

# FJERNELSE AF ALKOHOLSERVIETTERNE FRA METEX® PEN OG METEX® PAKNINGER

## I tråd med anbefalinger fra Verdenssundheden Organisation (WHO)<sup>1,2</sup>



- Ifølge WHO anbefales desinfektion af huden med alkohol før subkutan injektion ikke
- Anvend sæbe og vand til rengøring af injektionsstedet



### Nem og enkel anvendelse

- Færre behandlingstrin
- På ren hud kræves ingen desinfektion med alkohol<sup>2</sup>

## Miljøvenligere forpakning

- Mindre affald for hver injektion



### Hudvenlig injektion

- Undgå unødvendig hudkontakt med alkohol

<sup>1</sup> WHO best practices for injections and related procedures toolkit (WHO/EHT/10.02) March 2010

<sup>2</sup> Hutin Y et al. Best infection control practices for intradermal, subcutaneous, and intramuscular needle injection. Bulletin of The World Health Organization, 2003, 81:491–500.

<sup>3</sup> Demary W et al. Subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis, by prefilled syringes versus prefilled pens: patient preference and comparison of the self-injection experience. Patient Preference and Adherence 2014;8 1061-1071.

<sup>4</sup> [www.arthritis.org/partnership/ease-of-use-products/bd-physioject-disposable-autoinjector](http://www.arthritis.org/partnership/ease-of-use-products/bd-physioject-disposable-autoinjector).

## METEX® PEN OG METEX® OPFYLDER PATIENTENS BEHOV

- ▶ 9 forfyldte doser
- ▶ Tydelig farvekode for hver dosis
- ▶ Injektion 1 gang om ugen
- ▶ Koncentration 50 mg/ml
- ▶ Lille injektionsvolumen
- ▶ Brugervenlig<sup>3,4</sup>



**metex**<sup>®</sup>  
Pen  
(methotrexat)

**metex**<sup>®</sup>  
(methotrexat)

medac | E-mail: [info@medac.dk](mailto:info@medac.dk) | [www.medac.dk](http://www.medac.dk)

medac

## Metex® Pen (methotrexat) 7,5-30 mg injektionsvæske, opløsning, fyldt pen

**Terapeutiske indikationer:** aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, polyartritiske former for svær, aktiv juvenil idiopatisk arthritis, når responset på nonsteroidoide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) ikke har været tilstrækkeligt, moderat til svær psoriasis hos voksne patienter, der er egnede til systemisk behandling, og svær psoriasisarthritis hos voksne, mild til moderat Crohns sygdom enten alene eller i kombination med kortikosteroider hos voksne patienter, som er refraktære eller intolerante over for thiopurin.

**Dosering og administration:** **Vigtig advarsel om dosering af Metex Pen (methotrexat)** Ved behandlingen af reumatoid arthritis, juvenil idiopatisk arthritis, psoriasis, psoriasisarthritis og Crohns sygdom, må Metex Pen (methotrexat) kun bruges én gang ugentligt. Doseringstejler under brug af Metex Pen (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. Patienterne skal undervises og oplæres i korrekt injektionsteknik, hvis de skal selvinjicere methotrexat. Den første injektion af Metex Pen bør udføres under direkte medicinsk overvågning. **Metex Pen injiceres én gang ugentligt.** Patienten skal eksplicit informeres om det faktum, at **Metex Pen kun skal indgives én gang ugentligt.** Det er tilrådeligt at fastlægge en passende fast ugedag som injektionsdag. Eliminering af methotrexat er reduceret hos patienter med et tredje fordøjelsrum (ascites, pleuraeffusioner). Sådanne patienter har behov for særlig omhyggelig overvågning for toksicitet og kræver dosisreduktion eller, i nogle tilfælde, seponering af methotrexatindgiften.

