5. august 2026

PRODUKTRESUMÉ

for

Metex, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0. D.SP.NR.
25450

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Metex

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 ml af opløsningen indeholder 50 mg methotrexat (som methotrexatdinatrium).

1 fyldt injektionssprøjte med 0,15 ml indeholder 7,5 mg methotrexat.
1 fyldt injektionssprøjte med 0,20 ml indeholder 10 mg methotrexat.
1 fyldt injektionssprøjte med 0,25 ml indeholder 12,5 mg methotrexat.
1 fyldt injektionssprøjte med 0,30 ml indeholder 15 mg methotrexat.
1 fyldt injektionssprøjte med 0,35 ml indeholder 17,5 mg methotrexat.
1 fyldt injektionssprøjte med 0,40 ml indeholder 20 mg methotrexat.
1 fyldt injektionssprøjte med 0,45 ml indeholder 22,5 mg methotrexat.
1 fyldt injektionssprøjte med 0,50 ml indeholder 25 mg methotrexat.
1 fyldt injektionssprøjte med 0,55 ml indeholder 27,5 mg methotrexat.
1 fyldt injektionssprøjte med 0,60 ml indeholder 30 mg methotrexat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.
Klar, gulbrun opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Metex er indiceret til behandling af:

- aktiv reumatoid artritis hos voksne patienter,
- polyartritiske former for svær, aktiv juvenil idiopatisk artritis, når responset på nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) ikke har været tilstrækkeligt,
- svær, genstridig, invaliderende psoriasis hos patienter, der ikke responderer tilstrækkeligt på andre former for terapi såsom lysbehandling, PUVA og retinoider, og svær psoriasisartritis hos voksne patienter,
- mild til moderat Crohns sygdom enten alene eller i kombination med kortikosteroider hos voksne patienter, som er refraktære eller intolerante over for thiopuriner.

4.2 Dosering og administration

Vigtig advarsel om dosering af Metex (methotrexat)
Ved behandlingen af reumatoid artritis, juvenil idiopatisk artritis, psoriasis, psoriasisartritis og Crohns sygdom, **må** Metex (methotrexat) **kun bruges én gang ugentligt.** Doseringsfejl under brug af Metex (methotrexat) kan resultere i alvorlige bivirkninger, herunder dødsfald. Læs dette punkt i produktresuméet meget omhyggeligt.

Methotrexat bør kun ordineres af læger med ekspertise i brugen af methotrexat og med fuld forståelse for de risici, der er forbundet med methotrexat-behandling. Indgift bør rutinemæssigt foretages af sundhedspersonalet. Hvis den kliniske situation tillader det, kan den behandlende læge i udvalgte tilfælde lade patienten selv stå for den subkutane indgift. Patienterne skal undervises og oplæres i korrekt injektionsteknik, hvis de skal selvinjicere methotrexat. Den første injektion af Metex bør udføres under direkte medicinsk overvågning. Metex injiceres subkutant **én gang ugentligt**.
Patienten skal eksplicit informeres om det faktum, at lægemidlet kun skal indgives **én gang ugentligt**. Det er tilrådeligt at fastlægge en fast passende ugedag som injektionsdag.
Eliminering af methotrexat er reduceret hos patienter med et tredje fordelingsrum (ascites, pleuraeffusioner). Sådanne patienter har behov for særlig omhyggelig overvågning for toksicitet og kræver dosisreduktion eller, i nogle tilfælde, seponering af methotrexatindgiften (se pkt. 5.2 og 4.4).

Dosering

Dosering til voksne patienter med reumatoid artritis
Den anbefalede startdosis er 7,5 mg methotrexat **én gang ugentligt** indgivet subkutant. Afhængigt af den enkelte patients sygdomsaktivitet og tolerabilitet kan startdosen øges gradvist med 2,5 mg pr. uge. Den ugentlige dosis bør normalt ikke overstige 25 mg. Doser over 20 mg pr. uge er dog forbundet med signifikant øget toksicitet, især knoglemarvsdepression. Behandlingsrespons kan forventes efter cirka 4-8 uger. Når det terapeutisk ønskede resultat er nået, bør dosen gradvist reduceres til den lavest mulige effektive vedligeholdelsesdosis.

Pædiatrisk population

Dosering til børn og unge under 16 år med polyartritiske former for juvenil idiopatisk artritis (JIA)
Den anbefalede dosis er 10-15 mg/m² legemsoverfladeareal (body surface area, BSA) **én gang ugentligt** indgivet som en subkutan injektion. I behandlingsrefraktoriske tilfælde kan den ugentlige dosis forøges til op til 20 mg/m² legemsoverfladeareal/**én gang ugentligt**. En forøget monitoreringsfrekvens er dog indikeret, hvis dosen forøges.
Patienter med JIA bør altid henvises til en speciallæge i reumatologi med speciale i behandling af børn/unge.

Brug til børn < 3 år anbefales ikke, da der ikke er tilstrækkelige data til rådighed om sikkerhed og virkning for denne population. (se pkt. 4.4).

Dosering til patienter med psoriasis vulgaris og psoriasisartritis
Det anbefales, at en testdosis på 5-10 mg indgives parenteralt én uge før behandlingsstart for at påvise eventuelle idiosynkratiske bivirkninger. Den anbefalede startdosis er 7,5 mg methotrexat **én gang ugentligt** indgivet subkutant. Dosen skal øges gradvist, men bør normalt ikke overstige 25 mg methotrexat pr. uge. Doser over 20 mg pr. uge kan være forbundet med signifikant øget toksicitet, især knoglemarvssuppression. Behandlingsrespons kan normalt forventes efter cirka 2-6 uger. Når det terapeutisk ønskede resultat er nået, bør dosen gradvist reduceres til den lavest mulige effektive vedligeholdelsesdosis.

