

 17. februar 2025

 **PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Methotrexat "Accord", injektionsvæske, opløsning**

1. **D.SP.NR.**

 28211

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Methotrexat "Accord"

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

2 ml opløsning indeholder 50 mg methotrexat.

20 ml opløsning indeholder 500 mg methotrexat.

40 ml opløsning indeholder 1.000 mg methotrexat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

4,801 mg/ml (0,208 mmol/ml) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, gul opløsning.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Akut lymfatisk leukæmi, profylakse mod meningeal leukæmi, non-Hodgkin-lymfom, osteogent sarkom, adjuverende og ved fremskreden mammacancer, metastaserende eller recidiverende hoved- og halscancer, koriokarcinom og lignende trofoblastiske sygdomme, fremskreden cancer i urinblæren.

* 1. **Dosering og administration**

|  |
| --- |
| **ADVARSLER**Hvis methotrexat anvendes til behandling af **tumorsygdomme, skal dosis reguleres omhyggeligt** efter legemsoverfladen**.**Der er indberetninger om dødelige tilfælde af forgiftning efter administration af **forkert beregnede** doser. Sundhedspersonalet og patienterne bør være fuldt informeret om de toksiske virkninger. |

Behandling bør initieres af eller foregå i samarbejde med en læge med betydelig erfaring inden for cytostatisk behandling.

Methotrexat kan administreres intramuskulært, intravenøst, intraarterielt eller intratekalt. Dosis beregnes generelt pr. m2 legemsoverflade eller legemsvægt. Doser på over 100 mg methotrexat kræver altid efterfølgende administration af folinsyre (se Calciumfolinat-rescue).

Anvendelses- og doseringsanbefalingerne for administration af methotrexat varierer betydeligt for forskellige indikationer. Nogle almindelige doseringer, som har været anvendt til forskellige indikationer, er anført nedenfor. Ingen af disse doseringer kan i øjeblikket beskrives som standardbehandling. Da anvendelses- og doseringsanbefalingerne for behandling med methotrexat ved høj og lav dosis kan være forskellige, gives kun de mest almindeligt anvendte retningslinjer, og de skal betragtes som eksempler. Man skal rådføre sig med gældende offentliggjorte protokoller vedrørende doseringer og administrationsmåde og ‑rækkefølge.

Dosering

Methotrexat kan gives som konventionel lavdosisbehandling, mellemdosisbehandling, højdosisbehandling og ved intratekal administration.

*Konventionel lavdosisbehandling:* 15-50 mg/m2 legemsoverflade pr. uge intravenøst eller intramuskulært i en eller flere doser. 40-60 mg/m2 legemsoverflade (for hoved- og halscancer) en gang ugentligt som en intravenøs bolusinjektion.

*Mellemdosisbehandling:* Mellem 100 mg/m2 og 1000 mg/m2 legemsoverflade i en enkelt dosis*.*

Ved fremskreden pladeepitel- og blærecancer kan der anvendes methotrexatdoser på op til 100-200 mg/m2, (se Calciumfolinat-rescue).

*Højdosisbehandling:* Ved flere maligne sygdomme, herunder malignt lymfom, akut lymfatisk leukæmi, osteogent sarkom og metastaserende koriosarkom, kan der anvendes doser på 1000 mg methotrexat eller mere pr. m2 legemsoverflade administreret over 24 timer. Administration af folinsyre skal starte med 10-15 mg (6-12 mg/m2) givet 12-24 timer efter påbegyndelse af methotrexatbehandling (se desuden behandlingsprotokoller og Calciumfolinat-rescue).

Høje doser kan forårsage udfældning af methotrexat eller dets metabolitter i nyretubuli. Høj væskegennemstrømning og alkalisering af urinen til pH ≥7,0 ved oral eller intravenøs administration af natriumbicarbonat eller acetazolamid i overensstemmelse med individuelle behandlingsprotokoller anbefales profylaktisk eller der skal følges aktuelle retningslinjer, for at opnå ønsket urin pH.

Før initiering af kombinationsbehandling med høje doser af methotrexat bør leukocyt- og trombocyttallet overstige de respektive minimumsværdier (leukocytter 1.000 til 1.500/mikroliter, trombocytter 50.000 til 100.000/mikroliter). Ved behandling med methotrexat i høje doser skal koncentrationen af methotrexat i serum kontrolleres med jævne mellemrum. Prøvetagningstiderne og de maksimale værdier for toksiske koncentrationer af methotrexat i serum, der kræver foranstaltninger som øgning af calciumfolinatdosen eller den intravenøse væsketilførsel, kan tages fra de individuelle behandlingsprotokoller. Intravenøs væsketilførsel og alkalisering af urinen er nødvendig som profylakse mod nefrotoksiske virkninger, når der gives behandling med høje doser methotrexat. Urinflowet og urinens pH-værdi bør monitoreres under methotrexatinfusionen.

Calciumfolinat-rescue

Da doseringsregimet for calciumfolinat-rescue er stærkt afhængigt af doseringen og administrationsmåden for mellem- eller højdosisbehandling med methotrexat, bestemmer methotrexatprotokollen dosisregimet for calciumfolinat-rescue. Det er derfor bedst at referere til protokollen for den anvendte mellem- eller højdosisbehandling med methotrexat for oplysninger om dosering og administrationsmåde for calciumfolinat.

Ud over administration af calciumfolinat er foranstaltninger til at sikre omgående ekskretion af methotrexat (vedligeholdelse af højt urinvolumen og alkalisering af urinen) integrerede elementer i rescue-behandlingen med calciumfolinat.