**Dosering til voksne patienter med reumatoid arthritis:** 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 forbundet med signifikant øget toksicitet, især knoglemarvsdepression. Behandlingsrespons kan forventes efter cirka 4-8 uge. 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 arthritis (JIA):** Den anbefalede dosis er 10-5 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal (body surface area, BSA)/én gang ugentligt. I behandlingsrefraktori tilfælde kan den ugentlige dosis forøges til op til 20 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal/én gang ugentligt. En forøget monitoringsfrekvens er dog indikeret, hvis dosen forøges. På grund af begrænsede tilgængelige data fra intravenøs brug til børn og unge er parenteral indgivelse begrænset til subkutan injektion. 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. **Dosering til patienter med psoriasis vulgaris og psoriasisarthritis:** Det anbefales, at en testdosis på 5-10 mg indgives parenteralt én uge før behandlingsstart for at påvise eventuelle idiosyncrasiske 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 knoglemarvsdepression. Behandlingsrespons kan normalt forventes efter cirka 2-6 uge. Når det terapeutisk ønskede resultat er nået, bør dosen gradvist reduceres til den lavest mulige effektive vedligeholdelsesdosis. Maksimal ugentlig dosis. Dosen skal øges som nødvendigt, men bør normalt ikke overstige den maksimale 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. **Dosering til patienter med Crohns sygdom:** Induktionsbehandling: 25 mg/uge indgivet enten subkutan. Behandlingsrespons kan forventes efter cirka 8-12 uge, Vedligeholdelsesbehandling: 15 mg/uge indgivet enten subkutan. Der er ikke tilstrækkelig erfaring hos den pædiatriske population til at anbefale Metex Pen til behandling af Crohns sygdom hos denne population. **Patienter med nedsat nyrefunktion:** Metex Pen bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Dosen bør tilpasses som følger: Kreatininclearance (ml/min.): > 60 (dosis 100%), 30-59 (dosis 50%), < 30 (Metex Pen må ikke anvendes). **Patienter med nedsat leverfunktion:** Methotrexat bør indgives med stor forsigtighed, i patienter med signifikant aktuel eller tidligere leversygdom, især hvis sygdommen skyldes alkohol. Hvis bilirubin er > 5 mg/dl (85 µmol/l), er methotrexat kontraindiceret. Ældre patienter: Dosisreduktion bør overvejes hos ældre patienter på grund af nedsat lever- og nyrefunktion og på grund af lavere folatreserver, som er aldersbettinget. Patienter med et tredje fordøjelsrum (pleuraeffusioner, ascites): Da halveringstiden for methotrexat kan være fire gange længere end normalt hos patienter med et tredje fordøjelsrum, kan dosisreduktion eller, i nogle tilfælde, seponering af methotrexatindgiften være påkrævet (se pkt. 5.2 og 4.4). **Indgivelsesmåde:** Lægemidlet er til engangsbrug. Metex Pen injektionsvæske, fyldt pen må kun gives subkutan. Lægen fastlægger den samlede behandlingsvarighed. Bemærk, at hele pensens indhold skal anvendes. Bemærk: Hvis den orale indgift erstattes med parenteral indgift, kan dosisreduktion være påkrævet på grund af methotrexats varierende biotilgængelighed efter oral indgift. Folsyretilskud kan overvejes i henhold til de gældende behandlingsretningslinjer.

**Kontraindikationer:** Metex Pen er kontraindiceret i tilfælde af: overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne, • svært nedsat leverfunktion, • alkoholmisbrug, • svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 30 ml/min.), • allerede eksisterende blodkærlig såsom knoglemarvsnytoppløsning, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anæmi, • alvorlige, akutte eller kroniske infektioner såsom tuberkulose, hiv eller andre immundeleksyndromer, • ulcerationer i mundhulen og kendt akut gastrointestinal ulceration, • graviditet og amning, • samtidig vaccinerings med levende vacciner.