Dosering til patienter med Crohns sygdom

- Induktionsbehandling:
  25 mg/uge indgivet subkutant. Behandlingsrespons kan forventes efter cirka 8-12 uger.
- Vedligeholdelsesbehandling:
  15 mg/uge indgivet subkutant.

Der er ikke tilstrækkelig erfaring hos den pædiatriske population til at anbefale Metex til behandling af Crohns sygdom hos denne population.

Maksimal ugentlig dosis

Dosen skal øges som nødvendigt, men bør normalt ikke overstige den maksimalt anbefalede ugentlige dosis på 25 mg. I nogle få undtagelsestilfælde kan en højere dosis være klinisk berettiget, men den bør ikke overstige en maksimal ugentlig dosis på 30 mg methotrexat, da toksiciteten vil forøges markant.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Metex bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosen bør tilpasses som følger:

Kreatininclearance (ml/min.)	Dosis
≥ 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Metex må ikke anvendes

Se pkt. 4.3.

Patienter med nedsat leverfunktion

Methotrexat bør indgives med stor forsigtighed, hvis overhovedet, i patienter med signifikant aktuel eller tidligere leversygdom, især hvis sygdommen skyldes alkohol. Hvis bilirubin er > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), er methotrexat kontraindiceret.

Alle kontraindikationer er anført under pkt. 4.3.

Ældre patienter

Dosisreduktion bør overvejes hos ældre patienter på grund af nedsat lever- og nyrefunktion og på grund af lavere folatreserver, som er aldersbetinget.

Patienter med et tredje fordelingsrum (pleuraeffusioner, ascites)

Da halveringstiden for methotrexat kan være fire gange længere end normalt hos patienter med et tredje fordelingsrum, kan dosisreduktion eller, i nogle tilfælde, seponering af methotrexatindgiften være påkrævet (se pkt. 5.2 og 4.4).

Administration

Lægemidlet er til engangsbrug.
Metex gives subkutant. Se pkt. 6.6 med instruktioner til subkutan anvendelse.

Lægen fastlægger den samlede behandlingsvarighed.

Bemærk:
Hvis den orale indgift erstattes med parental indgift, kan dosisreduktion være påkrævet på grund af methotrexats varierende biotilgængelighed efter oral indgift.

Folsyretilskud kan overvejes i henhold til de gældende behandlingsretningslinjer.

4.3 Kontraindikationer

Metex er kontraindiceret i tilfælde af

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1
- svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)
- alkoholmisbrug
- svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 30 ml/min., se pkt. 4.2 og pkt. 4.4)
- allerede eksisterende bloddyskrasi såsom knoglemarvshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anæmi
- alvorlige, akutte eller kroniske infektioner såsom tuberkulose, hiv eller andre immundefektsyndromer
- ulcerationer i mundhulen og kendt aktiv gastrointestinal ulceration
- graviditet og amning (se pkt. 4.6)
- samtidig vaccinering med levende vacciner

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienterne skal have klar information om, at behandlingen kun skal foretages **én gang om ugen**, ikke hver dag.
Patienter i behandling bør tilses på passende vis, således at tegn på mulige toksiske virkninger eller bivirkninger kan opdages og evalueres med minimal forsinkelse.
Methotrexat bør derfor kun indgives af eller under overvågning af læger, der har viden om og erfaring i anvendelse af antimetabolitbehandling. På grund af risikoen for svære eller endog fatale toksiske reaktioner bør lægen oplyse patienten fuldt ud om de involverede risici og de anbefalede sikkerhedsforanstaltninger.

Anbefalede undersøgelser og sikkerhedsforanstaltninger

Før påbegyndelse af methotrexatbehandling eller genoptagelse heraf efter en pause
Fuldstændig blodtælling med differentialblodtælling og trombocytter, leverenzymer, bilirubin, serumalbumin, røntgen af thorax og nyrefunktionstest. Hvis klinisk indiceret, skal patienten undersøges for tuberkulose og hepatitis.

Under behandlingen
Nedenstående test skal foretages hver uge i de første 2 uger og derefter hver anden uge i den næste måned; efterfølgende afhængigt af leukocyttal og patientens stabilitet, mindst én gang om måneden de næste 6 måneder og mindst hver 3. måned derefter.
Hyppigere monitorering bør ligeledes overvejes, hvis dosis forhøjes. Specielt ældre patienter skal undersøges for tidlige tegn på toksicitet med korte intervaller.

1. Undersøgelse af munden og halsen for slimhindeforandringer.

2. Fuldstændig blodtælling med differentialblodtælling og trombocytter. Hæmopoietisk suppression forårsaget af methotrexat kan opstå pludseligt og med tilsyneladende sikre doser. Ethvert dybt fald i leukocyt- eller trombocyttal indikerer øjeblikkelig seponering af lægemidlet og passende støtteterapi. Patienterne bør oplyses om, at de skal rapportere alle tegn og symptomer på infektion. Patienter, der tager hæmatotoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid) samtidigt, bør overvåges tæt med blodtælling og trombocytter.

3. Test af leverfunktion: Behandlingen bør ikke initieres eller bør seponeres, hvis der er vedvarende eller signifikante anomaliteter i leverfunktionstest, andre noninvasive undersøgelser af leverfibrose eller leverbiopsier.