Under højdosisbehandling bør der samtidig gives folinsyre. Methotrexats serumkoncentration er en værdifuld indikator for, hvor længe folinsyrebehandlingen bør fortsætte. 48 timer efter start af methotrexatinfusionen bør restkoncentrationen af methotrexat måles. Hvis restkoncentrationen af methotrexa er < 0,5 μmol/l, er yderligere behandling med folinsyre ikke nødvendig.

Nyrefunktionen skal monitoreres ved daglige målinger af serumkreatinin. Der henvises til produktresuméet til calciumfolinat for yderligere oplysninger. Hvis der viser sig tegn på leukopeni, tilrådes midlertidig afbrydelse af methotrexat.

Følgende regimer er kun eksempler.

**Voksne**

**Akut lymfatisk leukæmi (ALL)**

I lave doser anvendes methotrexat inden for rammerne af komplekse behandlingsprotokoller til opretholdelse af remission hos voksne med akut lymfatisk leukæmi. Normale enkeltdoser ligger på 20-40 mg methotrexat pr. m2. Vedligeholdelsesdosis for ALL er 15-30 mg/m2 en eller to gange ugentligt.

Andre eksempler:

* 3,3 mg/m2 i kombination med andet cytostatikum en gang dagligt i 4-6 uger.
* 2,5 mg/kg hver uge.
* Højdosisregime mellem 1 og 12 g/m2 (i.v. 1-6 timer) gentaget hver 1-3 uger.
* 20 mg/m2 i kombination med andre cytostatika en gang ugentligt.

**Mammacancer**

Cyklisk kombination af cyclophosphamid, methotrexat og fluorouracil har været anvendt som adjuverende behandling ved radikal mastektomi ved primær mammacancer med positive aksillære lymfeknuder. Dosis af methotrexat er 40 mg/m2 intravenøst på dag 1 og dag 8 i cyklussen. Behandlingen gentages med 3 ugers interval. Methotrexat kan i intravenøse doser på 10-60 mg/m2 inkluderes i cykliske kombinationsregimer med andre cytotoksika til behandling af fremskreden mammacancer.

**Osteosarkom**

Effektiv adjuverende kemoterapi kræver, at der administreres flere cytotoksiske kemoterapeutika. Ud over høje doser methotrexat med calciumfolinat-rescue kan der gives doxorubicin, cisplatin og en kombination af bleomycin, cyclophosphamid og dactinomycin (BCD). Methotrexat anvendes i høje doser (8.000-12.000 mg/m2) en gang ugentligt. Hvis dosis er utilstrækkelig til at nå en reel serumkoncentration på 10-3 mol/l ved infusionens afslutning, kan dosis øges til 15 g/m2 til efterfølgende behandling. Calciumfolinat-rescue er nødvendig. Methotrexat kan også anvendes som monoterapi ved metastaserende osteosarkom.

Særlige populationer

*Ældre*

Der bør overvejes dosisreduktion hos ældre patienter på grund af den nedsatte lever- og nyrefunktion samt lavere folatreserver, som forekommer med stigende alder.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Methotrexat bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisregimerne skal justeres ifølge kreatininclearance og serumkoncentrationerne af methotrexat.

* Hvis kreatininclearance (ml/min.) er >50, kan 100 % MTX-dosis gives
* Hvis kreatininclearance (ml/min.) er 20-50, kan 50 % MTX-dosis gives
* Hvis kreatininclearance (ml/min.) er <20, bør MTX ikke gives

Patienter med nedsat leverfunktion

Methotrexat bør administreres med stor forsigtighed, om overhovedet, til patienter med signifikant nuværende eller tidligere leversygdom, især hvis denne skyldes alkohol. Methotrexat er kontraindiceret, hvis bilirubinværdierne er >5 mg/dl (85,5 μmol/l) ) (se pkt. 4.3).

*Patienter med patologisk væskeophobning*

Methotrexat elimineres langsomt fra væskeansamlinger (f.eks. pleuraeffusion, ascites). Dette medfører en længere terminalhalveringstid og uventet toksicitet. Hos patienter med signifikante væskeansamlinger anbefales drænage af væsken før initiering af behandlingen samt monitorering af methotrexatkoncentrationen i plasma.

 **Pædiatrisk population**

 Methotrexat bør anvendes med forsigtighed til pædiatriske patienter. Behandlingen skal følge gældende offentliggjorte behandlingsprotokoller for børn (se punkt 4.4).

* 1. **Kontraindikationer**
	+ Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
	+ Kraftigt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).
	+ Alkoholmisbrug.
	+ Kraftigt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 20 ml/min., se pkt. 4.2).
	+ Allerede bestående bloddyskrasier, f.eks. hypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anæmi.
	+ Alvorlige, akutte eller kroniske infektioner, f.eks. tuberkulose og HIV.
	+ Ulcerationer i mundhulen og kendt aktiv gastrointestinal ulcus-sygdom.
	+ Amning (se pkt. 4.6).
	+ Samtidig vaccination med levende vacciner.
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der har været indberetninger om dødelig toksicitet i forbindelse med intravenøs og

intratekal administration på grund af forkert beregning af dosis. Der bør udvises særlig forsigtighed ved beregning af dosis (se pkt. 4.2).

Under behandlingen skal patienterne monitoreres på passende vis, så tegn på mulige toksiske virkninger og bivirkninger opdages og vurderes så hurtigt som muligt. Methotrexat må derfor kun administreres under supervision af læger med kendskab til og erfaring i behandling med antimetabolitter. På grund af risikoen for alvorlige toksiske reaktioner (som kan være dødelige) må methotrexat kun anvendes ved livstruende neoplastiske sygdomme. Der er indberetninger om dødsfald under behandling af maligniteter med methotrexat. Lægen bør informere patienten om risikoen ved behandlingen, og patienten skal monitoreres konstant af lægen.

