

Metoject

R F**Medac**

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 50 mg/ml
(klar, gulbrun lösning)

Folsyraantagonist

Aktiv substans:

Metotrexat

ATC-kod:

L04AX03

Läkemedel från Medac omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2018-10-12.

Indikationer

Metoject 50 mg/ml är indicerat för behandling av

- aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter,
- polyartritiska former av svår, aktiv juvenil idiopatisk artrit, när behandling med NSAID-preparat (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) gett inadekvat svar,

- svår terapieresistent handikappande psoriasis som inte svarar adekvat på andra terapiformer såsom fototerapi, PUVA och retinoider, och svår psoriasisartrit hos vuxna patienter.
- lindrig till måttlig Crohns sjukdom, antingen ensamt eller i kombination med kortikosteroider, hos vuxna patienter refraktära eller intoleranta mot tiopuriner.

Kontraindikationer

Metobject 50 mg/ml är kontraindicerat vid

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt om hjälpämner,
- allvarlig nedsatt leverfunktion,
- alkoholmissbruk,
- allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min.,
- befintliga blod dyskrasier såsom benmärgshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi,
- allvarliga, akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos, HIV eller andra immunbristsyndrom,
- sår i munhålan och känd aktiv sjukdom med sår i mag-tarmkanalen,
- graviditet och amning,
- samtidig vaccination med levande vacciner.

Dosering

Metobject 50 mg/ml bör endast förskrivas av läkare med kunskap om läkemedlets olika egenskaper och dess verkningsätt. Administreringen ska rutinmässigt göras av hälso- och

sjukvårdspersonal. Om den kliniska situationen tillåter det kan den behandlande läkaren, i utvalda fall, överlåta subkutan administrering till patienten själv. I dessa fall är utförliga administreringsinstruktioner från läkaren obligatoriska. Metoject 50 mg/ml injiceras **en gång per vecka**.

Patienten måste uttryckligen informeras om att läkemedlet administreras endast **en gång per vecka**. Det är tillrådligt att bestämma en fast, lämplig veckodag som injektionsdag.

Metotrexatelimineringshastigheten är reducerad hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (ascites, pleurautgjutningar). Sådana patienter måste övervakas särskilt noga avseende toxicitet och kräver dosreduktion eller i vissa fall att metotrexatadministreringen avbryts.

Dosering till vuxna patienter med reumatoid artrit:

Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat **en gång per vecka**, administrerad antingen subkutan, intramuskulärt eller intravenöst. Beroende på sjukdomens individuella aktivitet och patientens tolerans kan startdosen eventuellt ökas gradvis med 2,5 mg per vecka. En veckodos på 25 mg bör i allmänhet inte överskridas. Doser som överskrider 20 mg/vecka associeras med signifikant ökning av toxicitet, särskilt benmärgshämning. Behandlingssvar kan förväntas efter cirka 4 - 8 veckor. När det terapeutiskt önskvärda resultatet uppnåtts ska dosen sänkas gradvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Dosering hos barn och ungdomar under 16 år med polyartritiska former av juvenil idiopatisk artrit:

Rekommenderad dos är 10 – 15 mg/m² kroppsytta (BSA)/**en gång per vecka**. För behandlingsrefraktära fall kan veckodosen ökas upp till 20 mg/m² kroppsytta/**en gång per vecka**. Ökad övervakningsfrekvens krävs dock om dosen ökas.

Då det finns mycket begränsade uppgifter om intravenös administrering av läkemedlet till barn och ungdomar får parenteral administrering endast ske via subkutan eller intramuskulär injektion.

Patienter med juvenil idiopatisk artrit ska alltid remitteras till en reumatologexpert med inriktning på behandling av barn och ungdomar.

Metoject 50 mg/ml rekommenderas inte till barn under 3 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna population.

Dosering till patienter med psoriasis vulgaris och psoriasisartrit:

Det rekommenderas att en testdos på 5 – 10 mg administreras parenteralt en vecka före behandling så att man kan upptäcka idiosynkratiska biverkningar. Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat **en gång per vecka**, administrerad antingen subkutant, intramuskulärt eller intravenöst. Dosen ska ökas gradvis men ska i allmänhet inte överskrida en veckodos på 25 mg metotrexat. Doser som överskrider 20 mg/vecka kan associeras med signifikant ökning av toxicitet, särskilt benmärgshämning. Behandlingssvar kan i allmänhet förväntas efter cirka 2 – 6 veckor. När det terapeutiskt önskvärda resultatet uppnåtts ska dosen sänkas gradvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Dosering till patienter med Crohns sjukdom:

- Induktionsbehandling:

25 mg/vecka administreras antingen subkutant, intravenöst eller intramuskulärt.

Behandlingsvar kan förväntas efter cirka 8 till 12 veckor.