   Midlertidig stigning i transaminaser til to eller tre gange den øvre normalværdi er rapporteret hos patienter med en frekvens på 13 - 20 %. Vedvarende forhøjelse af

leverenzymer og/eller fald i serumalbumin kan være tegn på svær hepatotoksicitet. I tilfælde af en vedvarende stigning i leverenzymer bør det overvejes at reducere dosis eller seponere af behandlingen.

Histologiske forandringer, fibrose og – mere sjældent – levercirrose forudgås muligvis ikke af unormale leverfunktionstest. Der er tilfælde af cirrose, hvor transaminaserne er normale. Noninvasive diagnostiske metoder til monitorering af leverens tilstand bør derfor overvejes foruden leverfunktionstest. Leverbiopsi bør overvejes hos den enkelte patient under hensyntagen til patientens komorbiditeter og anamnese samt de risici, der er forbundet med biopsi. Risikofaktorerne for hepatotoksicitet omfatter tidligere stort alkoholforbrug, vedvarende forhøjelse af leverenzymer, leversygdom i anamnesen, hereditære leversygdomme i familieanamnesen, diabetes mellitus, adipositas og tidligere kontakt med hepatotoksiske lægemidler eller kemikalier samt langvarig behandling med methotrexat.

Yderligere hepatotoksiske lægemidler bør ikke administreres under behandlingen med methotrexat, *medmindre det er bydende nødvendigt*. Alkoholforbrug bør undgås (se pkt. 4.3 og 4.5). Tæt overvågning af leverenzymer bør foretages hos patienter, der tager andre hepatotoksiske lægemidler samtidigt.

Der skal udvises øget forsigtighed hos patienter med insulinafhængig diabetes mellitus, da der i isolerede tilfælde er udviklet levercirrose uden stigninger i transaminaser under behandling med methotrexat.

4. Nyrefunktionen bør overvåges ved hjælp af nyrefunktionstest og urinanalyse (se pkt. 4.2 og 4.3).
   Da methotrexat hovedsageligt elimineres renalt, må øgede serumkoncentrationer forventes i tilfælde af nedsat nyrefunktion, hvilket kan medføre svære bivirkninger. Hvis nyrefunktionen er kompromitteret, f.eks. hos ældre, bør overvågningen finde sted oftere. Dette gælder især, når der samtidigt indgives lægemidler, som påvirker elimineringen af methotrexat, forårsager nyreskader (f.eks. nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler) eller kan føre til nedsat bloddannelse. Dehydrering kan også intensivere methotrexats toksicitet.

5. Vurdering af åndedrætssystemet: Opmærksomhed på symptomer på nedsat lungefunktion og lungefunktionstest, om nødvendigt. Lungepåvirkning kræver hurtig diagnosticering og seponering af methotrexat. Lungesymptomer, især en tør og ikke-produktiv hoste, eller en ikke-specifik pneumonitis, der opstår under methotrexatbehandling, kan være et tegn på en potentielt farlig læsion og kræve afbrydelse af behandlingen og omhyggelig udredning. Akut eller kronisk interstitiel pneumonitis, ofte i sammenhæng med blodeosinofili, kan forekomme, og der er rapporteret om dødsfald. Selvom der er klinisk variabilitet, har den typiske patient med methotrexat-induceret lungesygdom feber, hoste, dyspnø, hypoxæmi og et infiltrat på thorax-røntgen; infektion skal ekskluderes. Lungesygdomme induceret af methotrexat var ikke altid fuldt reversible. Denne læsion kan forekomme ved alle doseringer.
   Derudover er der indberettet tilfælde af pulmonal alveolær blødning ved anvendelse af methotrexat i reumatologiske og relaterede indikationer. Denne bivirkning kan også være forbundet med vaskulitis og andre komorbiditeter. Hvis der er mistanke om pulmonal alveolær blødning, skal dette øjeblikkeligt undersøges med henblik på at stille en diagnose.

6. Methotrexat kan på grund af dets virkning på immunsystemet nedsætte responsen på vaccinationer og påvirke resultatet af immunologiske test. Særlig forsigtighed er påkrævet ved tilstedeværelse af inaktive, kroniske infektioner (f.eks. herpes zoster, tuberkulose, hepatitis B eller C) af hensyn til eventuel aktivering. Vaccination med levende vacciner må ikke foretages under behandling med methotrexat.

Maligne lymfomer kan forekomme hos patienter, der får en lav dosis methotrexat, og behandlingen skal i givet fald seponeres. Hvis lymfomet ikke viser tegn på spontan regression, skal en cytotoksisk behandling iværksættes.
Der er rapporter om, at samtidig indgift af folatantagonister såsom trimetoprim/sulfametoxazol i sjældne tilfælde kan forårsage akut megaloblastisk pancytopeni.

Hudtoksicitet

Der er indberettet epidermal nekrose, oftest ledsaget af leukopeni, trombocytopeni og slimhindelæsioner ved behandling med methotrexat (se pkt. 4.8). Denne hudreaktion kan klinisk ligne Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på disse svære kutane bivirkninger og rådes til straks at søge lægehjælp ved observation af tegn eller symptomer, der kan indikere disse reaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der giver mistanke om disse reaktioner, skal methotrexat straks seponeres, og relevant behandling skal iværksættes. Intervention med folinsyre er beskrevet ved epidermal nekrose. Methotrexat må ikke genoptages, medmindre SJS og TEN er blevet udelukket.

Fotosensitivitet
Der er observeret fotosensitivitet manifesteret ved en overdreven solforbrændingsreaktion hos nogle personer, der tager methotrexat (se pkt. 4.8). Eksponering for intenst sollys eller UV-stråler bør undgås, medmindre det er medicinsk indiceret. Patienterne bør anvende tilstrækkelig solbeskyttelse for at beskytte sig mod intenst sollys.

