PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metoject 50 mg/ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. 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 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.
Klar, gulbrun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska 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 terapiresistent 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.

4.2 Dosering och administreringssätt

Viktig varning angående doseringen av Metoject (metotrexat)
Vid behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasis, psoriasisartrit och Crohns sjukdom får Metoject (metotrexat) **endast användas en gång i veckan.** Doseringsfel vid användning av Metoject (metotrexat) kan medföra allvarliga biverkningar och även leda till dödsfall. Läs detta avsnitt i produktresumén mycket noga.

Metotrexat får endast förskrivas av läkare som har expertkunskap gällande användande av metotrexat och som har full kännedom om de risker som föreligger vid behandling med metotrexat.

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. Patienter måste utbildas och tränas i rätt injektionsteknik när de självadministrerar metotrexat. Den första injektionen med Metoject 50 mg/ml ska ges under direkt medicinsk övervakning. Metoject 50 mg/ml injiceras subkutant **en gång per vecka**.
Patienten måste uttryckligen informeras om att läkemedlet administreras endast **en gång per vecka**, oavsett om det används ensamt eller i kombination med andra läkemedel. Det är tillrådligt att bestämma en fast, lämplig veckodag som injektionsdag.
Metotrexateliminering 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 (se avsnitt 5.2 och 4.4).

Dosering till vuxna patienter med reumatoid artrit
Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat **en gång per vecka**, administrerad subkutant. 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 kroppsyta (BSA) **en gång per vecka**, administrerad som subkutan injektion. För behandlingsrefraktära fall kan veckodosen ökas upp till 20 mg/m² kroppsyta/**en gång per vecka**. Ökad övervakningsfrekvens krävs dock om dosen ökas.

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 (se avsnitt 4.4).

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 subkutant. 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 subkutant.
  Behandlingssvar kan förväntas efter cirka 8 till 12 veckor.
- Underhållsbehandling:
  15 mg/vecka administreras subkutant.

Det finns inte tillräcklig erfarenhet hos den pediatriska 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

Se avsnitt 4.3.

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 4.3.

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 (se avsnitt 5.2 och 4.4).

Administreringssätt
Sprutan med läkemedel är endast avsedd för engångsbruk.
Metoject 50 mg/ml ges subkutant. Se avsnitt 6.6 för instruktioner för subkutan användning.

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.

4.3 Kontraindikationer

Metoject 50 mg/ml är kontraindicerat vid

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- allvarlig nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2),
- alkoholmissbruk,
- allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min., se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4),
- befintliga bloddyskrasier 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 (se avsnitt 4.6),
- samtidig vaccination med levande vacciner.

4.4 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
Nedanstående tester måste utföras varje vecka under de två första veckorna; under nästkommande månad en gång varannan vecka; därefter beroende på leukocyttal och patientens stabilitet minst en gång per månad under nästkommande sex månaderna och därefter minst var tredje månad.
En ökad kontrollfrekvens bör övervägas även vid ökning av dosen. I synnerhet äldre patienter bör undersökas med korta intervall för att upptäcka tidiga tecken på toxicitet.

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: Behandling ska inte inledas, eller behandling ska avbrytas, vid ihållande eller signifikanta avvikelser på leverfunktionstester, andra icke-invasiva undersökningar av leverfibros eller leverbiopsier.

   Tillfälliga ökningar av transaminaser till två eller tre gånger den övre normalgränsen har rapporterats hos patienter med en frekvens på 13 – 20 %. Ihållande ökning av leverenzymer och/eller minskning av serumalbumin kan vara tecken på svår hepatotoxicitet. Vid ihållande ökning av leverenzymer bör man överväga att reducera dosen eller avbryta terapin.