- Underhållsbehandling:

15 mg/vecka administreras antingen subkutant, intravenöst eller intramuskulärt.

Det finns inte tillräcklig erfarenhet hos den pediatrika populationen för att rekommendera Metoject 50 mg/ml för behandling av Crohns sjukdom hos den här populationen.

Maximal veckodos

Dosen ska ökas efter behov, men bör i allmänhet inte överstiga den maximalt rekommenderade veckodosen på 25 mg. I några få sällsynta fall kan en högre dos eventuellt vara kliniskt motiverad, men en sådan dos får inte överstiga en maximal veckodos på 30 mg metotrexat då toxiciteten ökar påtagligt.

Patienter med njurinsufficiens:

Metoject 50 mg/ml bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen bör ställas in på följande sätt:

Kreatininclearance (ml/min)	Dos
≥ 60	100 %
30 - 59	50 %
< 30	Metoject 50 mg/ml får inte användas

Patienter med leverinsufficiens:

Metotrexat bör administreras med stor försiktighet, om det alls ska administreras, till patienter med signifikant nuvarande eller tidigare leversjukdom, särskilt om den beror på alkohol. Om bilirubin är > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) är metotrexat kontraindicerat.

För fullständig förteckning över kontraindikationer, se avsnitt om kontraindikationer.

Användning till äldre patienter:

Dosreduktion bör övervägas till äldre patienter eftersom lever- och njurfunktion samt folatnivåer minskar med ökande ålder.

Användning till patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutningar, ascites):

Eftersom halveringstiden för metotrexat kan förlängas till 4 gånger den normala längden hos patienter som har ett tredje distributionsutrymme kan det krävas dosreduktion eller i vissa fall att metotrexatadministreringen avbryts.

Administreringsätt

Sprutan med läkemedel är endast avsedd för engångsbruk. Metoject 50 mg/ml kan ges intramuskulärt, intravenöst eller subkutant (till barn och ungdomar endast subkutant eller intramuskulärt).

Behandlingens totala längd bestäms av läkaren.

Observera:

Om den orala appliceringen ändras till parenteral administrering kan det krävas en dosreduktion på grund av den variabla biotillgängligheten för metotrexat efter oral administrering.

Folsyratillskott kan övervägas enligt nuvarande behandlingsriktlinjer.

Varningar och försiktighet

Patienterna måste informeras tydligt om att behandlingen ska ges **en gång per vecka**, inte varje dag.

Patienter som genomgår terapi bör övervakas på lämpligt sätt så att tecken på eventuella toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och utvärderas så snabbt som möjligt. Därför bör metotrexat endast administreras av, eller under övervakning av, läkare med kunskaper om och erfarenhet av användningen av behandling med antimetaboliter. På grund av risken för allvarliga eller till och med dödliga toxiska reaktioner bör patienten få fullständig information av läkaren om de inneboende riskerna och de rekommenderade säkerhetsåtgärderna.

Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder

Innan metotrexatterapi inleds eller återupptas efter en viloperiod:
Fullständigt blodstatus med differentialräkning av blodceller och trombocyter, leverenzymtest, bilirubintest, serumalbumintest, lungröntgen och njurfunktionstester. Om det är kliniskt indicerat, uteslut tuberkulos och hepatit.

Under terapin (minst en gång per månad under de första sex månaderna och sedan var tredje månad):

En ökad övervakningsfrekvens bör övervägas även när dosen höjs.

1. Undersökning av mun och svalg avseende slemhinneförändringar
2. Fullständigt blodstatus med differentialräkning av blodceller och trombocyter. Hematopoetisk hämning orsakad av metotrexat kan uppkomma plötsligt och vid till synes säkra doser. Vid uttalad sänkning av antalet vita blodceller eller trombocyter bör läkemedlet omedelbart utsättas och lämplig stödjande terapi inledas. Patienterna bör uppmanas att rapportera alla tecken och symtom som tyder på infektion. Patienter som samtidigt får hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) bör övervakas noga med blodkroppsräkning och trombocyter.
3. Leverfunktionstester: Särskild uppmärksamhet bör riktas mot uppkomsten av levertoxicitet. Behandling bör inte inledas, eller behandling bör avbrytas, om onormala resultat på leverfunktionstester eller leverbiopsi förekommer eller utvecklas under terapin. Sådana onormala resultat bör återgå till det normala inom två veckor varefter behandlingen kan återupptas enligt läkarens bedömning. Det saknas evidens till stöd för användningen av leverbiopsi för att övervaka levertoxicitet vid reumatologiska indikationer.

För psoriasispatienter är behovet av en leverbiopsi före och under terapin kontroversiell. Det behövs mer forskning för att fastställa om seriella leverfunktionstester eller propeptid av typ III-kollagen är tillräckliga för att upptäcka levertoxicitet.