Strålingsinduceret dermatitis og solskoldning kan fremkomme på ny under methotrexatbehandling (radiation-recall-reaction). Psoriasislæsioner kan eksacerbere under UV-stråling og samtidig indgift af methotrexat.

Eliminering af methotrexat er reduceret hos patienter med et tredje fordelingsrum (ascites, pleuraeffusioner). Sådanne patienter har behov for særlig omhyggelig overvågning for toksicitet og kræver dosisreduktion eller, i nogle tilfælde, seponering af methotrexatindgiften. Pleuraeffusioner og ascites bør drænes før påbegyndelse af methotrexatbehandling (se pkt. 5.2).

Diaré og ulcerativ stomatitis kan være toksiske virkninger og kræver afbrydelse af behandlingen, da hæmorragisk enteritis og død på grund af intestinal perforation i modsat fald kan forekomme.

Vitaminpræparater eller andre produkter med folsyre, folinsyre eller derivater deraf kan nedsætte virkningen af methotrexat.

Ved behandling af psoriasis bør methotrexat begrænses til svær, genstridig, invaliderende psoriasis hos patienter, der ikke på tilstrækkelig vis responderer på andre former for behandling, men kun når diagnosen er stillet på grundlag af biopsi og/eller efter dermatologisk konsultation.

Encefalopati / leukoencefalopati er blevet rapporteret hos onkologiske patienter, der fik behandling med methotrexat, og kan ikke udelukkes ved behandling med methotrexat for ikke-onkologiske indikationer.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
Der er indberettet tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter, der får methotrexat, hovedsagelig i kombination med andre immunsuppressive lægemidler. PML kan være dødeligt og bør overvejes ved differentialdiagnosticering af immunsvækkede patienter med nye eller forværrede neurologiske symptomer.

Fertilitet og reproduktion

Fertilitet
Der er rapporter om, at methotrexat har medført oligospermi, menstruel dysfunktion og amenorré hos mennesker under og i en kort periode efter behandlingen, og at det har medført nedsat fertilitet samt påvirket spermatogenesen og oogenesen i behandlingsperioden. Disse bivirkninger synes at være reversible efter seponering.

Teratogenicitet — reproduktionsrisiko
Hos mennesker medfører methotrexat desuden embryotoksicitet, abort og fosterdefekter. Derfor bør de mulige risici for påvirkning af reproduktionsevnen, spontan abort og medfødte misdannelser drøftes med kvindelige, fertile patienter (se pkt. 4.6). Graviditet skal være udelukket, før Metex anvendes. Hvis kønsmodne kvinder behandles, skal de anvende sikker prævention under og i mindst seks måneder efter behandlingen.
Se præventionsrådene til mænd i pkt. 4.6.

Natrium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Pædiatrisk population
Brug til børn < 3 år anbefales ikke, da der ikke er tilstrækkelige data til rådighed om sikkerhed og virkning for denne population (se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Dinitrogenoxid
Anvendelse af dinitrogenoxid forstærker methotrexats indvirkning på folats metabolisme, hvilket kan medføre øget toksicitet i form af f.eks. svær, uforudsigelig myelosuppression og stomatit. Selvom denne interaktion kan reduceres ved at administrere calciumfolinat, bør samtidig anvendelse af dinitrogenoxid og methotrexat undgås.

Alkohol, hepatotoksiske lægemidler, hæmatotoksiske lægemidler
Sandsynligheden for, at methotrexat har en hepatotoksisk virkning, øges ved regelmæssigt alkoholforbrug, og når andre hepatotoksiske lægemidler tages samtidigt (se pkt. 4.4). Patienter, der tager andre hepatotoksiske lægemidler samtidigt (f.eks. leflunomid), bør overvåges særlig tæt. Der bør tages højde for det samme ved samtidig indgift af hæmatotoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid, azathioprin, retinoider, sulfasalazin). Incidensen af pancytopeni og hepatotoksicitet kan øges, når leflunomid kombineres med methotrexat.

Kombinationsbehandling med methotrexat og retinoider såsom acitretin eller etretinat øger risikoen for hepatotoksicitet.

Orale antibiotika
Orale antibiotika såsom tetracycliner, chloramfenicol og ikke-absorberbar bredspektret antibiotika kan påvirke den enterohepatiske cirkulation gennem hæmning af tarmfloraen eller suppression af den bakterielle metabolisme.

Antibiotika
Antibiotika såsom penicilliner, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin og cefalotin kan hos enkelte patienter reducere den renale clearance af methotrexat, således at der forekommer øgede serumkoncentrationer af methotrexat med samtidig hæmatologisk og gastrointestinal toksicitet.

Lægemidler med høj plasmaproteinbinding
Methotrexat binder til plasmaprotein og kan blive fortrængt af andre proteinbundne lægemidler såsom salicylater, hypoglykæmika, diuretika, sulfonamider, difenylhydantoiner, tetracycliner, chloramfenicol og p-aminobenzoidsyre samt af sure antiinflammatoriske stoffer, der kan føre til øget toksicitet ved samtidig anvendelse.

Probenecid, svage organiske syrer, pyrazoler og nonsteroide antiinflammatoriske stoffer
Probenecid, svage organiske syrer såsom loop diuretika og pyrazoler (fenylbutazon) kan reducere elimineringen af methotrexat, og højere serumkoncentrationer må forventes, hvilket kan inducere højere hæmatologisk toksicitet. Der er også risiko for øget toksicitet, når methotrexat i lave doser og nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler eller salicylater kombineres.