Der skal udvises forsigtighed ved administration af høje doser methotrexat til patienter, som får behandling med protonpumpehæmmere (se pkt. 4.5). Rapporter og offentliggjorte farmakokinetiske populationsstudier tyder på, at samtidig brug af visse protonpumpehæmmere, f.eks. omeprazol, esomeprazol og pantoprazol, og methotrexat (primært ved høje doser), kan forhøje og forlænge methotrexats serumkoncentration og/eller dets metabolit hydroxymethotrexat, hvilket muligvis kan føre til methotrexattoksiciteter. I to af disse tilfælde blev der observeret forsinket elimination af methotrexat, når høje doser methotrexat blev administreret samtidig med protonpumpehæmmere, men dette blev ikke observeret, når methotrexat blev administreret samtidig med ranitidin. Der har imidlertid ikke været udført nogen formelle lægemiddelinteraktionsstudier med methotrexat og ranitidin. Samtidig brug af protonpumpehæmmere og høje doser methotrexat bør undgås, især hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Der har været indberetninger om tilfælde af neurologiske bivirkninger fra hovedpine til paralyse, koma og apopleksilignende episoder, primært hos børn og unge, som fik samtidig behandling med cytarabin.

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

**Teratogenicitet - reproduktionsrisiko**

Methotrexat medfører desuden embryotoksicitet, abort og fostermisdannelser hos mennesker. Den mulige betydning for reproduktionsevnen, spontan abort og medfødte misdannelser bør derfor drøftes med kvindelige patienter i den fødedygtige alder (se pkt. 4.6). I ikke-onkologiske indikationer skal graviditet være udelukket, før Methotrexat Accord anvendes. Hvis kønsmodne kvinder behandles, skal de anvende sikker prævention under og i mindst seks måneder efter behandlingen.

Se præventionsrådene til mænd i pkt. 4.6.

**Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)**

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

**Tumorlysesyndrom**

Methotrexat kan som andre cytotoksika fremkalde tumorlysesyndrom hos patienter med hurtigtvoksende tumorer. Passende støttende behandling og farmakologiske foranstaltninger kan forhindre eller dæmpe sådanne komplikationer.

 **Methotrexat og NSAID’er**

Der har været indberetninger om uventet alvorlig (herunder dødelig) myelosuppression, aplastisk anæmi og gastrointestinal toksicitet i forbindelse med samtidig behandling med methotrexat (sædvanligvis med høj dosis) og non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) (se pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

**Fotosensitivitet**

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

Samtidig behandling med methotrexat og radioterapi kan øge risikoen for bløddelsnekrose og osteonekrose.

Intratekal og intravenøs administration af methotrexat kan medføre akut encefalitis og akut encefalopati, muligvis med dødelig udgang. Patienter med periventrikulært CNS-lymfom, som får methotrexat intratekalt, har ifølge indberetninger udviklet cerebral herniering.

Pleuraeffusion og ascites bør dræneres før initiering af methotrexatbehandling (se pkt. 4.2).

Hvis der forekommer stomatitis, diarré, hæmatemese eller sort afføring, bør behandling med methotrexat afbrydes på grund af faren for hæmoragisk enteritis eller død som følge af intestinal perforation eller dehydrering (se pkt. 4.8 Bivirkninger).

Tilstande med folinsyremangel kan øge risikoen for methotrexattoksicitet.

I forbindelse med intratekal administration eller højdosisbehandling må methotrexat ikke blandes med opløsninger, der indeholder konserveringsmidler (se også pkt. 6.6).

Opløsninger med methotrexat, som indeholder konserveringsmidlet benzylalkohol, anbefales ikke til brug hos spædbørn. Der har været indberetninger om "gasping syndrome" med dødelig udgang hos spædbørn efter intravenøs behandling med opløsninger, der indeholdt konserveringsmidlet benzylalkohol. Symptomerne inkluderer hurtigt indsættende respirationsproblemer, hypotension, bradykardi og kardiovaskulært kollaps.

**Infektion eller immunologiske tilstande**

Methotrexat skal anvendes med stor forsigtighed i forbindelse med aktiv infektion og er sædvanligvis kontraindiceret hos patienter med manifest immunsuppression, eller hvor der ved laboratorietest er påvist immundefekt.

Pneumoni (som i visse tilfælde kan føre til respirationssvigt) kan forekomme. Potentielt fatale opportunistiske infektioner, herunder *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, kan forekomme i forbindelse med methotrexatbehandling. Når en patient udviser pulmonale symptomer, bør muligheden for *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni overvejes (se pkt. 4.8).

**Immunisering**

Methotrexat kan påvirke resultaterne af immunologiske test. Immunisering efter en vaccination kan være mindre effektiv i forbindelse med methotrexatbehandling. Der bør især udvises forsigtighed ved tilstedeværelse af kroniske infektioner (f.eks. herpes zoster, tuberkulose, hepatitis B eller C) på grund af mulig aktivering. Immunisering med levende virus anbefales normalt ikke.

**Monitorering af behandling**

Patienter på methotrexatbehandling skal monitoreres tæt, således at eventuelle toksiske virkninger kan opdages med det samme. Analyser før behandling skal omfatte en fuld blodtælling med differential og trombocytter, leverenzymer, test for hepatitis B- og C-infektion, nyrefunktion og røntgen af thorax. Der kan forekomme toksiske virkninger af methotrexat selv ved lave doser, og det er derfor vigtigt at monitorere patienten omhyggeligt. De fleste bivirkninger er reversible, hvis de opdages tidligt.

Efter initiering af behandling, eller når der sker en ændring i dosis, eller i perioder, hvor der er øget risiko for forhøjede koncentrationer af methotrexat (f.eks. ved dehydrering), bør der ske monitorering.

