

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metex 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.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Metex er indisert til behandling av:

- aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter,
- forskjellige 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 av behandling, f.eks. fototerapi, PUVA og retinoider, 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

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 av preparatomtalen svært nøye.

Metotreksat bør kun forskrives av leger med ekspertise innen bruk av metotreksat og grundig forståelse av risikoene ved behandling med metotreksat. Administreringen skal bli normalt utføres av rutiner helsepersonell. I noen tilfeller, der den kliniske situasjonen tillater det, kan pasienten selv utføre administreringen. 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 subkutant **én gang per uke**.

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

Eliminasjonen 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 metotreksatadministrasjon (se pkt. 5.2 og 4.4).

Dosering hos voksne pasienter 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 økes gradvis 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 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.

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

Anbefalt dose er 10 – 15 mg/m² kroppsoverflate (BSA) **én gang i uken**, administrert ved subkutan injeksjon. 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.

Pasienter med 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 per uke kan imidlertid 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.

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 pediatrike populasjonen til å anbefale Metex for behandling av Crohns sykdom hos denne populasjonen.

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.

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 mikromol/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 (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 metotreksatadministrasjon, være nødvendig (se pkt. 5.2 og 4.4).

Administrasjonsmåte

Legemidlet er kun til engangsbruk.

Metex 50 mg/ml gis subkutan. Se pkt. 6.6 for instruksjoner om subkutan bruk.

Legen bestemmer behandlingens totale varighet.

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 i tilfeller med

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2),
- alkoholmisbruk,
- sterkt 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 gjennomgår behandling skal holdes under passende oppsyn slik at tegn på mulige toksiske effekter eller bivirkninger kan oppdages og vurderes med minimal forsinkelse. Metotreksat bør 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 legen fortelle pasienten om alle relaterte risikoer og anbefalte sikkerhetstiltak.

Anbefalte undersøkelser og sikkerhetstiltak

Før metotreksatbehandling startes eller gjenopptas etter en hvileperiode

Fullstendig blodtelling med differensialtelling og trombocytter, leverenzymmer, bilirubin, serumalbumin, røntgen av thorax og tester av nyrefunksjon. 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 leukocytantallet 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 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 blodtelling 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, leverscirrhose, 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 tester av nyrefunksjon og urinanalyse (se pkt. 4.2 og 4.3).
Siden metotreksat hovedsakelig elimineres via nyrene, vil serumkonsentrasjonen forventes å øke i tilfeller med nedsatt nyrefunksjon, som kan føre til alvorlige bivirkninger.
Hos pasienter med økt sannsynlighet for nedsatt nyrefunksjon (f.eks. hos eldre), bør kontroller utføres oftere. Dette gjelder særlig ved samtidig behandling med legemidler som påvirker eliminasjonen av metotreksat, kan forårsake nyreskade (f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler) eller som kan føre til redusert bloddannelse. Dehydrering kan også intensivere toksisiteten av metotreksat.
5. Vurdering av respirasjonssystemet: vær oppmerksom på symptomer på nedsatt lungefunksjon, og om nødvendig utfør test av lungefunksjon. Påvirkning på 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 blodeosinofili, kan oppstå, og det er rapportert om dødsfall. Selv om det er kliniske variasjoner, må infeksjoner utelukkes hos typiske pasienter med metotreksatindusert lungesyndom med feber, hoste, dyspné, hypoksemi og infiltrat på thoraxrøntgen. Lungesyndommer indusert av metotreksat var ikke alltid fullstendig reversible. 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. Det må utvises spesiell forsiktighet ved tilstedeværelse av 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 ved lave doser av metotreksat. I slike tilfeller må behandlingen avsluttes. Dersom lymfomene ikke viser tegn på spontan regresjon, må cytostatisk behandling påbegynnes.

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

Strålingsindusert dermatitt og solforbrenning kan vende tilbake under metotreksatbehandling ("recall"-reaksjon). Psoriasislesjoner kan forverres under UV-stråling og samtidig administrasjon 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 metotreksatadministrasjon. Plevraeffusjoner og ascites må dreneres før metotreksatbehandlingen påbegynnes (se pkt. 5.2).

Diaré og sårdannende stomatitt kan være toksiske effekter som gjør det nødvendig å avbryte behandlingen, da det ellers kan oppstå hemorragisk 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 hjelp av biopsi og/eller etter dermatologisk konsultasjon.

Encefalopati/leukoencefalopati er rapportert hos onkologipasienter som får 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 må 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) per 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

Dinitrogenoksid

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.

Alkohol, hepatotoksiske legemidler, 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 spesielt. Det samme skal tas i betraktning ved samtidig administrasjon av hematotoksiske legemidler (f.eks. leflunomid, azatioprin, retinoider, sulfasalazin). Forekomsten av pancytopeni og hepatotoksitet kan økes 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 individuelle tilfeller, 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 fortrennes av andre proteinbundne legemidler som salisylater, hypoglykemiske midler, diuretika, sulfonamider, difenylhydantoiner, tetracykliner, kloramfenikol og p-aminobenzosyre, samt de sure antiinflammatoriske midlene, og dette 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 bloddannelsen kan svekkes merkbart.