Lægemidler med bivirkninger på knoglemarven
I tilfælde af behandling med lægemidler, der kan have bivirkninger på knoglemarven, f.eks. sulfonamider, trimetoprim-sulfametoxazol, chloramfenicol og pyrimetamin, bør man være opmærksom på muligheden for en markant nedsættelse af bloddannelsen. Samtidig administration af metamizol og methotrexat kan øge methotrexats hæmatotoksiske virkning, især hos ældre patienter. Samtidig administration bør derfor undgås.

Lægemidler, der forårsager folatmangel
Samtidig administration af produkter, der forårsager folatmangel, f.eks. sulfonamider, trimetoprim-sulfametoxazol, kan føre til øget methotrexattoksicitet. Særlig forsigtighed er derfor tilrådeligt ved eksisterende folsyremangel.

Produkter med folsyre eller folinsyre
Vitaminpræparater eller andre produkter med folsyre, folinsyre eller derivater deraf kan nedsætte virkningen af methotrexat.

Andre antireumatiske lægemidler
En stigning i de toksiske virkninger af methotrexat er generelt ikke forventelig, når Metex indgives samtidig med andre antireumatiske lægemidler, f.eks. guldforbindelser, penicillamin, hydroxyklorokin, sulfasalazin og azathioprin.

Ciclosporin
Ciclosporin kan potensere methotrexats virkning og toksicitet. Der er en øget risiko for nedsat nyrefunktion. Derudover er der en biologisk sandsynlighed for overdreven immunsuppression og de tilknyttede komplikationer.

Sulfasalazin
Selvom kombinationen af methotrexat og sulfasalazin kan forårsage en forstærkning af methotrexats virkning og som følge heraf flere bivirkninger på grund af hæmning af folsyresyntesen gennem sulfasalazin, er sådanne bivirkninger kun observeret i sjældne tilfælde hos enkelte patienter i løbet af adskillige forsøg.

Mercaptopurin
Methotrexat øger plasmaniveauerne af mercaptopurin. Kombinationen af methotrexat og mercaptopurin kan derfor kræve tilpasning af dosis.

Protonpumpehæmmere
Samtidig administration af protonpumpehæmmere såsom omeprazol eller pantoprazol kan føre til interaktioner: Samtidig administration af methotrexat og omeprazol har ført til forsinket renal eliminering af methotrexat. I ét tilfælde er der rapporteret om hæmmet renal eliminering af metabolitten 7-hydroxymethotrexat med myalgi og kulderysten til følge ved samtidig administration med pantoprazol.

Teophyllin

Methotrexat kan nedsætte teophyllin-clearance, og teophyllin-niveauerne bør derfor overvåges, når stoffet bruges samtidigt med methotrexat.

Koffein- eller teophyllinholdige drikke
Overdrevent forbrug af koffein- eller teophyllinholdige drikke, herunder kaffe, koffeinholdige drikke og sort te, bør undgås under methotrexatbehandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/prævention hos kvinder
Kvinder må ikke blive gravide under behandling med methotrexat, og de skal derfor anvende sikker prævention under og i mindst seks måneder efter behandlingen (se pkt. 4.4). Før igangsættelse af behandling skal fertile kvinder oplyses om risikoen for misdannelser ved brug af methotrexat, og eksisterende graviditet skal udelukkes med sikkerhed ved f.eks. at foretage en graviditetstest. Under behandlingen bør graviditetstest gentages, hvis det er klinisk indiceret (f.eks. ved manglende anvendelse af prævention). Kvindelige, fertile patienter skal vejledes i forhold til forebyggelse og planlægning af graviditet.

Prævention hos mænd
Det vides ikke, om methotrexat udskilles i sæd. Det er i dyreforsøg påvist, at methotrexat er genotoksisk, og derfor kan risikoen for genotoksisk indvirkning på sædceller ikke helt udelukkes. Den begrænsede kliniske evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter paternel eksponering for methotrexat i lave doser (mindre end 30 mg pr. uge). Hvad angår højere doser, er der ikke tilstrækkelige data til at estimere risikoen for misdannelser eller abort efter paternel eksponering.
Som forholdsregel anbefales seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere at anvende sikker prævention under behandlingen af den mandlige patient og i mindst tre måneder efter seponering. Mænd bør ikke donere sæd under behandling med methotrexat og i tre måneder efter seponering.

Graviditet
Methotrexat er kontraindiceret under graviditet ved ikke-onkologiske indikationer (se pkt. 4.3). Hvis der opstår graviditet under eller op til seks måneder efter behandling med methotrexat, bør patienten rådgives om risikoen for, at behandlingen skader barnet, og det bør ved ultralydsscanninger bekræftes, at fosterudviklingen er normal.
Methotrexat har udvist reproduktionstoksicitet i dyreforsøg, navnlig i første tredjedel af drægtighedsperioden (se pkt. 5.3). Det er påvist, at methotrexat er teratogent for mennesker, idet der er rapporteret om fosterdød, aborter og/eller medfødte anomaliteter (f.eks. i kraniet/ansigtet, hjertet/blodkarrene, centralnervesystemet og ekstremiteterne).
Methotrexat er et kraftigt humant teratogen, der medfører øget risiko for spontan abort, intrauterin vækstbegrænsning og medfødte misdannelser i tilfælde af eksponering under graviditet.

- Der er rapporteret om spontane aborter hos 42,5 % af de gravide kvinder, der blev behandlet med methotrexat i lave doser (mindre end 30 mg pr. uge), sammenholdt med en rapporteret forekomst på 22,5 % hos sygdomsmatchede patienter, der blev behandlet med andre lægemidler end methotrexat.
- Alvorlige fødselsdefekter sås hos 6,6 % af de levendefødte børn af kvinder, der var blevet behandlet med methotrexat i lave doser (mindre end 30 mg/uge) under graviditeten, sammenholdt med ca. 4 % af de levendefødte børn af sygdomsmatchede patienter, der var blevet behandlet med andre lægemidler end methotrexat.

