

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Injexate 7,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor
Injexate 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor
Injexate 12,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor
Injexate 15 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor
Injexate 17,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor
Injexate 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor
Injexate 22,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor
Injexate 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor
Injexate 27,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor
Injexate 30 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 förfylld injektor med 0,15 ml lösning innehåller 7,5 mg metotrexat
1 förfylld injektor med 0,20 ml lösning innehåller 10 mg metotrexat
1 förfylld injektor med 0,25 ml lösning innehåller 12,5 mg metotrexat
1 förfylld injektor med 0,30 ml lösning innehåller 15 mg metotrexat
1 förfylld injektor med 0,35 ml lösning innehåller 17,5 mg metotrexat
1 förfylld injektor med 0,40 ml lösning innehåller 20 mg metotrexat
1 förfylld injektor med 0,45 ml lösning innehåller 22,5 mg metotrexat
1 förfylld injektor med 0,50 ml lösning innehåller 25 mg metotrexat
1 förfylld injektor med 0,55 ml lösning innehåller 27,5 mg metotrexat
1 förfylld injektor med 0,60 ml lösning innehåller 30 mg metotrexat

Hjälpämne med känd effekt:

En förfylld injektor innehåller <1 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektor.

Klar, gul till brun lösning.

pH: mellan 7,0 och 9,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Injexate är avsett 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 administreringsätt

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.

Om det anses lämpligt kan den behandlande läkaren, i utvalda fall, överlåta den subkutana administreringen till patienten. Patienter måste utbildas och tränas i rätt injektionsteknik när de självadministrerar metotrexat. Den första injektionen med Injexate ska ges under direkt medicinsk övervakning. Injexate injiceras **en gång per vecka**.

Patienten måste uttryckligen informeras om att läkemedlet ovanligt nog administreras endast **en gång per vecka**. En lämplig fast dag i veckan som injektionsdag bör fastställas.

Elimineringen av metotrexat är nedsatt hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (ascites, pleurautgjutningar). Sådana patienter måste övervakas särskilt noga avseende toxicitet och kräver dosreduktion eller, i vissa fall, att administreringen av metotrexat avbryts (se avsnitt 5.2 och 4.4).

Viktig varning angående doseringen av Injexate (metotrexat)

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

Dosering

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 successivt ökas 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 successivt sänkas till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

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

Barn med en kroppsytta under 0,75 m² kan inte behandlas med detta läkemedel. Om lägre doser än 7,5 mg krävs ska ett annat läkemedel användas.

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.

Patienter med juvenil idiopatisk artrit ska alltid remitteras till en reumatolog som är specialist på behandling av barn och ungdomar.

Användning till barn < 3 år rekommenderas inte på grund av 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 för att upptäcka idiosynkratiska biverkningar. Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat **en gång per vecka**, administrerad subkutant. Dosen ska successivt ökas 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 benmargshämning. Behandlingssvar kan i allmänhet förväntas efter cirka 2-6 veckor. När det terapeutiskt önskvärda resultatet har uppnåtts ska dosen successivt sänkas till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Maximal veckodos

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

Dosering till patienter med Crohns sjukdom

- Induktionsbehandling:

25 mg/vecka administrerat subkutant.

Behandlingssvar kan förväntas efter cirka 8 till 12 veckor.

- Underhållsbehandling:

15 mg/vecka administrerat subkutant.

Det finns inte tillräcklig erfarenhet hos den pediatrika populationen för att rekommendera metotrexat för behandling av Crohns sjukdom hos den här populationen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Metotrexat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen bör ställas in enligt följande:

Kreatininclearance (ml/min)	Dos
> 60	100 %
30-59	50 %
< 30	Metotrexat får inte ges

Se avsnitt 4.3.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Metotrexat bör ges med stor försiktighet, om det alls ges, till patienter med signifikant aktuell eller tidigare leversjukdom, speciellt 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 stigande ålder.

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

Eftersom halveringstiden för metotrexat kan förlängas till 4 gånger den normala tiden hos patienter som har ett tredje distributionsutrymme kan det krävas dosreduktion eller, i vissa fall, att administreringen av metotrexat avbryts (se avsnitt 5.2 och 4.4).

Varaktighet och administreringssätt

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk.

Injexate injektionsvätska, lösning kan bara administreras subkutant.

Behandlingens totala längd bestäms av läkaren.

Anvisningar om användning av Injexate injektionsvätska, lösning finns i avsnitt 6.6.
Observera att allt innehåll måste användas.

Observera:

Vid byte från oral användning till parenteral administrering kan det krävas en dosreduktion på grund av att biotillgängligheten för metotrexat varierar efter oral administrering.