   Histologiska förändringar, fibros och i mer sällsynta fall levercirros kanske inte föregås av avvikande leverfunktionstester. Det finns tillfällen vid cirros då transaminaser är normala. Därför bör icke-invasiva diagnostiska metoder för kontroll av leversjukdom övervägas, i tillägg till leverfunktionstester. Leverbiopsi ska övervägas individuellt med hänsyn till patientens samtidiga sjukdomar, anamnes och riskerna i samband med biopsi. Riskfaktorer för hepatotoxicitet inkluderar omfattande tidigare alkoholkonsumtion, ihållande ökning av leverenzymer, anamnes på leversjukdom, familjeanamnes på ärftliga leversjukdomar, diabetes mellitus, fetma och tidigare kontakt med hepatotoxiska läkemedel eller kemikalier och långvarig metotrexatbehandling.

   Ytterligare hepatotoxiska läkemedel ska inte ges under behandling med metotrexat *om det inte är absolut nödvändigt.* Alkoholkonsumtion bör undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.5). Leverenzymer ska övervakas närmare hos patienter som samtidigt tar andra hepatotoxiska läkemedel.

Ökad försiktighet ska iakttas hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus eftersom levercirros utan någon ökning av transaminaser i enstaka fall har utvecklats under metotrexatbehandling.

4. Njurfunktionen bör övervakas med njurfunktionstester och urinanalys (se avsnitt 4.2 och 4.3). 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. Lungsjukomar inducerade av metotrexat har inte alltid varit fullt reversibla. 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.

Hudtoxicitet
Epidermal nekros, oftast åtföljd av leukopeni, trombocytopeni och slemhinnelesioner, har rapporterats vid metotrexatbehandling (se avsnitt 4.8). Denna hudreaktion kan kliniskt likna Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal necrolysis (TEN). Patienter ska informeras om tecken och symtom på allvarliga hudbiverkningar och ska omedelbart rådfråga läkare om sådana uppträder. Om tecken och symtom på dessa biverkningar uppstår ska metotrexat omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas (i tillämpliga fall). Behandling med folinsyra har beskrivits vid epidermal nekros. Metotrexat ska inte återinsättas om inte SJS och TEN har uteslutits.

Ljuskänslighet
Ljuskänslighet som manifesteras av reaktioner med kraftiga solskador har observerats hos vissa personer som tar metotrexat (se avsnitt 4.8). Exponering för kraftigt solljus eller UV-strålning ska undvikas, såvida det inte är medicinskt indicerat. Patienterna ska använda lämpligt solskydd för att skydda sig mot starkt solljus.

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.

Metotrexateliminering 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 (se avsnitt 5.2).

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 terapiresistent, 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.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som får metotrexat, främst i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. PML kan vara dödlig och ska övervägas som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med nydebuterade eller förvärrade neurologiska symtom.

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 spermatogenesen och oogenesen 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 (se avsnitt 4.6). Innan Metoject 50 mg/ml används måste graviditet uteslutas. Vid behandling av kvinnor i sexuellt mogen ålder måste effektiva preventivmetoder användas under behandlingen och i minst sex månader efter avslutad behandling.
För rådgivning om preventivmetoder till män, se avsnitt 4.6.

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

Pediatrisk population
Metoject 50 mg/ml rekommenderas inte till barn under 3 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna population (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lustgas
Användning av lustgas förstärker effekten av metotrexat på folatmetabolismen, vilket leder till ökad toxicitet såsom svår oförutsebar myelosuppression och stomatit. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat, ska samtidig användning av lustgas och metotrexat 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 (se avsnitt 4.4). 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. Samtidig administrering av metamizol och metotrexat kan öka den hematotoxiska effekten av metotrexat, i synnerhet hos äldre patienter. Därför ska samtidig administrering undvikas.

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).

Ciklosporin
Ciklosporin kan förstärka effekten och toxiciteten hos metotrexat. Det finns en ökad risk för njurdysfunktion. Dessutom finns en biologisk sannolikhet för kraftig immunsuppression med associerade komplikationer.

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.

Merkaptopurin
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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetoder för kvinnor
Kvinnor får inte bli gravida medan de behandlas med metotrexat och effektiva preventivmetoder måste användas under behandling med metotrexat och i minst 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Före behandlingsstart 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 ska graviditetstester upprepas vid kliniskt behov (t.ex. efter avbrott i användningen av preventivmedel). Kvinnliga patienter i fertil ålder måste erbjudas rådgivning om preventivmetoder och planering av graviditet.