De tilgængelige data for eksponering for methotrexat-doser over 30 mg/uge under graviditet er begrænsede, men der forventes en højere forekomst af spontane aborter og medfødte misdannelser.
Når methotrexat blev seponeret inden undfangelsen, blev der beskrevet normale graviditeter.

Amning

Methotrexat udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger hos børn, der ammes, er Metex kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3). Derfor skal amning seponeres inden og under behandlingen.

Fertilitet
Methotrexat påvirker spermatogenesen og oogenesen og kan medføre nedsat fertilitet. Der er rapporter om, at methotrexat hos mennesker medfører oligospermi, menstruel dysfunktion og amenorré. Disse bivirkninger synes at være reversible efter seponering af behandlingen i de fleste tilfælde.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning,

Centralnervesymptomer såsom træthed og svimmelhed kan forekomme under behandlingen. Metex påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resume af sikkerhedsprofil
De mest alvorlige bivirkninger for methotrexat omfatter knoglemarvsundertrykkelse, lungetoksicitet, hepatotoksicitet, nyretoksicitet, neurotoksicitet, tromboemboliske hændelser, anafylaktisk shock og Stevens-Johnsons syndrom.

De hyppigste (meget almindelige) observerede bivirkninger for methotrexat omfatter mave-tarm-sygdomme, f.eks. stomatitis, dyspepsi, abdominalsmerter, kvalme, appetitløshed og unormale leverfunktionsprøver, f.eks. øget ALAT, ASAT, bilirubin, basisk fosfatase. Andre hyppigt forekommende (almindelige) bivirkninger er leukopeni, anæmi, trombopeni, hovedpine, træthed, døsighed, pneumoni, interstitiel alveolitis/pneumonitis ofte forbundet med eosinofili, orale ulcerationer, diaré, eksantem, erytem og pruritus.

Tabel over bivirkninger
De hyppigste bivirkninger er suppression af det hæmatopoietiske system og gastrointestinale lidelser.

Følgende vendinger anvendes til at opstille bivirkningerne efter hyppighed:
Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Infektioner og parasitære sygdomme
Ikke almindelig: faryngitis
Sjælden: infektion (herunder reaktivering af inaktiv kronisk infektion), sepsis, konjunktivitis

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)
Meget sjælden: lymfomer (se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor)

Blod og lymfesystem
Almindelig: leukopeni, anæmi, trombopeni
Ikke almindelig: pancytopeni
Meget sjælden: agranulocytose, svære forløb af knoglemarvsdepression, lymfoproliferative sygdomme (se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor)
Ikke kendt: eosinofili

Immunsystemet
Sjælden: allergiske reaktioner, anafylaktisk shock, hypogammaglobulinæmi

Metabolisme og ernæring
Ikke almindelig: fremskyndelse af diabetes mellitus

Psykiske forstyrrelser
Ikke almindelig: depression, konfusion
Sjælden: humørændringer

Nervesystemet
Almindelig: hovedpine, træthed, døsighed
Ikke almindelig: svimmelhed
Meget sjælden: smerter, muskelasteni eller paræstesi/hypoæstesi, forandringer i smagssansen (metallisk smag), konvulsioner, meningismus, akut aseptisk meningitis, paralyse
Ikke kendt: encefalopati/leukoencefalopatie

Øjne
Sjælden: synsforstyrrelser
Meget sjælden: nedsat syn, retinopati

Hjerte
Sjælden: pericarditis, perikardial effusion, perikardial tamponade

Vaskulære sygdomme
Sjælden: hypotension, tromboemboliske hændelser

Luftveje, thorax og mediastinum
Almindelig: pneumoni, interstitiel alveolitis/pneumonitis (ofte forbundet med eosinofili). Symptomer, der indikerer potentielt svær lungeskade (interstitiel pneumonitis), er: tør, ikke-produktiv hoste, stakåndethed og feber
Sjælden: lungefibrose, *pneumocystis jirovecii*-pneumoni, stakåndethed og bronkial astma, pleuraeffusion
Ikke kendt: epistakse, pulmonal alveolær blødning

Mave-tarm-kanalen
Meget almindelig: stomatitis, dyspepsi, kvalme, appetitløshed, abdominalsmerter
Almindelig: orale ulcerationer, diaré
Ikke almindelig: gastrointestinale ulcerationer og blødning, enteritis, opkastning, pankreatitis
Sjælden: gingivitis
Meget sjælden: hæmatemese, hæmatorré, toksisk megakolon

Lever og galdeveje (se pkt. 4.4)
Meget almindelig: unormale leverfunktionsprøver (øget ALAT, ASAT, basisk fosfatase og bilirubin)
Ikke almindelig: cirrose, fibrose og fedtdegenerering af leveren, fald i serumalbumin
Sjælden: akut hepatitis
Meget sjælden: leversvigt

Hud og subkutane væv
Almindelig: eksantem, erytem, pruritus
Ikke almindelig: reaktioner på fotosensitivitet, hårtab, stigning i reumatoide knuder, hudsår, herpes zoster, vaskulitis, herpetiformt hududslæt, urticaria
Sjælden: øget pigmentering, akne, petekkier, ekkymose, allergisk vaskulitis
Meget sjælden: Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermisk nekrolyse (Lyells syndrom), øgede pigmentforandringer i neglene, akut paronychia, furunkulose, teleangiektasi
Ikke kendt: hudeksfoliation/eksfoliativ dermatitis, epidermal nekrose