Utvärderingen bör utföras från fall till fall och skilja mellan patienter utan riskfaktorer och patienter med riskfaktorer såsom alltför hög alkoholkonsumtion, kvarstående förhöjning av leverenzymmer, anamnes på leversjukdom, ärftlig leversjukdom i familjen, diabetes mellitus, fetma och tidigare signifikant exponering för hepatotoxiska läkemedel eller kemikalier och långvarig metotrexatbehandling eller kumulativa doser på 1,5 g eller mer.

Kontroll av leverrelaterade enzymer i serum: Tillfälliga ökning av transaminaser till två eller tre gånger den övre normalgränsen har rapporterats av patienter med en frekvens på 13 - 20 %. Om ökningen av leverrelaterade enzymer är konstant bör en reduktion av dosen eller avbrott av terapin övervägas.

På grund av en potentiellt toxisk effekt på levern bör patienterna inte ta ytterligare hepatotoxiska läkemedel under behandling med metotrexat *om det inte är helt nödvändigt* och konsumtion av alkohol bör undvikas eller reduceras kraftigt. Leverenzymmer ska övervakas närmare hos patienter som tar andra hepatotoxiska läkemedel samtidigt (t.ex. leflunomid). Samma sak bör tas med i beräkningen vid samtidig administrering av hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid).

4. Njurfunktionen bör övervakas med njurfunktionstester och urinanalys. Eftersom metotrexat huvudsakligen elimineras via njurarna kan man förvänta sig höjda serumkoncentrationer vid nedsatt njurfunktion, vilket kan leda till allvarliga oönskade effekter.

Om njurfunktionen kan vara försämrad (t.ex. hos äldre) bör övervakning ske oftare. Detta gäller i synnerhet vid samtidig

administrering av läkemedel som påverkar elimineringen av metotrexat, orsakar njurskador (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska medel) eller som potentiellt skulle kunna leda till försämrad blodbildning. Även dehydrering kan förstärka metotrexattoxiciteten.

5. Bedömning av det respiratoriska systemet: Beredskap för symtom på nedsatt lungfunktion och vid behov lungfunktionstest. Lungpåverkan kräver en snabb diagnos och utsättning av metotrexat. Lungsymtom (särkilt en torr, improduktiv hosta) eller en icke-specifik pneumonit som uppkommer under metotrexatterapi kan tyda på en potentiellt farlig lesion och kräva behandlingsavbrott och noggrann undersökning. Akut eller kronisk interstitiell pneumonit, ofta associerad med blodeosinofili, kan uppkomma och dödsfall har rapporterats. Även om den kliniska bilden varierar måste infektion uteslutas hos den typiska patienten med metotrexatinducerad lungsjukdom med feber, hosta, dyspné, hypoxemi och ett infiltrat på lungröntgen. Lungpåverkan kräver en snabb diagnos och utsättning av metotrexatterapi. Denna lesion kan uppkomma vid alla doser. Dessutom har pulmonell alveolär blödning rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och reumatologiskt relaterade indikationer. Denna biverkning kan också vara associerad med vaskulit och andra komorbiditeter. En omgående utredning bör övervägas när pulmonell alveolär blödning misstänks för att bekräfta diagnosen.
6. På grund av metotrexats effekt på immunsystemet kan det försämra svaret på vaccinationer och påverka resultatet av immunologiska tester. Särskild försiktighet behövs dessutom

vid förekomst av inaktiva, kroniska infektioner (t.ex. herpes zoster, tuberkulos, hepatit B eller C) på grund av eventuell aktivering. Vaccination med levande vacciner får inte utföras under metotrexatterapi.

Maligna lymfom kan uppkomma hos patienter som får metotrexat i låg dos, i vilket fall behandlingen måste avbrytas. Om lymfomet inte visar tecken på spontan tillbakagång måste cytotoxisk terapi sättas in.

Samtidig administrering av folatantagonister såsom trimetoprim/sulfametoxazol har rapporterats orsaka akut megaloblastisk pancytopeni i sällsynta fall.

Strålningsinducerad dermatit och ökad solkänslighet med risk för brännskador i huden kan uppkomma igen under metotrexatterapi ("recall"-reaktion). Psoriasislesioner kan förvärras under UV strålning och samtidig administrering av metotrexat.

Metotrexatelimineringshastigheten är reducerad hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (ascites, pleurautgjutningar). Sådana patienter måste övervakas särskilt noga avseende toxicitet och kräver dosreduktion eller i vissa fall att metotrexatadministreringen avbryts. Pleurautgjutningar och ascites bör dräneras innan metotrexatbehandling inleds.