**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 samtidig. Patienter, der tager andre hepatotoksiske lægemidler samtidig (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 tretinoin øger risikoen for hepatotoksicitet. **Orale antibiotika:** Orale antibiotika såsom tetracycliner, chloramfenicol og ikke-absorberede bredspektrret antibiotika kan påvirke den enterohæpatiske cirkulation gennem hæmning af tarmloraen 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-aminobenzoisyre samt af sure antiinflammatoriske stoffer, der kan føre til øget toksicitet ved samtidig anvendelse. **Probenecid, svage organiske syrer, pyrazoler og nonsteroidoide 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 nonsteroidoide antiinflammatoriske lægemidler eller salicylater kombineres. **Lægemidler med bivirkninger på knoglemarv:** 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. **Lægemidler, der forårsager folatmangel:** Samtidig administration af produkter, der forårsager folatmangel, f.eks. sulfonamider, trimetoprim-sulfametoxazol, kan føre til øget methotrexat toksicitet. Særlig forsigtighed er derfor tilrådeligt ved eksisterende folsyre-mangel. **Produkter med folsyre eller folinsyre:** Vitaminpræparater eller andre produkter med folsyre, folinsyre eller derivater deraf kan nedsætte virkningen af methotrexat. **Andre antiinflammatoriske lægemidler:** En stigning i de toksiske virkninger af methotrexat er generelt ikke forventelig, når Metex Pen indgives samtidig med andre antiinflammatoriske lægemidler (f.eks. guldforbindelser, penicilliner, hydroxyklorokin, sulfasalazin, azathioprin og ciclosporin). **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 med sulfasalazin, er sådanne bivirkninger kun observeret i sjældne tilfælde hos enkelte patienter i løbet af adskillige forsøg. **Mercaptopurin:** Methotrexat øger plasmaværdierne af mercaptopurin. Kombinationen af methotrexat og mercaptopurin kan derfor kræve tilpasning af dosis. **Protonpump hæmmere:** Samtidig administration af protonpump hæmmere såsom omeprazol eller pantoprazol kan føre til interaktioner: Samtidig administration af methotrexat og omeprazol har ført til forsinket renal eliminering af methotrexat. I et tilfælde er der rapporteret om hæmnet renal eliminering af metabolitten 7-hydroxymethotrexat med myalg og kulderystelse 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 methotrexatbehandling.