Der skal udføres knoglemarvsbiopsi efter behov.

**Monitorering af methotrexatkoncentrationen i serum** kan reducere methotrexattoksicitet betydeligt, og rutinemæssig monitorering af serumkoncentrationen af methotrexat er nødvendig alt efter dosis eller behandlingsprotokol.

**Leukopeni og trombocytopeni** forekommer sædvanligvis 4-14 dage efter administration af methotrexat. I sjældne tilfælde kan der forekomme recidiv af leukopeni 12-21 dage efter administration af methotrexat. Methotrexatbehandling bør kun fortsættes, hvis fordelen opvejer risikoen for alvorlig myelosuppression (se pkt. 4.2).

**Suppression af hæmatopoiese**: Hæmatopoiesesuppression fremkaldt af methotrexat kan forekomme pludseligt og ved tilsyneladende sikre doser. I tilfælde af et betydeligt fald i leukocytter eller trombocytter skal behandlingen omgående afbrydes og passende støttende behandling iværksættes. Patienterne skal instrueres i at fortælle om alle tegn og symptomer, der kan tyde på infektion. Hos patienter, som samtidig tager hæmatotoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid), bør blodtal og trombocytter monitoreres tæt.

**Leverfunktionstest:**Man bør være særligt opmærksom på indtræden af levertoksicitet. Behandling bør ikke initieres eller bør seponeres, hvis der er nogen abnormiteter i leverfunktionstest eller leverbiopsier, eller hvis de udvikles under behandling. Disse abnormiteter bør returnere til normal inden for to uger, hvorefter behandlingen kan genoptages efter lægens skøn. Der er behov for yderligere forskning for at fastslå, om flere leverkemitest eller propeptid type III-kollagen kan påvise levertoksicitet tilstrækkeligt. Denne vurdering bør skelne mellem patienter uden nogen risikofaktorer og patienter med risikofaktorer, f.eks. tidligere alkoholmisbrug, vedvarende forhøjelse af leverenzymer, tidligere leversygdom, arvelige leversygdomme i familien, diabetes mellitus, obesitas og tidligere kontakt med levertoksiske lægemidler eller kemikalier og langvarig methotrexatbehandling eller kumulative doser på 1,5 g eller mere.

Screening for leverrelaterede enzymer i serum: Der har været indberetninger om en forbigående stigning i transaminaseniveauerne til to eller tre gange den øvre normalgrænse med en hyppighed på 13-20 %. I tilfælde af en konstant stigning i leverrelaterede enzymer bør det overvejes at reducere dosis eller seponere behandlingen.

**Insulinkrævende diabetes**

Patienter, som lider af insulinkrævende diabetes, bør monitoreres omhyggeligt, da leverchirrose og en stigning i transaminasekan forekomme.

På grund af den potentielt toksiske virkning på leveren bør der ikke gives yderligere levertoksiske lægemidler under behandling med methotrexat, *medmindre det er tvingende nødvendigt*, og alkoholforbrug bør undgås eller nedsættes betydeligt (se pkt. 4.5). Der bør ske tættere monitorering af leverenzymer hos patienter, som samtidig tager andre levertoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid). Dette bør også overvejes, hvis der samtidig administreres hæmatotoksiske lægemidler.

Maligne lymfomer kan forekomme hos patienter, som får lavdosisbehandling med methotrexat, og i det tilfælde skal methotrexat seponeres. Hvis lymfomerne ikke regredierer spontant, er initiering af cytotoksisk behandling nødvendig.

**Nyrefunktion**: Methotrexatbehandling af patienter med nedsat nyrefunktion bør monitoreres via nyrefunktionstest og urinanalyse, da nedsat nyrefunktion nedsætter eliminationen af methotrexat, hvilket kan medføre alvorlige bivirkninger.

Er der mulighed for nedsat nyrefunktion (f.eks. hos ældre patienter), er tæt monitorering af nyrefunktionen nødvendig. Det gælder især ved samtidig administration af lægemidler, som påvirker ekskretionen af methotrexat, forårsager nyreskader (f.eks. non-steroide antiinflammatoriske lægemidler), eller som kan føre til en hæmatopoietisk sygdom. Dehydrering kan også forstærke methotrexats toksicitet. Alkalinisering af urinen og øgning af diuresen anbefales.

**Respirationssystem:** Akut eller kronisk interstitiel pneumonitis, ofte associeret med blodeosinofili, kan forekomme, og der er indberetninger om dødsfald. Symptomerne er typisk dyspnø, hoste (især en tør uproduktiv hoste), torakale smerter og feber, som patienterne skal monitoreres for ved hvert opfølgningsbesøg. Patienterne bør informeres om risikoen for pneumonitis og rådgives til omgående at kontakte deres læge, hvis de udvikler vedvarende hoste eller dyspnø.

Derudover er der indberettet tilfælde af pulmonal alveolær blødning ved anvendelse af methotrexat i reumatologiske og relaterede indikationer. Denne bivirkning kan også være forbundet med vaskulitis og andre komorbiditeter. Hvis der er mistanke om pulmonal alveolær blødning, skal dette øjeblikkeligt undersøges med henblik på at stille en diagnose.

Methotrexat bør seponeres hos patienter med pulmonale symptomer, og de bør undersøges grundigt (inkl. røntgen af thorax) for at udelukke infektion. Hvis der er mistanke om lungesygdom fremkaldt af methotrexat, initieres behandling med kortikosteroider, og behandling med methotrexat bør ikke genoptages.

Pulmonale symptomer kræver hurtig diagnose og seponering af behandling med methotrexat. Pneumonitis kan forekomme ved alle doser.

**Vitaminpræparater** eller andre produkter, som indeholder folsyre, folinsyre eller derivater af dem, kan mindske methotrexats virkning.