Preventivmetoder för män
Det är inte känt om metotrexat förekommer 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 30 mg/vecka). När det gäller högre 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 3 månader efter avslutad behandling med metotrexat. Män ska inte donera sperma under behandlingen eller under 3 månader efter avslutad behandling med metotrexat.

Graviditet
Metotrexat är kontraindicerat under graviditet vid icke-onkologiska indikationer (se avsnitt 4.3). 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 (se avsnitt 5.3). 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 exponeradts för behandling med metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka), jämfört med e 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 bröstmjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos spädbarn som ammas, är Metoject 50 mg/ml kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Därför ska amning avbrytas före och under administrering.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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.

4.8 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 magtarmbesvär, 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 (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 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 (inkl. 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.

Psykiatriska sjukdomar
Mindre vanliga: Depression, konfusion.
Sällsynta: Stämningssvängningar.

Centrala och perifera nervsystemet
Vanliga: Huvudvärk, trötthet, dåsighet.
Mindre vanliga: Yrsel.
Mycket sällsynta: Smärta, muskulär asteni eller parestesi/hypestesi, 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, bröstkorg 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 jirovecii*-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 (se avsnitt 4.4)
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: Ljuskänslighetsreaktioner, 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, telangiektasi.
Ingen känd frekvens: Hudexfoliation/exfoliativ dermatit, epidermal nekros.

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 vidadministreringsstället
Sällsynta: Feber, försämrad sårläkning.
Mycket sällsynta: Lokal skada (bildande av steril abscess, lipodystrofi) vid injektionsstället efter intramuskulär eller subkutan administrering.
Ingen känd frekvens: Asteni, nekros på injektionsstället, ödem.

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.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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 metotrexateliminering. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats med akut, intermittent hemodialys med en dialysapparat med hög flödeshastighet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AX03
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 (se avsnitt 4.4 och 4.6).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas metotrexat från mag-tarmkanalen. Vid lågdoserad administrering (doser mellan 7,5 mg/m² och 80 mg/m² kroppsyta) 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 injektion är 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid för pH-reglering
Vatten för injektioner

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningstyp
Förfyllda sprutor av klart glas (typ I) med 1 ml kapacitet med inbäddad injektionsnål, förpackade i blister. Kolvproppar av klorbutylgummi (typ I) och polystyrenstavar instuckna i proppen för att bilda sprutkolven

eller

Förfyllda sprutor av klart glas (typ I) med 1 ml kapacitet med inbäddad injektionsnål, förpackade i blister. Kolvproppar av klorbutylgummi (typ I), polystyrenstavar instuckna i proppen för att bilda sprutkolven och ett skyddssystem för att förhindra nålstickskador och återanvändning av nålen.

Förpackningsstorlekar
Förfyllda sprutor innehållande 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 lösning finns i förpackningar med 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 och 24 sprutor med fast nål för subkutan injektion.

och

Förfyllda sprutor innehållande 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 lösning finns i förpackningar med 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 och 24 sprutor med fast nål med skyddssystem för subkutan injektion.

och

Förfyllda sprutor innehållande 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 lösning finns i kalenderförpackningar med 6 och 12 sprutor med fast nål för subkutan injektion.

och

Förfyllda sprutor innehållande 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 lösning finns i kalenderförpackningar med 6 och 12 sprutor med fast nål med skyddssystem för subkutan injektion.

Alla förpackningsstorlekar finns med graderingsmarkeringar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hanterings- och destruktionssättet 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 nålstickskador 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 på och runt det valda injektionsstället med tvål och vatten eller desinfektionsmedel.
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 på och runt det valda injektionsstället med tvål och vatten eller desinfektionsmedel.
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.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25951

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2009-03-06

Datum för den senaste förnyelsen: 2013-10-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-09-25