel forventes etter ca. 2–6 uker.

Når det terapeutisk ønskede resultatet er oppnådd, skal dosen gradvis reduseres til lavest mulig effektiv vedlikeholdsdose.

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.

Behandlingsrespons kan forventes etter ca. 8-12 uker.

- Vedlikeholdsbehandling:

15 mg/uke administrert subkutant.

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Kreatininclearance (ml/min)	Dose
> 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Metotreksat 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 hvis den er som følge av alkohol. Hvis bilirubin er > 5 mg/dl (85,5 mikromol/l), er metotreksat kontraindisert.

For fullstendig liste over kontraindikasjoner, se pkt. 4.3.

Bruk hos eldre pasienter

Dosereduksjon bør overveies 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 (plevraeffusjoner, 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 metotreksat være nødvendig (se pkt. 5.2 og 4.4).

Varighet og administrasjonsmåte

Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk.
Merk at hele innholdet bør brukes.

Metotreksat injeksjonsvæske, oppløsning gis subkutan.

Legen bestemmer behandlingens totale varighet.

Bruksanvisning for subkutan bruk (se pkt. 6.6)

Merk:

Ved bytte fra oral til parenteral administrering kan det bli nødvendig med en dosereduksjon på grunn av varierende biotilgjengelighet av metotreksat etter oral administrering.

Folsyretillegg kan overveies i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for behandlingen.

4.3 Kontraindikasjoner

Metotreksat er kontraindisert i tilfelle

- 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 under 30 ml/min., se pkt. 4.2 og pkt. 4.4),
- underliggende bloddyskrasi, f.eks. benmargshypoplasi, 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 skal administreres **én gang i uken**, ikke hver dag.

Pasienter som gjennomgår behandling skal holdes under passende oppsyn slik at tegn på mulige toksiske effekter eller bivirkninger kan oppdages og vurderes med minimal forsinkelse. Metotreksat skal derfor kun administreres av, eller under tilsyn av, leger med kunnskap og erfaring innen bruk av antimetabolittbehandling. På grunn av muligheten for alvorlige eller til og med fatale toksiske reaksjoner, må pasienten informeres av legen om alle relaterte risikoer og anbefalte sikkerhetstiltak.

Anbefalte undersøkelser og sikkerhetstiltak

Før metotreksatbehandling settes i gang eller gjenopptas etter en hvileperiode:

Fullstendig blodtelling med differensiantelling og trombocytter, leverenzymmer, bilirubin, serumalbumin, røntgen av thorax og nyrefunksjonsprøver. Ved klinisk indikasjon skal tuberkulose og hepatitt ekskluderes.

Under behandling (minst én gang i måneden i løpet av de første seks månedene, og deretter hver tredje måned):

Hyppigere overvåkningsfrekvens bør overveies hvis dosen øker.

1. Undersøkelse av munn og hals for endringer i slimhinner.

2. Fullstendig blodtelling med differensialtelling og trombocytter. Hemopoietisk hemming forårsaket av metotreksat kan oppstå plutselig og ved tilsynelatende trygge doser. Enhver betydelig reduksjon i antallet hvite blodlegemer eller trombocytter indiserer umiddelbar seponering av legemidlet og egnet støttende behandling. Pasienter skal rådes til å rapportere alle tegn og symptomer som kan tyde på infeksjon. Pasienter som samtidig bruker hematotoksiske legemidler (f. eks. leflunomid) skal overvåkes nøye med blodtelling og telling av trombocytter.
3. Leverfunksjonsprøve: 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 leverenzymer og/eller reduksjon i serumalbumin kan være tegn på alvorlig hepatotoksisitet. I tilfeller av vedvarende økning i leverenzymer, 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 leverenzymer, 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 leverenzymer 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 nyrefunksjonsprøver og urinanalyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Siden metotreksat hovedsakelig elimineres via nyrene, vil serumkonsentrasjonen forventes å øke i tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, som kan føre til alvorlige bivirkninger.

Hos pasienter med økt sannsynlighet for nedsatt nyrefunksjon (f. eks. hos eldre), bør kontroller utføres oftere. Det gjelder særlig ved samtidig behandling med legemidler som påvirker eliminering av metotreksat, kan forårsake nyreskade (f. eks. ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), og som potensielt kan føre til redusert bloddannelse. Dehydrering kan også forsterke toksisiteten av metotreksat.