Folsyratillskott kan övervägas enligt aktuella behandlingsriktlinjer.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.2)
- alkoholmissbruk
- svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min, se avsnitt 4.2 och 4.4)
- befintlig blod dyskrasi, t.ex. benmärgshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni, eller signifikant anemi
- allvarliga akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos, hiv eller andra immunbristsyndrom
- sår i munhålan och känd aktiv magsårssjukdom
- graviditet och amning (se avsnitt 4.6)
- samtidig vaccinering med levande vacciner.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter måste få tydlig information om att behandlingen ska administreras **en gång i veckan**, inte varje dag.

Patienter som får behandling bör övervakas på lämpligt sätt så att tecken på toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och bedömas med minsta tänkbara dröjsmål. Därför ska behandling med metotrexat bara initieras och övervakas av läkare med kunskaper om och erfarenhet av användning 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 risker som finns och de rekommenderade säkerhetsåtgärderna.

Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder

Innan behandling med metotrexat påbörjas eller återupptas efter en viloperiod

Fullständig blodstatus med differentialräkning och trombocyter, leverenzym, bilirubin, serumalbumin, lungröntgen och njurfunktionstester. Om kliniskt indicerat ska tuberkulos och hepatit uteslutas.

Under behandling

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 övervakningsfrekvens bör även övervägas vid dosökning. I synnerhet äldre patienter bör undersökas med korta intervall för att upptäcka tidiga tecken på toxicitet.

1. Undersökning av mun och svalg för slemhinneförändringar
2. Fullständig blodstatus med differentialräkning av blodkroppar och trombocyter. Hematopoetisk suppression av metotrexat kan uppkomma plötsligt och vid till synes säkra doser. Vid uttalad minskning av antalet vita blodkroppar eller trombocyter bör läkemedlet sättas ut omedelbart och lämplig stödjande behandling sättas in. Patienterna bör rådas att rapportera alla tecken och symtom som tyder på infektion. Patienter som får hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) samtidigt bör kontrolleras noggrant med blodkroppssantal och trombocyter.
3. Leverfunktionstester:
Behandling ska inte påbörjas eller ska avbrytas om det finns kvarstående eller signifikant avvikande leverfunktionstester, andra icke-invasiva undersökningar av leverfibros eller leverbiopsier.

Tillfälliga ökning av transaminaser till två eller tre gånger den övre normalgränsen har rapporterats hos patienter med en frekvens på 13-20 %. Ihållande ökning av leverenzymerna och/eller minskning av serumalbumin kan vara tecken på svår hepatotoxicitet. Vid en kvarstående ökning av leverenzymerna bör man överväga att minska dosen eller sätta ut behandlingen.

Histologiska förändringar, fibros och i mycket sällsynta fall levercirros kanske inte föregås av avvikande leverfunktionstester. Det finns tillfällen vid cirros då transaminaser är normala. Således ska icke-invasiva diagnostiska metoder för kontroll av leverns tillstånd övervägas, i tillägg till leverfunktionstester. Leverbiopsi ska övervägas på individuell basis och med hänsyn till patientens samtidiga sjukdomar, anamnes och risker relaterade till biopsi. Riskfaktorer för hepatotoxicitet inkluderar tidigare högt alkoholintag, kvarstående ökning av leverenzymerna, anamnes på leversjukdom, ärftliga leversjukdomar i familjen, 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. Alkoholintag ska undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.5). Noggranna kontroller av leverenzymerna ska ske hos patienter som samtidigt tar andra hepatotoxiska läkemedel.

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

4. Njurfunktion bör kontrolleras med hjälp av njurfunktionstester och urinanalys (se avsnitt 4.2 och 4.3)

Eftersom metotrexat i huvudsak elimineras via njurarna kan ökade serumkoncentrationer förväntas vid nedsatt njurfunktion, som kan leda till allvarliga biverkningar.

Om njurfunktionen kan vara nedsatt (t.ex. hos äldre) ska kontrollerna äga rum oftare. Detta gäller speciellt när läkemedel som administreras samtidigt påverkar utsöndringen av metotrexat, leder till njurskada (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) eller som eventuellt kan leda till nedsatt blodbildning. Dehydrering kan också intensifiera toxiciteten hos metotrexat.

5. Bedömning av andningsvägarna: Beredskap för symtom på nedsatt lungfunktion och vid behov lungfunktionstest. Lungpåverkan kräver en snabb diagnos och utsättning av metotrexat. Lungsymtom (särskilt en torr, icke-produktiv hosta) eller en icke-specifik pneumonit som uppkommer under behandling med metotrexat kan tyda på en potentiellt farlig lesion och kräva behandlingsavbrott och noggrann undersökning. Akut eller kronisk interstitiell pneumonit, som ofta förknippas med blodeosinofili, kan uppstå 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. Lungsjukdomar inducerade av metotrexat har inte alltid varit helt 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 möjlig aktivering. Vaccination med levande vacciner får inte utföras under behandling med metotrexat.