Diarré och ulcerativ stomatit kan vara toxiska effekter och kräva att terapin avbryts, i annat fall kan blödande enterit och dödsfall på grund av tarmperforation inträffa.

Vitaminpreparat eller andra produkter som innehåller folsyra, folinsyra eller deras derivat kan minska effekten av metotrexat.

För behandling av psoriasis bör metotrexat begränsas till svår terapistresistent, handikappande psoriasis som inte svarar adekvat på andra former av behandling, men inte förrän diagnosen har fastställts med biopsi och/eller efter konsultation hos dermatolog.

Encefalopati/leukoencefalopati har rapporterats hos onkologiska patienter som behandlats med metotrexat och kan inte uteslutas vid behandling med metotrexat för icke-onkologiska indikationer.

Fertilitet och reproduktion

Fertilitet

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

Teratogenicitet-reproduktionsrisk

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fosterskador hos människa. De möjliga riskerna för effekter på reproduktion, missfall och kongenitala missbildningar ska diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder. Innan Metoject 50mg/ml används måste graviditet uteslutas. Vid behandling av kvinnor i sexuellt mogen ålder måste effektiva preventionsmetoder användas under behandlingen och i minst sex månader efter avslutad behandling.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är nästintill "natriumfritt".

Pediatriisk population

Metoject 50 mg/ml rekommenderas inte till barn under 3 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna population.

Interaktioner

Kväveoxid

Användningen av kväveoxid förstärker metotrexats effekt på folat, vilket leder till ökad toxicitet såsom allvarlig oföretsebar myelosuppression och stomatit. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat så ska samtidig användning undvikas.

Alkohol, hepatotoxiska läkemedel, hematotoxiska läkemedel

Sannolikheten för att metotrexat ska uppvisa en hepatotoxisk effekt ökar vid regelbunden alkoholkonsumtion och när andra hepatotoxiska läkemedel tas samtidigt. Patienter som tar andra hepatotoxiska läkemedel samtidigt (t.ex. leflunomid) bör övervakas med särskild omsorg. Samma sak bör tas med i beräkningen vid samtidig administrering av hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid, azatioprin, retinoider, sulfasalazin). Incidensen av pancytopeni och hepatotoxicitet kan öka när leflunomid kombineras med metotrexat.

Kombinerad behandling med metotrexat och retinoider såsom acitretin eller etretinat ökar risken för hepatotoxicitet.

Orala antibiotika

Orala antibiotika såsom tetracykliner, kloramfenikol och icke-absorberbara bredspektrumantibiotika kan störa den enterohepatiska cirkulationen genom att inhibera tarmfloran eller hämma den bakteriella metabolismen.

Antibiotika

Antibiotika såsom penicilliner, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin och cefalotin kan i enskilda fall reducera njurclearance av metotrexat, så att höjda serumkoncentrationer av metotrexat med samtidig hematologisk och gastrointestinal toxicitet kan uppkomma.

Läkemedel med hög plasmaproteinbindning

Metotrexat är plasmaproteinbundet och kan förskjutas av andra proteinbundna läkemedel såsom salicylater, hypoglykemika, diuretika, sulfonamider, difenylhydantoiner, tetracykliner, kloramfenikol och p-aminobensoesyra, och de sura antiinflammatoriska medlen, vilket kan leda till ökad toxicitet om de används samtidigt.

Probenecid, svaga organiska syror, pyrazoler och icke-steroida antiinflammatoriska medel

Probenecid, svaga organiska syror såsom loop-diuretika, och pyrazoler (fenylbutazon) kan reducera elimineringen av metotrexat och högre serumkoncentrationer kan antas inducera högre hematologisk toxicitet. Det finns även en risk för ökad toxicitet när metotrexat i låg dos och icke-steroida antiinflammatoriska medel eller salicylater kombineras.

Läkemedel med oönskade effekter på benmärgen

I fall av medicinering med läkemedel som kan ha oönskade effekter på benmärgen (t.ex. sulfonamider, trimetoprim-sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin); var uppmärksam på risken för uttalat försämrad blodbildning.

Läkemedel som orsakar folatbrist

Samtidig administrering av produkter som orsakar folatbrist (t.ex. sulfonamider, trimetoprim-sulfametoxazol) kan leda till ökad metotrexattoxicitet. Därför är det tillrådligt att vara särskilt försiktig vid befintlig folsyrebrist.

Produkter som innehåller folsyra eller folinsyra

Vitaminpreparat eller andra produkter som innehåller folsyra, folinsyra eller deras derivat kan minska metotrexats effekt.

Andra antireumatiska läkemedel

En ökning av de toxiska effekterna av metotrexat förväntas i allmänhet inte när Metoject 50 mg/ml administreras samtidigt med andra antireumatiska läkemedel (t.ex. guldföreningar, penicillamin, hydroxiklorokin, sulfasalazin, azatioprin, cyklosporin).