5. Vurdering av respirasjonssystemet: vær oppmerksom på symptomer på nedsatt lungefunksjon, og utfør om nødvendig en lungefunksjonstest. Påvirkning på lungene krever rask diagnose og seponering av metotreksat. Lungesyntomer (særlig tørr, ikke-produktiv hoste) eller ikke-spesifikk pneumonitt som oppstår under metotreksatbehandling 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 blodeosinofili, kan forekomme og det er rapportert om dødsfall. Selv om det er kliniske variasjoner, må infeksjoner utelukkes hos typiske

pasienter med metotreksatindusert lungesykdom med feber, hoste, dyspné, hypoksemi og infiltrat på thoraxrøntgen. En slik lesjon kan oppstå ved alle doser.

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 prøver. Det må også utvises spesiell forsiktighet ved tilstedeværelse av inaktive, kroniske infeksjoner (f. eks. herpes zoster, tuberkulose, hepatitt B eller C) pga. mulig aktivering. Det må ikke utføres vaksinasjon med levende vaksiner under metotreksatbehandling.

Maligne lymfomer kan oppstå hos pasienter som får lave doser av metotreksat, og i slike tilfeller må behandling seponeres. Hvis symptomene ikke viser tegn på spontan reaksjon, må cytotoxisk behandling initieres.

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

Strålingsindusert dermatitt og solforbrenning kan vende tilbake under metotreksatbehandling (såkalt «recall»-reaksjon). Psoriasislesjoner kan forverres under UV-stråling og samtidig administrering av metotreksat.

Eliminasjon av metotreksat er redusert hos pasienter med et tredje distribusjonsområde (ascites, plevraeffusjoner). Slike pasienter må overvåkes spesielt nøye med tanke på toksisitet, og krever dosereduksjon eller i enkelte tilfeller seponering av metotreksatbehandling. Plevraeffusjoner og ascites må dreneres før metotreksatbehandling settes i gang (se pkt. 5.2).

Diaré og sårdannende stomatitt kan være toksiske effekter som gjør det nødvendig å avbryte behandlingen, ellers kan det oppstå hemoragisk enteritt og død som følge av intestinal perforasjon.

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 biopsi og / eller dermatologisk konsultasjon.

Encefalopati / leukoencefalopati er rapportert hos onkologipasienter som får metotreksatbehandling 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 reproduksjon, spontanabort og medfødte misdannelser skal derfor drøftes med kvinnelige pasienter som kan bli gravide (se pkt. 4.6). Ved ikke-onkologiske indikasjoner skal graviditet utelukkes før Methofill brukes. Ved behandling av kvinner i fertil alder, må sikker prevensjon brukes under behandlingen og i minst seks måneder etterpå.

Prevensjonsråd til menn, se pkt. 4.6.

Natrium

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

Pediatrisk 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 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Alkohol, hepatotoksiske legemidler, hematotoksiske legemidler

Sannsynligheten for at metotreksat utviser en hepatotoksisk effekt økes med jevnlig alkoholinntak og når andre hepatotoksiske legemidler tas samtidig (se pkt. 4.4). Pasienter som tar andre hepatotoksiske legemidler samtidig (f. eks. leflunomid), bør overvåkes spesielt. Det samme skal tas i betraktning ved samtidig administrering av hematotoksiske legemidler (f. eks. leflunomid, azatioprin, retinoider, sulfasalazin). Forekomsten av pancytopeni og hepatotoksisitet kan økes når leflunomid kombineres med metotreksat.

Dinitrogenoksid

Bruk av dinitrogenoksid forsterker effekten av metotreksat på folatmetabolismen 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 tetracykliner, kloramfenikol, og ikke-absorberbare bredspektrede antibiotika kan påvirke den enterohepatiske sirkulasjon ved å hemme tarmfloraen eller undertrykke den bakterielle metabolismen.

Antibiotika

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

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 de sure antiinflammatoriske midlene, og det kan føre til økt toksisitet ved samtidig bruk.

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

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

Legemidler med negativ effekt på beinmargen

Ved medisinerings med legemidler som kan ha negative effekter på beinmargen (f. eks. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoksazol, kloramfenikol, pyrimetamin), må en være oppmerksom på muligheten for at bloddannelsen kan svekkes merkbart.

Legemidler som forårsaker folatmangel

Samtidig administrering av produkter som forårsaker folatmangel (f. eks. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoksazol) kan føre til økt metotreksattoksitet. 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 av metotreksat.