Højdosisbehandling: Der har også været rapporter om leukoencefalopati efter intravenøs højdosisbehandling med methotrexat med tidligere kraniel bestråling.

Selvom der er rapporter om, at methotrexat forårsager kromosomskader på somatiske dyreceller og knoglemarvsceller hos mennesker, er disse virkninger forbigående og reversible. Hos patienter, der behandles med methotrexat, er der utilstrækkelig evidens til at give en sikker vurdering af en eventuel forhøjet risiko for neoplasi.

*Pædiatrisk population*

Methotrexat bør anvendes med forsigtighed til pædiatriske patienter. Behandlingen bør følge gældende offentliggjorte behandlingsprotokoller for børn. Der har været indberetninger om alvorlig neurotoksicitet, hyppigt manifesteret som generaliserede eller fokale epileptisk anfald med uventet stor hyppighed hos pædiatriske patienter med akut lymfoblastær leukæmi, som fik intravenøs mellemdosisbehandling med methotrexat (1 g/m2). Symptomatiske patienter fik almindeligvis konstateret leukoencefalopati og/eller mikroangiopatiske forkalkninger ved billeddiagnostiske undersøgelser.

**Ældre**

På grund af den nedsatte lever- og nyrefunktion samt reducerede folinsyrereserver bør der overvejes relativt lave doser til ældre patienter. Disse patienter skal monitoreres tæt for tidlige tegn på toksicitet.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 345,59 mg natrium pr. maximalt anbefalet daglig dosis, svarende til 17,27 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Methotrexat anvendes normalt i kombination med andre cytostatika. Der kan forventes additiv toksicitet under kombinationskemoterapi med lægemidler med samme farmakologiske virkning, især med hensyn til knoglemarvshæmning og renal, gastrointestinal og pulmonal toksicitet (se pkt. 4.4).

Vær opmærksom på farmakokinetiske interaktioner mellem methotrexat, antikonvulsiva (reduceret koncentration af methotrexat i blodet) og 5-fluorouracil (forhøjet t½ af 5‑fluorouracil).

Under (for-)behandling med midler, som kan have bivirkninger på knoglemarven (f.eks. sulfonamider, trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol), chloramphenicol, pyrimethamin), skal risikoen for udtalte hæmatopoietiske forstyrrelser under methotrexatbehandling tages i betragtning.

Samtidig administration af lægemidler, som forårsager folatmangel (f.eks. sulfonamider, trimethoprim/sulfamethoxazol), kan føre til øget methotrexattoksicitet. Derfor skal der udvises særlig forsigtighed hos patienter med eksisterende folsyremangel.

Forsinket clearance af methotrexat bør tages i betragtning i kombinaton med andre cytostatika.

På grund af den mulige virkning på immunsystemet kan methotrexat give falske vaccinations- og testresultater (immunologiske procedurer for at registrere immunreaktionen). Under methotrexatbehandling må der ikke udføres samtidig vaccination med levende vacciner (se pkt. 4.3).

Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

NSAID-præparater må ikke gives før eller samtidig med de høje doser methotrexat, som anvendes til behandling af tilstande som osteosarkom. Samtidig administration af NSAID'er og methotrexat i høje doser har ifølge indberetninger forhøjet og forlænget methotrexatniveauerne i serum, hvilket har resulteret i dødsfald på grund af svær hæmatologisk og gastrointestinal toksicitet. Der er indberetninger om, at NSAID-præparater og salicylater har reduceret tubulisekretionen af methotrexat i dyremodeller og kan øge dets toksicitet ved at øge methotrexatniveauerne. Samtidig behandling med NSAID'er og lave doser methotrexat skal derfor administreres med forsigtighed.

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

*Leflunomid*

Methotrexat i kombination med leflunomid kan øge risikoen for pancytopeni og interstitiel pneumonitis.

*Probenecid*

Nyretubulitransporten mindskes af probenecid, og det skal undgås at anvende det sammen med methotrexat.

*Orale antibiotika*

Orale antibiotika som tetracyliner, chloramphenicol og non-absorberbare bredspektrede antibiotika kan mindske den intestinale absorption af methotrexat eller interferere med det enterohepatiske kredsløb ved at hæmme tarmfloraen og dermed metaboliseringen af methotrexat af bakterier. Der har været indberetninger om isolerede tilfælde, hvor trimethoprim/sulfamethoxazol har øget myelosuppressionen hos patienter i behandling med methotrexat, sandsynligvis på grund af nedsat tubulisekretion og/eller en additiv antifolatvirkning.

Antibiotika som penicilliner, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin og cefalotin kan i individuelle tilfælde reducere den renale clearance af methotrexat, således at der kan forekomme forhøjede serumkoncentrationer af methotrexat med samtidig hæmatologisk og gastrointestinal toksicitet.

*Kemoterapeutika*

Der kan observeres en øgning af nyretoksiciteten, når der gives høje doser af methotrexat i kombination med potentielt nefrotoksiske kemoterapeutika (f.eks. cisplatin).

*Radioterapi*

Samtidig behandling med methotrexat og radioterapi kan øge risikoen for bløddelsnekrose og osteonekrose.

*Cytarabin*

Samtidig behandling med cytarabin og methotrexat kan øge risikoen for alvorlige neurologiske bivirkninger fra hovedpine til lammelse, koma og apopleksilignende episoder.

*Levertoksiske midler*

Risikoen for øget levertoksicitet, når methotrexat administreres samtidig med andre levertoksiske produkter, er ikke undersøgt. Der er imidlertid indberetninger om levertoksicitet i disse tilfælde. Patienter, som fik samtidig behandling med lægemidler med kendt levertoksisk virkning (f.eks. leflunomid, azathioprin, sulfasalazin, retinoider), skal monitoreres omhyggeligt for tegn på stigning i levertoksiciteten.