Sulfasalazin

Även om kombinationen av metotrexat och sulfasalazin kan orsaka en ökning av effekten av metotrexat och till följd av detta fler biverkningar på grund av inhibering av folsyrasyntesen via sulfasalazin, har sådana biverkningar endast observerats i sällsynta enskilda fall i åtskilliga studier.

Meraptopurin

Metotrexat höjer plasmanivåerna av merkaptopurin.

Kombinationen av metotrexat och merkaptopurin kan därför kräva en dosjustering.

Protonpumpshämmare

Samtidig administrering av protonpumpshämmare såsom omeprazol eller pantoprazol kan leda till interaktioner: Samtidig administrering av metotrexat och omeprazol har lett till fördröjd renal eliminering av metotrexat. I kombination med pantoprazol rapporterades hämmad renal eliminering av metabolit 7-hydroximetotrexat tillsammans med myalgi och frossa i ett fall.

Teofyllin

Metotrexat kan minska clearance av teofyllin; teofyllinnivåerna bör övervakas när det används samtidigt med metotrexat.

Drycker som innehåller koffein eller teofyllin

Överdriven konsumtion av drycker som innehåller koffein eller teofyllin (kaffe, koffeininnehållande läskedrycker, svart te) bör undvikas under metotrexatterapi.

Graviditet

Kategori D.

Fertila kvinnor/preventionsmetoder för kvinnor

Kvinnor får inte bli gravida medan de behandlas med metotrexat och effektiva preventionsmetoder måste användas under behandling.

Med metotrexat och i minst 6 månader efter avslutad behandling. Före behandling måste kvinnor i fertil ålder informeras om den risk för missbildningar som är förknippad med metotrexat, och

eventuell graviditet måste med säkerhet uteslutas genom lämpliga åtgärder, t.ex. ett graviditetstest. Under behandlingen skal graviditetstester upprepas vid kliniskt behov (t.ex. efter avbrott i användningen av preventionsmedel). Kvinnliga patienter i fertil ålder måste erbjudas rådgivning om preventivmetoder och planering av graviditet.

Preventivmetoder för män

Det är inte känt om metotrexat forekommer i sädesvätska. Metotrexat har visat sig vara genotoxiskt i djurstudier, vilket gör att risken för genotoxiska effekter på sädesceller inte helt kan uteslutas. Begränsade kliniska data tyder inte på någon ökad risk för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad för metotrexat i låga doser (under 30mg/vecka). När det gäller högra doser saknas tillräckligt med data för att beräkna riskerna för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad. Som försiktighetsåtgärd bör sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners använda tillförlitliga preventivmetoder under den manliga patientens behandling och i minst 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat. Män ska inte donera sperma under behandlingen eller under 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat.

Graviditet

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

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, särskilt under den första trimestern. Metotrexat har visat sig vara teratogent hos människa; det har rapporterats orsaka fosterdöd, missfall och/eller medfödda missbildningar (t.ex. kraniofaciala och kardiovaskulära missbildningar, eller missbildningar relaterade till centrala nervsystemet och extremiteter) .

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

- Spontanaborter har rapporterats hos 42,5 procent av gravida kvinnor som exponerats för behandling med metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka), jämfört med 22,5 procent hos sjukdomsmatchade patienter som behandlades med andra läkemedel än metotrexat.
- Allvarliga medfödda missbildningar förekom hos 6,6 procent av levande födda till kvinnor som exponerats för behandling med metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka) under graviditet, jämfört med cirka 4 procent av levande födda till sjukdomsmatchade patienter som behandlats med andra läkemedel än metotrexat.

Det finns inte tillräckligt med data för högre metotrexat-exponering än 30 mg/vecka under graviditet, men högre frekvenser av spontanaborter och kongenitala missbildningar förväntas. När behandling med metotrexat avbröts före befruktning har normala graviditeter rapporterats.

Amning

Metotrexat utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos spädbarn som ammas, är Metoject 50 mg/ml kontraindicerat under amning. Därför ska amning avbrytas före och under hela administreringen.

Fertilitet

Metotrexat påverkar spermatogenesisen och oogenesisen och kan minska fertiliteten. Hos människa har metotrexat rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbingar och amenorré. Dessa effekter verkar i de flesta fall vara reversibla efter utsättning av behandling.

Amning

Grupp III.

Metotrexat utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos spädbarn som ammas, är Metoject 50 mg/ml kontraindicerat under amning (se Kontraindikationer). Därför ska amning avbrytas före och under hela administreringen.

Fertilitet

Eftersom metotrexat kan vara genotoxiskt bör alla kvinnor som vill bli gravida konsultera ett rådgivningscenter för genetik, om möjligt redan före terapin, och män bör söka rådgivning om möjligheten att bevara sperma innan terapin inleds.