Andre antirevmatiske legemidler

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

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 administrering av protonpumpehemmere som omeprazol eller pantoprazol kan føre til interaksjoner: Samtidig administrering av metotreksat og omeprazol har ført til forsinket eliminering av metotreksat fra nyrene. I kombinasjon med pantoprazol ble det i ett tilfelle rapportert om hemmet eliminering fra nyrene av metabolitten 7-hydroksymetotreksat med myalgi og skjelvinger.

Teofyllin

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

Koffein- og teofyllinholdige drikker

Usedvanlig høyt inntak av koffein- og 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 i minst 6 måneder etterpå (se pkt. 4.4). Før behandlingen settes i gang, 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 når det er klinisk nødvendig (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 er tilstede i sæd. Metotreksat er påvist å være gentoksisk i dyrestudier, slik at risiko for gentoksisk effekt på sædceller ikke kan utelukkes. Begrenset klinisk dokumentasjon indikerer 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 blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger hos diende spedbarn, er Methofill (metotreksat) kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Amming skal derfor opphøre før og under behandling.

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 behandling. Metotreksat har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

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, eksantem, erytem og pruritus.

Liste over bivirkninger

De mest relevante bivirkningene er hemming av det hematopoietiske system, samt gastrointestinale sykdommer.

Følgende overskrifter brukes for å klassifisere bivirkningene etter frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra 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 vært rapporter om individuelle tilfeller av lymfom som i en rekke av tilfellene gikk tilbake etter seponering av metotreksatbehandling. I en fersk studie kunne det ikke fastslås at metotreksatbehandling øker forekomsten av lymfomer.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Leukopeni, anemi, trombopeni.

Mindre vanlige: Pancytopeni.

Svært sjeldne: Agranulocytose, alvorlig beinmargshemming, lymfoproliferativ syndrom (se “beskrivelse” under).
Ikke kjent: Eosinofili.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Allergiske reaksjoner, anafylaktisk sjokk, hypogammaglobulinanemi.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Utløser 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, perikardeffusjon, 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, kortpustethet og feber.
Sjeldne: Lungefibrose, *Pneumocystis jirovecii* pneumoni, kortpustethet og bronkialastma, plevraeffusjon.
Ikke kjent: Epistakse, pulmonal alveløer blødning

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Stomatitt, dyspepsi, kvalme, tap av appetitt, abdominalsmerter.
Vanlige: Munnsår, diaré.
Mindre vanlige: Gastrointestinale sår og blødning, 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 fettdegenerering av leveren, redusert serumalbumin.
Sjeldne: Akutt hepatitt.
Svært sjeldne: Leversvikt.

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Eksantem, erytem, pruritus.
Mindre vanlige: Fotosensibilisering, hårtap, økning i revmatiske noduler, hudsår, herpes zoster, vaskulitt, utbrudd av herpetiform på huden, urticaria.
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: Stressfraktur
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 sårheling.
Svært sjeldne: Lokal skade (dannelse av steril verkebyll, lipodystrofi) på injeksjonsstedet etter intramuskulær eller subkutan administrasjon.
Ikke kjent: Asteni, nekrose på injeksjonsstedet, ødem.

Forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger avhenger av doseringsnivået og hyppigheten av administrasjon. Siden alvorlige bivirkninger kan oppstå selv ved lave doser, er det imidlertid avgjørende at pasienter overvåkes regelmessig av lege med korte intervaller.

Subkutan administrering av metotreksat tolereres bra lokalt. Det ble kun observert milde, lokale hudreaksjoner (f. eks. en brennende følelse, erytem, hevelse, misfarging, pruritus, sterk kløe, smerter) og disse avtok under behandlingen.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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.

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 hematopoietiske systemet.

b) Behandlingstiltak ved overdosering

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

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

I tilfeller av kraftig overdosering kan hydrering og urinalkalisering være nødvendig for å forhindre utskillelse metotreksat og / eller dets metabolitter i nyretubuli. Verken hemodialyse eller peritonealdialyse har vist seg å forbedre eliminering av metotreksat. Effektiv clearance av metotreksat er rapportert ved akutt, intermitterende hemodialyse ved bruk av såkalt «high flux»- dialysator.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre immunosuppressiva

ATC-kode: L04AX03

Antirevmatisk legemiddel til behandling av kroniske, inflammatoriske, revmatiske sykdommer og polyartrittiske former av juvenil, idiopatisk artritt. Immunmodulerende og antiinflammatorisk middel til 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 derved DNA-syntesen. Det er foreløpig ikke klart om effekten ved metotreksat ved behandling av psoriasis, psoriasisartritt, kronisk polyartritt og Crohns sykdom skyldes antiinflammatorisk eller immunosuppressiv virkning, og i hvilken grad en metotreksatindusert økning i ekstracellulære adenosinkonsentrasjoner ved betennelsesstedet bidrar til disse effektene.