Regelmæssigt forbrug af alkohol og administration af yderligere hepatotoksiske lægemidler øger sandsynligheden for hepatotoksiske virkninger af methotrexat.

*Theophyllin*

Methotrexat kan nedsætte clearance af theophyllin. Theophyllinniveauerne skal derfor monitoreres under samtidig behandling med methotrexat.

Overdrevent forbrug af koffein- eller theophyllinholdige drikke (kaffe, koffeinholdige drikke, sort te) bør undgås under behandling med methotrexat, da virkningen af methotrexat kan blive nedsat på grund af mulig interaktion mellem methotrexat og methylxanthiner ved adenosinreceptorer.

*Hæmatotoksiske præparater*

Administration af andre hæmatotoksiske lægemidler øger sandsynligheden for alvorlige hæmatotoksiske bivirkninger af methotrexat. Samtidig administration af metamizol og methotrexat kan øge methotrexats hæmatotoksiske virkning, især hos ældre patienter. Samtidig administration bør derfor undgås.

*Mercaptopurin*

Methotrexat øger plasmaindholdet af mercaptopurin. Kombinationen af methotrexat og mercaptopurin kan derfor nødvendiggøre en justering af dosis.

*Lægemidler med høj plasmaproteinbinding*

Methotrexat bindes især til serumalbumin. Andre stærkt bundne som salicylater, phenylbutazon, phenytoin, barbiturater, beroligende midler, oral prævention, tetracycliner, amidopyrinderivativer, sulfonamider, hypoglykæmika, diuretika, sure antiinflammatoriske midler og p‑aminobenzoesyre kan øge methotrexats toksicitet ved displacering og dermed øge biotilgængeligheden (indirekte dosisøgning).

*Furosemid*

Samtidig administration af furosemid og methotrexat kan resultere i forhøjede niveauer af methotrexat på grund af kompetitiv hæmning af tubulisekretionen.

*Vitaminer*

Vitaminpræparater, som indeholder folinsyre eller dets derivater, kan give nedsat respons på systemisk administreret methotrexat, mens tilstande, hvor der er mangel på folinsyre, kan øge risikoen for methotrexattoksicitet.

*Protonpumpehæmmere*

Data fra litteraturen indikerer, at samtidig administration af protonpumpehæmmere og methotrexat, især i høje doser, kan resultere i forhøjede og forlængede plasmaniveauer af methotrexat og/eller dets metabolit, hvilket kan føre til methotrexat-toksicitet. Samtidig administration af methotrexat og omeprazol har ført til forsinket renal elimination af methotrexat. I kombination med pantoprazol er der rapporteret ét tilfælde af hæmmet renal elimination af metabolitten 7-hydroxymethotrexat med myalgi og kulderystelser.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder/prævention hos kvinder

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

Prævention hos mænd

Det vides ikke, om methotrexat udskilles i sæd. Det er i dyreforsøg påvist, at methotrexat er genotoksisk, og derfor kan risikoen for genotoksisk indvirkning på sædceller ikke helt udelukkes. Den begrænsede kliniske evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter paternel eksponering for methotrexat i lave doser (mindre end 30 mg pr. uge). Hvad angår højere doser, er der ikke tilstrækkelige data til at estimere risikoen for misdannelser eller abort efter paternel eksponering.

Som forholdsregel anbefales seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere at anvende sikker prævention under behandlingen af den mandlige patient og i mindst tre måneder efter seponering. Mænd bør ikke donere sæd under behandling med methotrexat og i tre måneder efter seponering.

Graviditet

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

Methotrexat er et kraftigt humant teratogen, der medfører øget risiko for spontan abort, intrauterin vækstbegrænsning og medfødte misdannelser i tilfælde af eksponering under graviditet.

• Der er rapporteret om spontane aborter hos 42,5 % af de gravide kvinder, der blev behandlet med methotrexat i lave doser (mindre end 30 mg pr. uge), sammenholdt med en rapporteret forekomst på 22,5 % hos sygdomsmatchede patienter, der blev behandlet med andre lægemidler end methotrexat.

• Alvorlige fødselsdefekter sås hos 6,6 % af de levendefødte børn af kvinder, der var blevet behandlet med methotrexat i lave doser (mindre end 30 mg/uge) under graviditeten, sammenholdt med ca. 4 % af de levendefødte børn af sygdomsmatchede patienter, der var blevet behandlet med andre lægemidler end methotrexat.

De tilgængelige data for eksponering for methotrexat-doser over 30 mg/uge under graviditet er begrænsede, men der forventes en højere forekomst af spontane aborter og medfødte misdannelser, især ved de doser, der typisk anvendes ved onkologiske indikationer.

Når methotrexat blev seponeret inden undfangelsen, blev der beskrevet normale graviditeter.

Når methotrexat anvendes i en onkologisk indikation, bør lægemidlet ikke administreres under graviditet, især ikke i første trimester. I hvert enkelt tilfælde bør fordelen ved behandlingen opvejes mod risikoen for fosteret. Hvis methotrexat anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen, bør patienten advares om den mulige risiko for barnet.

Amning

Methotrexat udskilles i brystmælk i mængder, så der er risiko for barnet, også ved terapeutiske doser. Amning skal derfor afbrydes før behandling med methotrexat. (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Methotrexat påvirker spermatogenesen og oogenesen og kan medføre nedsat fertilitet. Der er rapporter om, at methotrexat hos mennesker medfører oligospermi, menstruel dysfunktion og amenorré. Disse bivirkninger synes at være reversible efter seponering af behandlingen i de fleste tilfælde. Hvad angår onkologiske indikationer, anbefales kvinder, der ønsker at blive gravide, at søge rådgivning på et genetisk rådgivningscenter, om muligt før behandlingen. Mænd bør søge rådgivning om sæddeponering, før behandlingen igangsættes, da methotrexat kan være genotoksisk ved høje doser (se pkt. 4.4).