Trafik

Centralnervösa symtom såsom trötthet och yrsel kan förekomma under behandling, Metoject 50 mg/ml har mindre eller måttliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna av metotrexat inkluderar benmärgshämning, lungtoxicitet, levertoxicitet, njurtoxicitet, neurotoxicitet, tromboemboliska händelser, anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons syndrom.

De oftast (mycket vanliga) observerade biverkningarna av metotrexat inkluderar magtarmsbesvär, t.ex. stomatit, dyspepsi, buksmärta, illamående, förlorad aptit och avvikande leverfunktionsvärden, t.ex. förhöjt ALAT, ASAT, bilirubin, alkaliskt fosfatas. Andra ofta (vanliga) förekommande biverkningar är leukopeni, anemi, trombopeni, huvudvärk, trötthet, dåsighet, pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit ofta associerad med eosinofili, orala sår, diarré, exantem, erytem och pruritus.

Tabell över biverkningar

De mest relevanta biverkningarna är hämning av det hematopoetiska systemet och mag-tarmstörningar.

Följande rubriker används för att organisera biverkningarna efter frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: Faryngit.

Sällsynta: Infektion (inkl. reaktivering av inaktiv kronisk infektion), sepsis, konjunktivit.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Mycket sällsynta: Lymfom (se "beskrivning" nedan).

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Leukopeni, anemi, trombopeni.

Mindre vanliga: Pancytopeni.

Mycket sällsynta: Agranulocytos, allvarliga förlopp av benmärgshämning.

Ingen känd frekvens: Eosinofili , lymfoproliferativa störningar (se "beskrivning" nedan).

Immunsystemet

Sällsynta: Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock, hypogammaglobulinemi.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Påskyndande av diabetes mellitus.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Depression, konfusion.

Sällsynta: Stämningssvängningar.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, trötthet, dåsighet.

Mindre vanliga: Yrsel.

Mycket sällsynta: Smärta, muskulär asteni eller parestesi i extremiteterna, förändrat smaksinne (metallsmak), konvulsioner, meningism, akut aseptisk meningit, paralys.
Ingen känd frekvens: Encefalopati/leukoencefalopati.

Ögon

Sällsynta: Synstörningar.
Mycket sällsynta: Nedsatt syn, retinopati.

Hjärtat

Sällsynta: Perikardit, perikardiell utgjutning, perikardiell tamponad.

Blodkärl

Sällsynta: Hypotoni, tromboembolihändelser.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: Pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit ofta associerad med eosinofili. Symtom som tyder på potentiellt allvarlig lungskada (interstitiell pneumonit) är: torr, improduktiv hosta, andnöd och feber.

Sällsynta: Lungfibros, *Pneumocystis carinii*-pneumoni, andnöd och bronkialastma, pleurautgjutning.

Ingen känd frekvens: Epistaxis, pulmonell alveolär blödning.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Stomatit, dyspepsi, illamående, förlorad aptit, buksmärta.

Vanliga: Orala sår, diarré.

Mindre vanliga: Gastrointestinala sår och blödning, enterit, kräkning, pankreatit.

Sällsynta: Gingivit.

Mycket sällsynta: Hematemes, hematorré, toxisk megakolon.

Lever och gallvägar

Mycket vanliga: Avvikande leverfunktionsvärden (förhöjt ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas och bilirubin).

Mindre vanliga: Cirros, fibros och fettdegeneration av levern, sänkt serumalbumin.

Sällsynta: Akut hepatit.

Mycket sällsynta: Leversvikt.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Exantem, erytem, pruritus.

Mindre vanliga: Ljussensibilisering, håravfall, ökning av reumatoida noduli, hudsår, herpes zoster, vaskulit, herpesliknande eruptioner i huden, urticaria.

Sällsynta: Ökad pigmentering, akne, petekier, ekkymos, allergisk vaskulit.

Mycket sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), ökade pigmentförändringar på naglarna, akut paronyki, furunkulos, telangiectasi.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Artralgi, myalgi, osteoporos.

Sällsynta: Stressfraktur.

Ingen känd frekvens: Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar).

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Inflammation och sår i urinblåsan, nedsatt njurfunktion, störd miktion.

Sällsynta: Njursvikt, oliguri, anuri, elektrolytstörningar.

Ingen känd frekvens: Proteinuri.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Inflammation och sår i vagina.

Mycket sällsynta: Förlust av libido, impotens, gynekomasti, oligospermi, störd menstruation, vaginal flytning.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: Feber, försämrad sårhäkning.

Mycket sällsynta: Lokal skada (bildande av steril abscess, lipodystrofi) vid injektionsstället efter intramuskulär eller subkutan administrering.