Knogler, led, muskler og bindevæv
Ikke almindelig: artralgi, myalgi, osteoporose

Sjælden: stressfraktur
Ikke kendt: osteonekrose i kæberne (sekundært til lymfoproliferative sygdomme)

Nyrer og urinveje
Ikke almindelig: inflammation og ulceration af urinblæren, nedsat nyrefunktion, forstyrret miktion
Sjælden: nyresvigt, oliguri, anuri, elektrolytforstyrrelser
Ikke kendt: proteinuri

Det reproduktive system og mammae
Ikke almindelig: inflammation og ulceration af vagina
Meget sjælden: tab af libido, impotens, gynækomasti, oligospermia, nedsat menstruation, vaginalt udflåd

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Sjælden: feber, nedsat sårhelingsevne
Meget sjælden: lokal skade (dannelse af sterile abscesser, lipodystrofi) på injektionsstedet efter intramuskulær eller subkutan indgift
Ikke kendt: asteni, nekrose på injektionsstedet, ødem

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger afhænger af dosisniveauet og indgiftshyppigheden. Det er imidlertid bydende nødvendigt, at patienterne overvåges regelmæssigt af lægen med korte mellemrum, da svære bivirkninger kan forekomme selv ved lave doser.

Lymfomer/lymfoproliferative sygdomme: Der er rapporteret om enkelte tilfælde af lymfomer og andre lymfoproliferative sygdomme, der i en række tilfælde fortog sig efter seponering af methotrexatbehandlingen.

Subkutan anvendelse af methotrexat er lokalt veltolereret. Kun milde lokale hudreaktioner (brændende fornemmelse, erytem, hævelse, misfarvning, pruritus, svær kløe, smerter) blev observeret med svindende hyppighed i løbet af behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

a) Symptomer på overdosering
Methotrexats toksicitet påvirker hovedsageligt det hæmatopoietiske system.

b) Behandlingstiltag i tilfælde af overdosering
Calciumfolinat er den specifikke antidot til neutralisering af methotrexats toksiske bivirkninger.

I tilfælde af utilsigtet overdosering bør en dosis calciumfolinat svarende til eller højere end overdosen af methotrexat indgives intravenøst eller intramuskulært inden for én time, og denne dosering skal fortsætte, indtil serumniveauerne af methotrexat er under 10^{-7} mol/l.

I tilfælde af massiv overdosering kan hydrering og urinalkalisering være nødvendig til at forebygge udfældning af methotrexat og/eller dets metabolitter i de renale tubuli. Hverken hæmodialyse eller peritoneal dialyse har kunnet påvises at forbedre methotrexateliminering. Der er rapporteret om effektiv clearance af methotrexat med akut periodisk hæmodialyse ved hjælp af en high flux-dialysemaskine.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre immunsupprimerende midler. ATC-kode: L 04 AX 03.

Antireumatisk lægemiddel til behandling af kroniske, inflammatoriske reumatiske sygdomme og polyartritiske former for juvenil idiopatisk artritis. Immunmodulerende og antiinflammatorisk middel til behandling af Crohns sygdom.

Virkningsmekanisme

Methotrexat er en folsyreantagonist, der hører til den gruppe af cytotoksiske stoffer, der er kendt som antimetabolitter. Det virker ved kompetitiv hæmning af enzymet dihydrofolat-reduktase og hæmmer derigennem dna-syntesen. Det er endnu ikke klarlagt, om methotrexats virkning ved behandling af psoriasis, psoriasisartritis, kronisk polyartritis og Crohns sygdom skyldes en antiinflammatorisk eller en immunsupprimerende virkning, og i hvilken grad en methotrexat-induceret stigning i den ekstracellulære adenosinkoncentration ved inflammerede foci bidrager til disse virkninger.

Internationale kliniske retningslinjer reflekterer brugen af methotrexat som et andet valg til patienter med Crohns sygdom, som er intolerante eller ikke har responderet på førstelinje-immunmodulerende midler som azathioprin (AZA) eller 6-mercaptopurin (6-MP).

De uønskede bivirkninger, der blev observeret i studierne udført med methotrexat for Crohns sygdom ved kumulative doser har ikke påvist en anden sikkerhedsprofil for methotrexat end den allerede kendte sikkerhedsprofil. Der skal derfor træffes lignende sikkerhedhedsforanstaltninger med brugen af methotrexat i behandlingen af Crohns sygdom som for andre reumatiske eller ikke reumatiske indikationer for methotrexat (se punkt 4.4 og 4.6).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral indgift absorberes methotrexat fra mave-tarm-kanalen. I tilfælde af lavdosisindgift (doseringer mellem 7,5 mg/m² og 80 mg/m² legemsoverflade) er den gennemsnitlige biotilgængelighed cirka 70 %, men der kan være betydelige interindividuelle og intraindividuelle afvigelser (25-100 %). Maksimale serumkoncentrationer nås efter 1-2 timer.

Biotilgængeligheden efter subkutan injektion er tæt på 100 %.

Fordeling
Cirka 50 % af methotrexat er bundet til serumproteiner. Når methotrexat fordeles til kropsvævet, ses der høje koncentrationer i form af polyglutamater i leveren, nyrerne og milten især, som kan vare ved i uger eller måneder. Når methotrexat indgives i små doser, passerer stoffet over i cerebrospinalvæsken i meget små mængder. Den terminale halveringstid er i gennemsnit 6-7 timer, og der er betydelig variation (3-17 timer). Halveringstiden kan forlænges til 4 gange den normale længde hos patienter med et tredje fordelingsrum (pleuraeffusion, ascites).