medac

**Bivirkninger:** 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. De hyppigste bivirkninger er suppression af det hæmatopoietiske system og gastrointestinale lidelser. Følgende vendinger anvendes til at opstille bivirkningerne efter hyppighed: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældnen ( $< 1/10.000$ ) ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). **Infektioner og parasitære sygdommelikke:** almindelig: faryngitis. Sjældnen: infektion (herunder reaktivering af inaktiv kronisk infektion), sepsis, konjunktivitis. **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypoper):** Meget sjældnen: lymfom (se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor). **Blod og lymfesystem:** Almindelig: leukopeni, anæmi, trombopenikke almindelig: pancytopeni. Meget sjældnen: agranulocytose, svære forløb af knoglemarvsdepression, lymfoproliferative sygdomme (se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor). Ikke kendt: eosinofili. **Immunsystemet:** Sjældnen: allergiske reaktioner, anafylaktisk shock, hypogammaglobulinæmi. **Metabolisme og ernæring:** Ikke almindelig: fremskyndelse af diabetes mellitus **Psysiske forstyrrelser:** Ikke almindelig: depression, konfusionSjældnen: humørændringer. **Nervesystemet:** Almindelig: hovedpine, træthed, døsighedIkke almindelig: svimmelhed. Meget sjældnen: smerter, muskelasteni eller paræstesi/hypøstesi, forandringer i smagssansen (metallisk smag), konvulsioner, meningismus, akut aseptisk meningitis, paralyse. Ikke kendt: encefalopati/leukoencefalopati. **Øjne:** Sjældnen: synsforstyrrelser. Meget sjældnen: nedsat syn, retinopati. **Hjerte:** Sjældnen: pericarditis, perikardial effusion, perikardial tamponade. **Vaskulære sygdomme:** Sjældnen: 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. Sjældnen: lungefibrose, pneumocystis jirovecii-pneumoni, stakåndethed og bronkial astma, pleuraeffusion. Ikke kendt: epistakse, pulmonal alveolar blødning. **Mave-tarm-kanalen:** Meget almindelig: stomatitis, dyspepsi, kvalme, appetitløshed, abdominalsmerterAlmindelig: orale ulcerationer, diaré. Ikke almindelig: gastrointestinale ulcerationer og blødning, enteritis, opkastning, pankreatitis.Sjældnen: gingivitisMeget sjældnen: hæmatemese, hæmatorré, toksisk megakolon. **Lever og galdeveje:** Meget almindelig: unormale leverfunktionsprøver (øget ALAT, ASAT, basisk fosfatase og bilirubin). Ikke almindelig: cirrose, fibrose og fedtdegenerering af leveren, fald i serumalbumin. Sjældnen: akut hepatitis. Meget sjældnen: leversvigt. **Hud og subkutane væv:** Almindelig: eksantem, erytem, pruritusIkke almindelig: lysoverfølsomhed, hårtab, stigning i reumatoid knuder, hudsår, herpes zoster, vaskulitis, herpetiformt hududslæt, urticaria. Sjældnen: øget pigmentering, akne, petekier, ekkmose, allergisk skvulitis. Meget sjældnen: Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), øgede pigmentforandringer i neglene, akut paronychia, furunkulose, telangiectasi. Ikke kendt: hudeksfoliation/eksfoliativ dermatitis. **Knogler, led, muskler og bindevæv:** Ikke almindelig: a) rtralg, myalgi, osteoporose. Sjældnen: stressfraktur. Ikke kendt: osteonekrose i kærerne (sekundært til lymfoproliferative sygdomme). **Nyrer og urinvejelikke:** almindelig: inflammation og ulceration af urinblæren, nedsat nyrefunktion, forstyrret miktion. Sjældnen: nyresvigt, oliguri, anuri, elektrolytforstyrrelser. Ikke kendt: proteinuri. **Det reproduktive system og mammae:** Ikke almindelig: inflammation og ulceration af vagina. Meget sjældnen: tab af libido, impotens, gynækomasti, oligospermia, nedsat menstruation, vaginalt udflåd. **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:** Sjældnen: feber, nedsat sårhelingsøve. 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 methotrexatbehandling. 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. Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk) **Udlevering: A. Emballagetyper og pakningsstørrelser:** Fyldte penne, der indeholder en farveløs, fyldt sprøjte (glas) med stempelprop (chlorobutylgummi) og isat injektionsnål. Sprøjten er udvendigt udstyret med en dosisknap til selv-injecering (pen). Pakningsstørrelser: Fyldte penne med: 0,15 ml (7,5 mg), 0,2 ml (10 mg), 0,25 ml (12,5 mg), 0,3 ml (15 mg), 0,35 ml (17,5 mg), 0,4 ml (20 mg), 0,45 ml (22,5 mg), 0,5 ml (25 mg), 0,55 ml (27,5 mg), 0,6 ml (30 mg). Opløsning fås i pakninger med 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 og 24 stk. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført. **Se dagsaktuel pris på:** [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk). Tilskud: 0. Lægemiddelform: Injektionsvæske, fyldt pen. Klar, gulbrun opløsning. Indehaver af markedsføringstilladelsen: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Theaterstr. 6, 22880 Wedel, Tyskland. **ATC-kod:** L 04 AX 03. **SPC National version:** 07/2020.

For yderligere produktinformation: [www.medicin.dk](http://www.medicin.dk) / [www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk).

medac

## Metex® (methotrexat) 7,5-30 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionsprøjt

**Terapeutiske indikationer:** Metex er indiceret til behandling af: aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, polyartritis former forsvar, aktiv juvenil idiopatisk arthritis, når respons på nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) ikke har været tilstrækkelig; svær, genstridig, invaliderende psoriasis hos patienter, der ikke responderer tilstrækkeligt på andre former for terapi såsom lysbehandling, PUVA og retinoider, og svær psoriasisarthritis 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 thiopurin.