Ingen känd frekvens: Asteni.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Uppkomsten och allvarlighetsgraden av biverkningar beror på dosnivån och administreringsfrekvensen. Eftersom allvarliga biverkningar kan uppkomma även vid lägre doser måste dock patienterna övervakas regelbundet av läkaren med korta intervall.

Lymfom/lymfoproliferativa störningar: det har förekommit rapporter om enskilda fall av lymfom och andra lymfoproliferativa störningar som i flera fall avtog efter avslutad behandling med metotrexat.

När metotrexat ges intramuskulärt är det vanligt med lokala biverkningar (brännande känsla) eller skador (bildande av steril abscess, destruktion av fettvävnad) på injektionsstället. Subkutan applicering av metotrexat tolereras väl lokalt. Endast lindriga

hudreaktioner (såsom brännande känsla, erytem, svullnad, missfärgning, pruritus, svår klåda, smärta) har observerats, vilka avtar under terapin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

a) Symtom på överdosering

Toxicitet av metotrexat påverkar främst det hematopoetiska systemet.

b) Behandlingsåtgärder i fall av överdosering

Kalciumfolinat är den specifika antidoten för att neutralisera de toxiska biverkningarna av metotrexat.

I fall av oavsiktlig överdosering bör en dos kalciumfolinat likvärdig med eller högre än den skadliga dosen metotrexat administreras intravenöst eller intramuskulärt inom en timme och doseringen ska fortsätta tills serumnivåerna av metotrexat ligger under 10^{-7} mol/l.

I fall av massiv överdosering kan det bli nödvändigt med vätsketillförsel och urinalkalisering för att förhindra att metotrexat och/eller dess metaboliter fälls ut i njurtubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visats förbättra metotrexateliminerings. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats med akut, intermittent hemodialys med en dialysapparat med hög flödes hastighet.

Farmakodynamik

Antireumatiskt läkemedel för behandling av kroniska, inflammatoriska reumatiska sjukdomar och polyartritiska former av juvenil idiopatisk artrit. Immunmodulerande och antiinflammatoriska medel för behandling av Crohns sjukdom.

Verkningsmekanism

Metotrexat är en folsyraantagonist som tillhör klassen cytotoxiska medel som kallas antimetaboliter. Det verkar genom kompetitiv inhibition av enzymet dihydrofolatreduktas och hämmar sålunda DNA-syntesen. Det har ännu inte klarlagts om effekten av metotrexat vid behandling av psoriasis, psoriasisartrit, kronisk polyartrit och Crohns sjukdom beror på en antiinflammatorisk eller en immunsuppressiv effekt och i vilken omfattning en metotrexatinducerad ökning av extracellulär adenosinkoncentration vid inflammerade ställen bidrar till dessa effekter.

Internationella riktlinjer reflekterar användningen av metotrexat som ett andrahandsval hos patienter med Crohns sjukdom som är intoleranta eller inte har svarat på förstahandsbehandling med immunmodulerande medel som azatioprin (AZA) eller 6-merkaptopurin (6-MP).

De biverkningar som observerats i de studier som utförts med metotrexat för Crohns sjukdom vid kumulativa doser har inte visat en annan säkerhetsprofil för metotrexat än den profil som redan är känd. Därför måste liknande försiktighet iakttas vid användning av metotrexat för behandling av Crohns sjukdom som vid andra reumatiska och icke reumatiska indikationer för metotrexat.

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral administrering absorberas metotrexat från mag-tarmkanalen. Vid lågdoserad administrering (doser mellan 7,5 mg/m² och 80 mg/m² kroppsytan) är den genomsnittliga biotillgängligheten cirka 70 %, men avsevärda avvikelser hos samma individ och mellan individer är möjliga (25 - 100 %). Maximala serumkoncentrationer uppnås efter 1 - 2 timmar.

Biotillgängligheten för subkutan, intravenös och intramuskulär injektion är jämförbar och nästan 100 %.

Distribution

Cirka 50 % av metotrexat är bundet till serumproteiner. När läkemedlet distribueras till kroppens vävnader återfinns höga koncentrationer i form av polyglutamater särskilt i lever, njurar och mjälte, vilka kan dröja kvar i veckor eller månader. Administrerat i små doser passerar metotrexat ut i cerebrospinal vätska i minimala mängder. Den terminala halveringstiden är i medeltal 6 - 7 timmar och uppvisar avsevärd variation (3 - 17 timmar). Halveringstiden kan förlängas till 4 gånger den normala längden hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutning, ascites).

Metabolism

Cirka 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras i levern. Den huvudsakliga metaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Eliminering

Utsöndring sker, främst i oförändrad form, primärt renalt via glomerulär filtrering och aktiv sekretion i proximala tubuli.