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 behandling sättas in.

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

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 solskador kan återkomma under behandling med metotrexat ("recall"-reaktion). Psoriasislesioner kan förvärras under UV-strålning och samtidig administrering av metotrexat.

Elimineringen av metotrexat är nedsatt hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (ascites, pleurautgjutningar). Sådana patienter måste övervakas särskilt noga avseende toxicitet och kräver dosreduktion eller i vissa fall att administreringen av metotrexat avbryts. Pleurautgjutningar och ascites bör dräneras innan behandling med metotrexat påbörjas (se avsnitt 5.2).

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

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

Vid behandling av psoriasis bör metotrexat begränsas till svår behandlingsresistent, 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, menstruationsrubbingar och amenorré hos människa, under behandlingen och en kort tid efter utsättning av behandling, samt orsaka nedsatt fertilitet, vilket påverkar spermatogenesisen 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 Injexate 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 näst intill ”natriumfritt”

Pediatrisk population

Användning till barn < 3 år rekommenderas inte på grund av otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna population (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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 särskilt noga. Samma sak bör beaktas vid samtidig administrering av hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid, azatioprin, retinoider, sulfasalazin). Incidensen av pancytopeni och hepatotoxicitet kan öka när leflunomid kombineras med metotrexat. Administrering av ytterligare hematotoxiska läkemedel ökar sannolikheten för svåra hematotoxiska biverkningar av metotrexat. Samtidig administrering av metamizol och metotrexat kan öka den hematotoxiska effekten av metotrexat, i synnerhet hos äldre patienter. Därför ska samtidig administrering undvikas.

Lustgas

Användningen av lustgas 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, ska samtidig användning av lustgas och metotrexat undvikas.

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

Perorala antibiotika

Perorala antibiotika som tetracyklin, kloramfenikol och icke absorberbara bredspektrumantibiotika kan påverka den enterohepatiska cirkulationen genom att inhibering av tarmfloran eller hämning av den bakteriella metabolismen.

Antibiotika

Antibiotika som 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 som 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 Injexate injektionsvätska, lösning 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 ökar plasmanivåerna av merkaptopurin. Kombination av metotrexat och merkaptopurin kan därför kräva dosanpassning.

Protonpumpshämmare

Samtidig administrering av protonpumpshämmare som 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 metotrexat.

Drycker som innehåller koffein eller teofyllin

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

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 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 bröstmjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos barn som ammas är metotrexat kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Amning måste därför avbrytas före och under administrering.

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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Symtom på centrala nervsystemet som trötthet och yrsel kan förekomma under behandling. Metotrexat har liten eller måttlig effekt 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, buksmärtor, illamående, förlorad aptit och avvikande leverfunktionsvärden, t.ex. förhöjt ALAT, ASAT, bilirubin, alkaliskt fosfat. 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-tarmsjukdomar.

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: Det har kommit rapporter om enskilda fall av lymfom vilka gick tillbaka i ett antal fall när behandling med metotrexat hade avbrutits. I en studie nyligen kunde man inte fastställa att behandling med metotrexat ökar incidensen av lymfom.

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Leukopeni, anemi, trombopeni.

Mindre vanliga: Pancytopeni.

Mycket sällsynta: Agranulocytos, allvarliga förlopp av benmärgshämning, Lymfoproliferativa störningar (se "beskrivning" nedan).

Ingen känd frekvens: Eosinofili.

Immunsystemet

Sällsynta: Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock, hypogammaglobulinemi.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Påskyndande av diabetes mellitus.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Depression, förvirring.

Sällsynta: Humörförändringar.

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: Försämrad 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 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 blödningar, enterit, kräkning, pankreatit.

Sällsynta: Gingivit

Mycket sällsynta: Hematemes, hematorré, toxisk megakolon.

Lever och gallvägar (se avsnitt 4.4)

Mycket vanliga: Onormala leverfunktionsvärden (förhöjda nivåer av 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: Hårfall, ökning av reumatoida noduli, hudsår, herpes zoster, vaskulit, herpesliknande eruptioner i huden, urtikaria, ljuskänslighetsreaktioner.

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

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

Ingen känd frekvens: Hudexfoliation / exfoliativ dermatit

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Artralgi, myalgi, osteoporos.

Sällsynta: Stressfrakturer.

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, nekros på injektionsstället, ödem.