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Da træthed og svimmelhed kan forekomme som en bivirkning, kan reaktionsevne og dømmekraft være nedsat, hvilket man bør tage højde for, hvis man f.eks. kører bil eller udfører arbejde, som kræver en høj grad af koncentration.

* 1. **Bivirkninger**

*Konventionel behandling og højdosisbehandling*

Hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkninger afhænger af den administrerede dosis, varigheden af eksponering og administrationsmåde, men der er observeret bivirkninger ved alle doser, og de kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt af behandlingen. De fleste bivirkninger er reversible, når de opdages tidligt. Når der forekommer alvorlige reaktioner, bør dosis nedsættes, eller behandlingen seponeres, og passende foranstaltninger iværksættes (se pkt. 4.9). Hvis behandling med methotrexat genoptages, bør det ske med forsigtighed efter yderligere overvejelse af, om der er behov for lægemidlet. Der er behov for øget årvågenhed med hensyn til recidiverende toksicitet.

De hyppigst indberettede bivirkninger er ulcerativ stomatitis, leukopeni, kvalme og oppustethed. Andre hyppigt indberettede bivirkninger er utilpashed, usædvanlig træthed, kulderystelser og feber, svimmelhed, nedsat modstandskraft mod infektioner. Behandling med folinsyre under højdosisbehandling kan modvirke eller dæmpe en række bivirkninger. Midlertidig seponering af behandlingen anbefales, hvis der er tegn på leukopeni.

| **Systemorganklasse**  | **Meget almindelig** (≥1/10) | **Almindelig** (≥1/100 til <1/10) | **Ikke almindelig** (≥1/1.000 til <1/100) | **Sjælden** (≥1/10.000 til <1/1.000) | **Meget sjælden** (<1/10.000) | **Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme  |  | Herpes zoster |  |   | Sepsis,Opportunis-tiske infektioner (kan i nogle tilfælde være dødelige),infektioner forårsaget af cytomegalovirus |  |
| Hjerte |  |  |  | Pericarditis,pericardie­effusion,perikardieltamponade |  |  |
| Blod og lymfesystem  |  | Leukocyto-peni, trombocyto-peni og anæmi  | Pancytopeni,Agranulocyto-se,Hæmatopoie­tisk sygdom | Megaloblas-tær anæmi | Alvorlige tilfælde af knogle­marvs­suppresion,aplastisk anæmi.Lymfadeno-pati, eosinofiliog neutropeni, lymfoproliferative sygdomme  | Blødninger, hæmatom |
| Immunsystem  |  |  | Anafylaktoide reaktioner, allergisk vasculitis |  | Immun­suppression,hypo­gamma­globulinæmi |  |
| Psykiske forstyrrelser  |  |  |  |   | Insomni,kognitiv dysfunktion | Psykose |
| Nerve-systemet |  | Hovedpine, træthed,døsighed | Vertigo,konfusion,depression,anfald, konvulsion, encefalopati | Sværtnedsat syn,humør-ændringer, parese, taleforstyrrel-ser, herunder dysartri og afasi, myelopati | Smerter, muskulær astenieller paræstesi iekstremite-ter, myasthenia, ændringer ismagssans (metallisksmag), meningisme(paralyse, opkastning),akut aseptisk meningitis |  |
| Øjne |  |  |  | Synsforstyr-relser, sløret syn  | Konjunkti-vitis,Retinopati, forbigående blindhed/-synstab, periorbitalt ødem, blefaritis, epifora, fotofobi |  |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper**)** |  |  | Enkeltstående tilfælde af lymfom, som aftog i en række tilfælde, når methotrexat-behandling blev seponeret.  |  | Tumorlysesyndrom |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Vasculitis | Hypotension, tromboemboliske hændelser (inkl. arterietrom-bose, cerebral trombose, tromboflebit, dyb venøs trombose, retinal venetrom-bose, lungeemboli) |  | Cerebralt ødem, petekkier |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Pulmonale komplika-tioner på grund af interstitiel alveolitis/-pneumonitis og relaterede dødsfald (uafhængigt af dosis og varighed af methotrexatbehandling). Typiske symptomer kan være: generel sygdom, tør, irritations-hoste, kortåndet-hed progredie-rende til hviledysp-nø, brystsmerter og feber. Hvis der er mistanke om sådanne komplikati-oner, skal methotrexatbehandlin-gen omgående seponeres, og infektioner (herunder pneumoni) skal udelukkes. | Lungefibrose | Faryngit, apnø, bronkial astma | Pneumocys-tis jirovecii pneumoni, kortåndet-hed, kronisk obstruktiv lungesyg-dom (KOL). Der er også observeret infektioner, inkl. pneumoni. Pleura­effusion | Akut lungeødem |
| Mave-tarm-kanalen | Appetitløs-hed, kvalme, opkastning, mavesmer-ter, inflamma-tion og ulcerationer i mundens og svælgets slimhinder (især de første 24-48 timer efter administra-tion af methotrex-at). Stomatitis, dyspepsi | Diarré (især de første 24-48 timer efter administra-tion af methotrexat). | Gastrointesti-nal blødning og ulcus, pancreatitis | Gingivitis, enteritis, melæna (blodig afføring), malabsorption | Hæmateme-se (blodigt opkast), toksisk megacolon | Toksisk megacolon |
| Lever og galdeveje | Stigning i leverrelaterede enzymer(ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin). |  | Udvikling af fedtlever, leverfibrose og levercirrhose (forekommer hyppigt på trods af jævnlig monitorering, normale værdier af leverenzy-mer), diabetisk metabolisme, fald i serumalbu-min. | Akut hepatitis og levertoksicitet  | Reaktive-ring af kronisk hepatitis, akut leverdege-neration. Desuden er der observeret herpes simplex, hepatitis og leverinsuf-ficiens (se også i pkt. 4.4 vedrørende leverbiopsi). | Metabolisk lidelse |
| Hud og subkutane væv |  | Eksantem, erytem, kløe | Urticaria, øget pigmentering i huden, hårtab, øgning i gigtknuder, herpes zoster, smertefulde læsioner af psoriasis-plaque, alvorlige toksiske reaktioner: vasculitis, herpetiforme udbrud i huden, Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyell's syndrom), reaktioner på fotosensitivitet. | Øgede pigmentforandringer i negle, akne, petekkier, ekkymose, erythema multiforme, kutane erytomatøse udbrud. | Furunkulo-se, teleangiek-tasi, akut paronychia. Desuden er der indberetnin-ger om nocardiosis, histoplasma og kryptokok-mykose og dissemineret herpes simplex. Allergisk vasculitis, hidradenitis | Hudeksfoliation/eksfoliativ, hudnekrose  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Osteoporose, arthralgi, myalgi | Stresfraktur |  | Osteonekrose i kæberne (sekundært til lymfoproliferative sygdomme) |
| Nyrer og urinveje |  |  | Inflammation og ulceration i urinblæren (muligvis med hæmaturi), dysuri | Nyresvigt, oliguri, anuri,azotæmi, hyperurikæ-mi, forhøjet serumkreati-nin og carbamid | Proteinuri |  |
| Det reproduktive system og mamma |  |  | Inflammation og ulceration i vagina |  | Tab af libido, impotens, oligospermi, nedsat menstrua-tion, vaginalt udflåd, infertilitet, gynækoma-sti |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrati-onsstedet |  |  | Alvorlige allergiske reaktioner progredieren-de til anafylaktisk shock |  | Feber, nedsat sårheling |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  | Diabetes mellitus |  |  |