Biotransformation
Cirka 10 % af den indgivne metotrexatdose metaboliseres intrahepatisk. Den primære metabolit er 7-hydroxymethotrexat.

Elimination
Udskillelse sker hovedsageligt som uomdannet stof og primært renalt via glomerulær filtration og aktiv udskillelse i den proksimale tubulus.
Cirka 5-20 % methotrexat og 1-5 % 7-hydroxymetotrexat elimineres biliært. Der er udtalt enterohepatisk cirkulation.

I tilfælde af nedsat nyrefunktion forsinkes eliminering betydeligt. Nedsat eliminering som følge af nedsat leverfunktion er ikke kendt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata
Det er i dyreforsøg påvist, at methotrexat nedsætter frugtbarheden, og at det er embryo- og fostertoksisk samt teratogent. Methotrexat er mutagent *in vivo* og *in vitro*. Eftersom der ikke er gennemført konventionelle karcinogenecitetsundersøgelser, og data fra kroniske toksicitetsundersøgelser med gnavere er inkonsistente, anses methotrexat for at være **ikke-klassificerbar**, for så vidt angår dets karcinogenecitet for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer
Natriumchlorid
Natriumhydroxid til pH-justering
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder
Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid
30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold
Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Opbevar de fyldte injektionssprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser
Emballagetype:
Fyldte injektionssprøjter i farveløst glas (type I) med en volumen på 1 ml og isat injektionsnål, pakket i blisterpakninger. Stempelprop af chlorobutylgummi (type I) og polystyrenstænger sat på proppen for at danne sprøjtestemplet.

eller

Fyldte injektionssprøjter i farveløst glas (type I) med en volumen på 1 ml og isat injektionsnål, pakket i blisterpakninger. Stempelprop af chlorobutylgummi (type I), polystyrenstænger sat på proppen for at danne sprøjtestemplet og sikkerhedssystem til forebyggelse af nålestikskader og genbrug af kanylen.

Pakningsstørrelser:
Fyldte injektionssprøjter med 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 opløsning fås i pakker med 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 og 24 sprøjter med isat injektionsnål til subkutan anvendelse.

og

Fyldte injektionssprøjter med 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 opløsning fås i pakker med 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 og 24 sprøjter med isat injektionsnål med sikkerhedssystem til subkutan anvendelse.

og

Fyldte injektionssprøjter med 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 opløsning fås i kalenderpakninger med 6 og 12 sprøjter med isat injektionsnål til subkutan anvendelse.

og

Fyldte injektionssprøjter med 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 opløsning fås i kalenderpakninger med 6 og 12 sprøjter med isat injektionsnål med sikkerhedssystem til subkutan anvendelse.

Alle pakningsstørrelser fås med delestreger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel skal håndteres og bortskaffes på samme vis som andre cytotoksiske præparater i overensstemmelse med de lokale retningslinjer. Gravide kvinder, der arbejder som sundhedsfagligt personale, bør ikke håndtere og/eller indgive Metex.

Methotrexat bør ikke komme i kontakt med huden eller slimhinder. I tilfælde af kontaminering skal det berørte område straks skylles med rigelige mængder vand.

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

I nogle regioner markedsføres Metex, 50 mg/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte, med et sikkerhedssystem til forebyggelse af nålestikskader og genbrug af kanylen.

Vejledning til subkutan anvendelse af Metex uden sikkerhedssystem
De bedste steder at injicere er:
- øverst på lårene,
- maven, bortset fra området omkring navlen.

1. Rens området ved og omkring det valgte injektionssted med sæbe og vand eller desinfektionsmiddel.
2. Træk den beskyttende plasthætte af i en lige bevægelse.
3. Lav en fold i huden ved forsigtigt at klemme på området ved injektionsstedet.

4. Folden skal holdes, indtil sprøjten tages ud af huden efter injektionen.
5. Skub kanylen helt ind i huden med en vinkel på 90 grader.
6. Skub stemplet langsomt i bund og injicer væsken under huden. Tag sprøjten ud af huden med samme vinkel på 90 grader.

Vejledning til subkutan anvendelse af Metex med sikkerhedssystem
De bedste steder at injicere er:
- øverst på lårene,
- maven, bortset fra området omkring navlen.

1. Rens området ved og omkring det valgte injektionssted med sæbe og vand eller desinfektionsmiddel.
2. Træk den beskyttende plasthætte af i en lige bevægelse.
3. Lav en fold i huden ved forsigtigt at klemme på området ved injektionsstedet.
4. Folden skal holdes, indtil sprøjten tages ud af huden efter injektionen.
5. Skub kanylen helt ind i huden med en vinkel på 90 grader.
6. Skub stemplet langsomt i bund og injicer væsken under huden. Tag sprøjten ud af huden med samme vinkel på 90 grader.
7. En beskyttelseshætte omslutter automatisk kanylen.

Bemærk: Sikkerhedssystemet, dvs. beskyttelseshætten, aktiveres først, når sprøjten er helt tømt, dvs. når stemplet er skubbet helt i bund.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

		7,5 mg (0,15 ml):	75865
10 mg (0,20 ml):	75867		
12,5 mg (0,25 ml):	75868		
15 mg (0,30 ml):	75869		
17,5 mg (0,35 ml):	75870		
20 mg (0,40 ml):	75871		
22,5 mg (0,45 ml):	75872		
25 mg (0,50 ml):	75873		
27,5 mg (0,55 ml):	75874		
30 mg (0,60 ml):	75875		

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

1. december 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

5. august 2026