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

Subkutan administrering av metotrexat tolereras väl lokalt. Endast lindriga hudreaktioner (såsom brännande känsla, erytem, svullnad, missfärgning, pruritus, svår klåda, smärta) har observerats, vilka avtar under behandlingen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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.

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

4.9 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 vara nödvändigt med vätsketillförsel och urinalkalisering för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i renala tubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visat sig förbättra elimineringen av metotrexat. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats med akut intermittent hemodialys med dialysapparat med hög flödes hastighet.

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 antiinflammatoriskt preparat för behandling av Crohns sjukdom.

Verkningsmekanism

Metotrexat är en folsyreantagonist som tillhör klassen cytotoxiska medel som kallas antimetaboliter. Det verkar genom kompetitiv hämning 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 iaktas 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 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 läkemedel distribueras till kroppens vävnader återfinns höga koncentrationer i form av polyglutamater i framför allt lever, njure och mjälte, vilka kan dröja kvar i veckor eller månader. Administrerat i små doser passerar metotrexat ut i cerebrospinalvätskan i minimala mängder.

Metabolism

Cirka 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras i levern. Huvudmetaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Eliminering

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

Cirka 5-20 % metotrexat och 1-5 % 7-hydroximetotrexat elimineras biliärt. Det finns en uttalad enterohepatisk cirkulation.

Den terminala halveringstiden är i genomsnitt 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).

Vid nedsatt njurfunktion är elimineringen signifikant fördröjd. Nedsatt eliminerings i samband med nedsatt leverfunktion är inte känd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier har visat att metotrexat minskar fertiliteten, är embryo- och fostertoxiskt och teratogent. Metotrexat är mutagent *in vivo* och *in vitro*. Eftersom inga konventionella karcinogenicitetsstudier har utförts och data från studier av kronisk toxicitet på gnagare är inkonsekventa betraktas metotrexat som **icke klassificerbart** avseende sin karcinogenicitet för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvara den förfyllda injektorn i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning:

Förfylld injektor innehållande en färglös förfylld glasspruta (typ I) med kolvpropp (klorobutylgummi) och inbäddad injektionsnål. Sprutan är externt utrustad med enheten för självadministrering (förfylld injektor).

Förpackningsstorlekar:

För 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 och 0,60 ml: förpackning med 1, multipelförpackningar med 4x1 eller 8x1 förfyllda injektorer i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering och kassering måste överensstämma med den för andra cytotoxiska preparat i enlighet med lokala krav. Gravid sjukvårdspersonal ska inte hantera och/eller administrera Injexate.

Metotrexat bör inte komma i kontakt med hud eller slemhinnor. Vid kontaminering ska det drabbade området omedelbart sköljas med stora mängder vatten.

Endast för engångsbruk. Observera att allt innehåll ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar för subkutan användning

De bästa injektionsställena är:

Buken eller låret om patienten injicerar själv. Om patienten får hjälp av hälso- och sjukvårdspersonal eller vårdgivare är baksidan av armen ytterligare ett alternativ.

1. Tvätta händerna med tvål under rinnande varmt vatten.
2. Välj injektionsställe.
3. Rengör injektionsstället: använd en sprittork för att rengöra injektionsstället. Låt lufttorka.
4. Inspektera vätskan genom fönstret och kontrollera att inte förändringar i färg, grumlighet eller stora partiklar förekommer.
5. Ta bort det genomskinliga locket: Vrid och dra bort locket. Låt inte händerna komma nära nålskyddet efter att du har tagit bort locket. Sätt inte tillbaka locket, kassera det omedelbart. Injicera inte om den förfyllda injektorn tappas efter att locket har tagits bort.
6. Placera på huden: Placera injektorn rakt mot huden (cirka 90 grader). Injicera inom 5 minuter efter att locket tagits bort.
7. Tryck det vita handtaget rakt ned. Läkemedel injiceras när du trycker. Gör detta med en hastighet som är bekväm för dig. Lyft inte upp injektorn under pågående injektion.
8. Injektionen är avslutad när du har tryckt ned det vita handtaget så långt det går, du hör ett klickljud och den orangefärgade delen av injektorn inte längre syns.
9. Lyft rakt upp. Det gula bandet indikerar att nålskyddet är låst.

Illustrativa anvisningar för subkutan användning finns i bipacksedeln.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Injexate 7,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor, MTnr: 54386
Injexate 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor, MTnr:54387
Injexate 12,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor, MTnr:54388
Injexate 15 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor, MTnr:54389
Injexate 17,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor, MTnr:54390
Injexate 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor, MTnr:54391
Injexate 22,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor, MTnr:54392
Injexate 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor, MTnr:54393
Injexate 27,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor, MTnr:54394
Injexate 30 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor, MTnr:54395

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-05-03/2022-03-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-24