Legemidler som forårsaker folatmangel

Samtidig administrasjon 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 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 metabolitten 7-hydroksymetotreksat 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 forbruk 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 må 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 blir skilt 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 spermatogenesisen og oogenesisen og kan føre til redusert fertilitet. Metotreksat har vært rapportert å forårsake oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenorré 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. Metex 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 hematopoetiske system, 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 ut i fra 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: Lymfomer (se "beskrivelse" under).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Leukopeni, anemi, trombopeni.

Mindre vanlige: Pancytopeni.

Svært sjeldne: Agranulocytose, alvorlig 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, 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, andpustenhet og bronkialastma, pleuraeffusjon.

Ikke kjent: Epistakse, 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 fettdegenerering av leveren, redusert serumalbumin.

Sjeldne: Akutt hepatitt.

Svært sjeldne: Leversvikt.

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Eksantem, erytem, pruritus.

Mindre vanlige: Fotosensibilisering, hårtap, økt antall revmatiske noder, hudsår, herpes zoster, vaskulitt, herpetiform 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: Stressfraktur.

Ikke kjent: Osteonekrose i kjeven (sekundær til lymfoproliferativ 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 sårheling.

Svært sjeldne: Lokal skade (dannelse av steril verkebyll, lipodystrofi) på injeksjonsstedet etter intramuskulær eller subkutan administrasjon.

Ikke kjent: Asteni, nekrose på injeksjonsstedet, ødem.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger avhenger av doseringsnivået 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 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 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.

Ved kraftig overdosering kan hydrering og urinalkalisering være nødvendig for å forhindre utskillelsen 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 til metotreksat ved behandling av psoriasis, psoriasisartritt, kronisk polyartritt og Crohns sykdom skyldes en antiinflammatorisk eller immunsuppressiv virkning, og i hvilken grad en metotreksatindusert økning i 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 injeksjon 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 (plevraeffusjon, 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 svekker fertiliteten, er embryo- og fostertoksisk og teratogen. Metotreksat er mutagent *in vivo* og *in vitro*. Siden konvensjonelle karsinogenitetsstudier ikke er utført, og data fra kroniske toksisitetsstudier hos gnagere ikke er konsekvente, betraktes metotreksat som **ikke klassifiserbart** når det gjelder 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

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °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, emballert i blistere. Stempelpropper av klorbutylgummi (type I) og polystyrenstenger innsatt på proppen for å danne sprøytetempelet

eller

Ferdigfylte sprøyter av fargeløst glass (type I) med 1 ml volum og fast kanyle, emballert i blistere. Stempelpropper av klorbutylgummi (type I) og polystyrenstenger innsatt på proppen for å danne sprøytetempelet, samt et sikkerhetssystem for å forhindre utilsiktet skade som følge av sprøytetikk og forhindre gjenbruk av kanylen.

Pakningsstørrelser

Ferdigfylte sprøyter som inneholder 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 eller 0,60 ml oppløsning, er tilgjengelige i pakninger på 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 og 24 sprøyter med fast kanyle til subkutan bruk.

og

Ferdigfylte sprøyter som inneholder 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 eller 0,60 ml oppløsning, er tilgjengelige i pakninger på 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 og 24 sprøyter med fast kanyle til subkutan bruk med sikkerhetssystem.

og

Ferdigfylte sprøyter som inneholder 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 eller 0,60 ml oppløsning, er tilgjengelig i kalenderpakninger på 6 og 12 sprøyter med fast kanyle til subkutan bruk.

og

Ferdigfylte sprøyter som inneholder 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 eller 0,60 ml oppløsning er tilgjengelig i kalenderpakninger på 6 og 12 sprøyter med fast kanyle til subkutan bruk med sikkerhetssystem.

Alle pakningsstørrelser er tilgjengelige med graderingsmerker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Metotreksat skal 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.

I noen områder kan Metex bli markedsført med et sikkerhetssystem for å forhindre utilsiktet skade som følge av sprøytetikk og forhindre gjenbruk av kanylen.

Instruksjoner for subkutan bruk av Metex uten sikkerhetssystem

Det beste stedet for injeksjonen er:

- øverst på lårene
- på magen, bortsett fra rundt navlen

1. Rengjør området på og rundt valgt injeksjonssted med såpe og vann eller desinfeksjonsmiddel.
2. Trekk beskyttelseshetten av plast 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. Skyv kanylen helt inn i huden i 90 graders vinkel.
6. Skyv stempelet sakte ned og injiser væsken under huden. Fjern sprøyten fra huden i samme vinkel, på 90 grader.

Instruksjoner for subkutan bruk av Metex med sikkerhetssystem

Det beste stedet for injeksjonen er:

- øverst på lårene
- på magen, bortsett fra rundt navlen

1. Rengjør området på og rundt valgt injeksjonssted med såpe og vann eller desinfeksjonsmiddel.
2. Trekk beskyttelseshetten av plast 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. Skyv kanylen helt inn i huden i 90 graders vinkel.
6. Skyv stempelet sakte ned og injiser væsken under huden. Fjern sprøyten fra huden i samme vinkel, på 90 grader.
7. Kanylen blir automatisk dekket til av en beskyttelseshette.

Merk: Beskyttelsessystemet som iverksettes av utløsning av beskyttelseshetten blir bare aktivert når sprøyten er tømt fullstendig ved at stempelet er trykket helt ned.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5206

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. juli 2009

Dato for siste fornyelse: 02. oktober 2013

10. OPPDATERINGSDATO

11.10.2023