Cirka 5 - 20 % metotrexat och 1 - 5 % 7-hydroximetotrexat elimineras biliärt. Uttalad enterohepatisk cirkulation äger rum.

I fall av nedsatt njurfunktion fördröjs elimineringen avsevärt.

Uppgift saknas om försämrad eliminering när det gäller nedsatt leverfunktion.

Prekliniska uppgifter

Djurstudier visar att metotrexat försämrar fertiliteten, samt är embryo- och fetotoxiskt och teratogent. Metotrexat är mutagent *in vivo* och *in vitro*. Eftersom inga konventionella karcinogenitetsstudier har utförts och data från studier av kronisk toxicitet på gnagare är inkonsekventa betraktas metotrexat som **icke klassificerbart** avseende sin karcinogenitet för människor.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml lösning innehåller 50 mg metotrexat (som metotrexatdinatrium).

1 förfylld spruta med 0,15 ml innehåller 7,5 mg metotrexat.

1 förfylld spruta med 0,20 ml innehåller 10 mg metotrexat.

1 förfylld spruta med 0,25 ml innehåller 12,5 mg metotrexat.

1 förfylld spruta med 0,30 ml innehåller 15 mg metotrexat.

1 förfylld spruta med 0,35 ml innehåller 17,5 mg metotrexat.
1 förfylld spruta med 0,40 ml innehåller 20 mg metotrexat.
1 förfylld spruta med 0,45 ml innehåller 22,5 mg metotrexat.
1 förfylld spruta med 0,50 ml innehåller 25 mg metotrexat.
1 förfylld spruta med 0,55 ml innehåller 27,5 mg metotrexat.
1 förfylld spruta med 0,60 ml innehåller 30 mg metotrexat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt längre nere
Förteckning över hjälpämnen.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid för pH-reglering

Vatten för injektioner

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Hanterings- och destruktions sättet måste överensstämma med det för andra cytotoxiska preparat i enlighet med gällande anvisningar. Gravid hälso- och sjukvårdspersonal bör inte hantera och/eller administrera Metoject 50 mg/ml.

Metotrexat bör inte komma i kontakt med hud eller slemhinnor. I händelse av kontamination måste det berörda området sköljas omedelbart med rikligt med vatten.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

I vissa regioner kan Metoject 50 mg/ml marknadsföras med ett skyddssystem för att förhindra nålsticksskador och återanvändning av nålen.

Instruktioner för subkutan användning av Metoject utan skyddssystem

De bästa ställena för injektion är:

- övre delen av låren
- buken, utom runt naveln.

1. Rengör området runt det valda injektionsstället (t.ex. genom att använda den medföljande spritsudden).
2. Dra den skyddande plasthättan rakt ut.
3. Gör ett hudveck genom att försiktigt klämma ihop området vid injektionsstället.

4. Vecket måste hållas hopklämt tills sprutan avlägsnats från huden efter injektionen.
5. Tryck in nålen helt i huden i 90 graders vinkel.
6. Tryck långsamt in kolven och injicera vätskan under huden. Avlägsna sprutan från huden i samma 90 gradiga vinkel.

Instruktioner för subkutan användning av Metoject med skyddssystem

De bästa ställena för injektion är:

- övre delen av låren

- buken, utom runt naveln.

1. Rengör området runt det valda injektionsstället (t.ex. genom att använda den medföljande spritsudden).
2. Dra den skyddande plasthättan rakt ut.
3. Gör ett hudveck genom att försiktigt klämma ihop området vid injektionsstället.
4. Vecket måste hållas hopklämt tills sprutan avlägsnats från huden efter injektionen.
5. Tryck in nålen helt i huden i 90 graders vinkel.
6. Tryck långsamt in kolven och injicera vätskan under huden. Avlägsna sprutan från huden i samma 90 gradiga vinkel.
7. Ett skyddande lock omsluter nålen automatiskt.

Obs! Skyddssystemet som triggas när det skyddande locket frigörs kan endast aktiveras om sprutan har tömts helt genom att kolven tryckts ner så långt ner som möjligt.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 50 mg/ml (klar, gulbrun lösning)

0,2 milliliter förfylld spruta, 183:11, F
6 x 0,2 milliliter förfylld spruta, 877:28, F
0,3 milliliter förfylld spruta, 186:16, F
6 x 0,3 milliliter förfylld spruta, 895:40, F
0,4 milliliter förfylld spruta, 198:66, F
6 x 0,4 milliliter förfylld spruta, 969:62, F
0,5 milliliter förfylld spruta, 208:36, F
6 x 0,5 milliliter förfylld spruta, 1027:31, F
0,15 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*
6 x 0,15 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*
0,25 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*
0,35 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*
0,45 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*
0,6 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*