Internasjonale kliniske retningslinjer gjenspeiler bruk 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 en 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 i andre revmatiske og 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 av subkutan, intravenøs og intramuskulær injeksjon er sammenlignbar og nær 100 %.

Distribusjon

Ca. 50 % av metotreksat er bundet til serumproteiner. Ved distribusjon i kroppsvev finnes høye konsentrasjoner i form av polyglutamater i leveren, nyrene og spesielt i milten, der de kan lagres i uker eller måneder. Ved administrering i små doser går metotreksat over i cerebrospinalvæsken i minimale mengder.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Halveringstiden er i gjennomsnitt 6 – 7 timer, men med betydelig variasjon (3 – 17 timer).

Halveringstiden kan forlenges til 4 ganger normal lengde hos pasienter som har et tredje distribusjonsområde (plevraeffusjon, ascites).

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier viser at metotreksat svekker fertilitet, er embryo- og fostertoksisk og teratogen. Metotreksat er mutagent *in vivo* og *in vitro*. Da konvensjonelle karsinogenitetsstudier ikke er utført, og data fra studier om kronisk toksisitet ikke er konsekvente, betraktes metotreksat som **ikke klassifiserbart** hva angår karsinogenitet hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid

Natriumhydroksid 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

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Beholdertype:

Ferdigfylte sprøyter av fargeløst glass (type I) med 1 ml volum og fast kanyle med stiv kanylehet. Ytterligere ferdigfylt(e) sprøyter påsatt nålebeskyttelse. Sprøytetempler er laget av stempelstang med klorbutyl gummipropp.

Pakningsstørrelser:

- For 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml og 0,40 ml: pakninger som inneholder 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 og 24 ferdigfylte sprøyte(r) med fast kanyle dekket av en stiv kanylehet. Ytterligere ferdigfylte sprøyter påsatt nålebeskyttelse.
- For 0,25 ml, 0,35 ml, 0,45 ml, 0,55 ml og 0,60 ml: pakninger som inneholder 1, 4, 5, 6, 8 og 12 ferdigfylte sprøyte(r) med fast kanyle dekket av en stiv kanylehet. Ytterligere ferdigfylte sprøyter påsatt nålebeskyttelse.
- For 0,50 ml: pakninger som inneholder 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10 og 12 ferdigfylte sprøyte(r) med fast kanyle dekket av en stiv kanylehet. Ytterligere ferdigfylte sprøyter påsatt nålebeskyttelse.

Alle pakningsstørrelser er tilgjengelige uten graderingsmerke. Pakning med ferdigfylt(e) sprøyte(r) er tilgjengelige med eller uten blisterpakning og spritservietter. Blisterpakningen er for enkeltsprøyter med påsatt nålebeskyttelse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndterings- og avhendingsmetodene må være i samsvar med de som brukes for andre cytotoksiske preparater i overensstemmelse med lokale krav. Helsepersonell som er gravide skal ikke håndtere og / eller administrere metotreksat.

Metotreksat må ikke komme i kontakt med hud eller slimhinner. Ved eventuell kontaminering skal det berørte området omgående skylles med rikelige mengder vann.

Kun til engangsbruk.

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

Instruks for subkutan bruk.

De beste stedene for injeksjon er:

- øverst på låret,
- magen, bortsett fra rundt navlen.

1. Rens området rundt valgt injeksjonssted (f. eks. med en alkoholserviett).
2. Dra beskyttelseshetten rett av.
3. Ta tak i en hudfold på injeksjonsstedet, og klem forsiktig sammen.
4. Hold fast i hudfolden til sprøyten er fjernet fra huden etter injeksjonen.
5. Sett nålen helt inn i huden i 90 graders vinkel.

6. Trykk ned stempelet sakte og jevnt til hele dosen er gitt, og stempelet ikke kan trykkes ned lenger. Samtidig som trykket på stempelet opprettholdes, trekk sprøyten ut av huden i samme 90 graders vinkel. Nålebeskyttelsen vil dekke kanylen når du slipper stempelet. Nålebeskyttelsen dekker kanylen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskader. Dette påvirker ikke normal bruk av sprøyten.

Merk at hele innholdet i sprøyten skal brukes. Dette produktet er ikke ment å levere bare en del av en dose.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr: 14-10190

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

12.08.2016 / 01.10.2020

10. OPPDATERINGSDATO

07.12.2023