**Dosering og administration:** **Vigtig advarsel om dosering af Metex (methotrexat):** Ved behandlingen af reumatoid arthritis, juvenil idiopatisk arthritis, psoriasis, psoriasis arthritis og Crohns sygdom, må Metex (methotrexat) kun bruges én gang ugentligt. Doseringstjejl 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 behandelende 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 injicerer 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 opfyldende 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. **Dosering til voksne patienter med reumatoid arthritis:** Den anbefalede startdosis er 7,5 mg methotrexat én gang ugentligt indgivet enten subkutan, intramuskulært eller intravenøst. 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 og/eller 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 polyartritis former for juvenil idiopatisk arthritis (JIA):** Den anbefalede dosis er 10-15 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal (body surface area, BSA)/én gang ugentligt. I behandlingsrefraktoriske tilfælde kan den ugentlige dosis forøges til op til 20 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal/én gang ugentligt. En øget monitoreringsfrekvens er dog indikeret, hvis dosen forøges. På grund af begrænsede tilgængelige data fra intravenøs brug til børn og unge er parenteral indgivelse begrænset til subkutan og intramuskulær injektion. 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. **Dosering til patienter med psoriasis vulgaris og psoriasisarthritis:** Det anbefales, at en testdosis på 5-10 mg indgives parenteralt én uge før behandlingsstart for at påvise eventuelle idiosyncrasiske bivirkninger. Den anbefalede startdosis er 7,5 mg methotrexat én gang ugentligt indgivet enten subkutan, intramuskulært eller intravenøst. 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 knoglemarvsdepression. 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: 15 mg/uge indgivet enten subkutan, intravenøst eller intramuskulært. Behandlingsrespons kan forventes efter cirka 8-12 uger. Vedligeholdelsesbehandling: 15 mg/uge indgivet enten subkutan, intravenøst eller intramuskulært. 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.): > 60 (dosis 100%); 30-59 (dosis 50%); < 30 (Metex må ikke anvendes). Patienter med nedsat leverfunktion: Methotrexat bør indgives med stor forsigtighed, i patienter med signifikant akut eller tidligere leversygdom, især hvis sygdommen skyldes alkohol. Hvis bilirubin er >5 mg/dl (85,5 µmol/l), er methotrexat kontraindiceret. **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. **Administration:** Lægemidlet er til engangsbrug. Metex kan gives intramuskulært, intravenøst eller subkutan (dog kun subkutan eller intramuskulært til børn og unge). Lægen fastlægger den samlede behandlingsvarighed. Bemærk: Hvis den orale indgift erstattes med parenteral indgift, kan dosisreduktion være påkrævet på grund af methotrexats varierende biotilgængelighed efter oral indgift. Folsyretilskud kan overvejes i henhold til de gældende behandlingsretningslinjer. **Kontraindikationer:** Metex er kontraindiceret i tilfælde af: overfølsomhed over for det aktive stoffelov eller flere af hjælpestofferne, - svær nedsat leverfunktion, - alkoholmisbrug, -svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 30 ml/min.), - allerede eksisterende blodsykriasi såsom knoglemarvslyppolasi, 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, - samtidig vaccineret med levende vacciner. **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 stomatitis. 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 regelmæssig alkoholforbrug, og når andre hepatotoksiske lægemidler tages samtidigt (se pkt. 4.4). Patienter, der tager andre hepatotoksiske lægemidler samtidigt (f.eks. leflunomid), bør overvåges særligt 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 bredspektr antibiotika kan påvirke den enterohepatiske cirkulation gennem hæmning af tarmloraen 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-aminobenzoydsyre samt af sure antiinflammatoriske stoffer, der kan føre til øget toksicitet ved samtidig anvendelse. **Probenecid, svage organiske syrer, pyrazoler og nonsteroid 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 nonsteroid 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 blodbildningen. **Lægemidler, der forårsager folatmangel:** Samtidig administration af produkter, der forårsager folatmangel, f.eks. sulfonamider, trimetoprim-sulfametoxazol, kan føre til øget methotrexat toksicitet. Særlig forsigtighed er derfor tilrådeligt ved eksisterende folsyremangel. **Produkter med folsyre eller folsyre:** Vitaminpræparater eller andre produkter med folsyre, folsyre eller derivater samt kan nedsætte virkningen af methotrexat. **Andre antireumatiske lægemidler:** En stigning i de toksiske virkninger af methotrexat er generelt ikkeforventelig, når Metex indgives samtidig med andre antireumatiske lægemidler, f.eks. guldforbindelser, penicillamin, hydroxyklorokin, sulfasalazin, azathioprin og ciclosporin. **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 plasmaværuerne af mercaptopurin. Kombinationen af methotrexat og mercaptopurin kan derfor kræve tilpasning af dosen. **Protonpump hæmmere:** Samtidig administration af protonpump hæmmere 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 hæmnet renal eliminering af metabolitten 7-hydroxymethotrexat med mvalgi og kulderystelse 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 teophyllin:** holdige drikke Overdrevent forbrug af koffein- eller teophyllinholdige drikke, herunder kaffe, koffeinholdige drikke og sort te, bør undgås under methotrexatbehandling.

medac

**Bivirkninger:** De mest alvorlige bivirkninger for methotrexat omfatter knoglemarvsundertrykkelser, 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, døsigheid, pneumoni, interstitiel alveolitis/pneumonitis ofte forbundet med eosinofili, orale ulcerationer, diaré, eksantem, erytem og pruritus. De hyppigste bivirkninger er suppression af det hæmatopoietiske system og gastrointestinale lidelser. Følgende vendinger anvendes til at opstille bivirkningerne efter hyppighed: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). **Infektioner og parasitære sygdomme/milke:** almindelig: faryngitis. Sjælden: infektion (herunder reaktivering af inaktiv kronisk infektion), sepsis, konjunktivitis. **Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polyper):** 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: fremskynelse af diabetes mellitus **Psykiske forstyrrelser:** Ikke almindelig: depression, konfusionsøjelid. **Nervesystemet:** Almindelig: hovedpine, træthed, døsigheid/ikke almindelig: svimmelhed. Meget sjælden: smerter, muskeltæni eller paræstesi/hypoæstesi, forandringer i smagssansen (metallisk smag), konvulsioner, meningismus, akut aseptisk meningitis, paralyse. Ikke kendt: encefalopati/leukoencefalopati. **Øjne:** Sjælden: synsforstyrrelser. Meget sjælden: nedsat syn, retinopati. **Hjerte:** Sjælden: pericarditis, perikardial effusion, perikardial tamponade. **Vaskulære sygdomme:** Sjælden: hypertension, tromboemboliske hændelser. **Lufveje, 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 carinii-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, hæmatorrhé, toksisk megakolon. **Lever og galdeveje:** 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: lysoverfølsomhed, hårtab, stigning i reumatoide knuder, hudsår, herpes zoster, vaskulitis, herpetiformt hududslæt, urticaria. Sjælden: øget pigmentering, akne, petekier, ekkymose, allergisk vaskulitis. Meget sjælden: Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermisk nekrolyse (Lyells syndrom), øgede pigmentforandringer i neglene, akut paronychia, furunkulose, teleangiectasi. Ikke kendt: hudeksfoliation/eksfoliativ dermatitis. **Knogler, led, muskler og bindevæv:** Ikke almindelig: artralgi, myalgi, osteoporose. Sjælden: stressfraktur. Ikke kendt: osteonekrose i kærberne (sekundært til lymfoproliferative sygdomme). **Nyrer og urinsystem:** 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, gynaekomasti, oligospermia, nedsat menstruation, vaginalt udløb. **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:** Sjælden: feber, nedsat sårhelingsvæne. 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. Når methotrexat gives intramuskulært, kan lokale bivirkninger (brændende fornemmelse) eller skade (dannelse af sterile abscesser, destruktion af fedtvæv) på injektionsstedet forekomme med almindelig hyppighed. 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. Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**Udlevering: A. Emballagetyper og 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 alkoholservietter. 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 vedlagt injektionsnål til subkutan anvendelse og alkoholservietter. Til i.m. og i.v. anvendelse skal der anvendes en kanyle, som er egnet til disse administrationsveje: Den medfølgende kanyle i pakningen er kun til s.c. anvendelse. Alle pakningsstørrelser fås med delestreger. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført. **Se dagsaktuel pris på:** [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk). Tilskud: 0. Lægemiddelform: Injektionsvæske, fyldt pen. Klar, gulbrun opløsning. Indehaver af markedsføringstilladelsen: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Theaterstr. 6, 22880 Wedel, Tyskland. **ATC-kod:** L01 BA 01. SPC National version: 03/2021.

For yderligere produktinformation: [www.medicin.dk](http://www.medicin.dk) / [www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk).

medac