Følgende bivirkninger er også indberettet, men hyppighed er ikke fastslået: *Pneumocystis* jirovecii -pneumoni, (inkl. reversible tilfælde), fosterdød, fosterskader, abort.

***Systemisk organtoksicitet***

*Lymfom*

Malignt lymfom, som kan gå i remission efter seponering af behandling med methotrexat, kan forekomme hos patienter på lavdosisbehandling og kræver derfor ikke nødvendigvis cytotoksikabehandling. Methotrexat bør seponeres først, og passende behandling indledes, hvis lymfomet ikke regredierer.

*Hæmatologisk*

Methotrexat kan supprimere hæmatopoiesen og forårsage anæmi, aplastisk anæmi, pancytopeni, leukopeni, neutropeni og/eller trombocytopeni. Methotrexat skal administreres med forsigtighed til patienter med maligniteter og underliggende faktorer, som påvirker hæmatopoiesen. Ved behandling af neoplastiske tilstande bør methotrexat kun gives, hvis den potentielle gavnlige virkning opvejer risikoen for myelosuppression.

*Lunger*

Lungesygdom forårsaget af methotrexat, inkl. akut eller kronisk interstitiel pneumonitis, er en potentielt farlig komplikation, som kan forekomme på alle tidspunkter under behandlingen. Denne bivirkning er indberettet ved lave doser og er ikke altid helt reversibel. Der er indberetninger om dødsfald. Tegn på pulmonal involvering eller symptomer som tør uproduktiv hoste, feber, brystsmerter, dyspnø, hypoxæmi og infiltrat på røntgen af thorax eller non-specifik pneumonitis, som forekommer i forbindelse med methotrexatbehandling, kan være tegn på potentielt alvorlige skader og nødvendiggør seponering af behandlingen og omhyggelig udredning. Lungeforandringer kan forekomme ved alle doser. Muligheden for infektion (inkl. pneumoni) skal udelukkes.

*Mave-tarm-kanal*

Hvis der forekommer opkastning, diarré eller stomatitis med deraf følgende dehydrering, skal methotrexatbehandlingen afbrydes, indtil patienten er kommet sig. Hæmoragisk enteritis og dødsfald forårsaget af intestinal perforation kan forekomme. Methotrexat skal anvendes med stor forsigtighed til patienter med ulcus pepticum eller colitis ulcerosa. Stomatitis kan forebygges eller dæmpes med mundskylning med folinsyre.

*Lever*

Methotrexat indebærer en potentiel risiko for akut hepatitis og kronisk levertoksicitet (fibrosis og cirrhosis). Kronisk toksicitet er potentielt dødelig og forekommer almindeligvis efter langvarig brug (generelt efter 2 år eller mere) og efter en samlet kumulativ dosis på mere end 1,5 g. I studier med psoriasispatienter sås levertoksicitet at være proportional med den kumulative dosis, og den blev forstærket af alkoholisme, overvægt, diabetes og alder.

Forbigående forværring af leverenzymværdier ses hyppigt efter methotrexatbehandling og nødvendiggør normalt ikke en justering af behandlingen. Eksisterende abnorme leverværdier og/eller reduktion i serumalbumin kan indicere alvorlig levertoksicitet.

Methotrexat har forårsaget reaktivering af hepatitis B-infektioner og forværring af hepatitis C-infektioner, i nogle tilfælde med dødelig udgang. Der har været nogle tilfælde af hepatitis B-reaktivering efter seponering af methotrexat. Der bør udføres kliniske undersøgelser og laboratorietest for at undersøge enhver forekomst af leversygdom hos patienter med tidligere hepatitis B- eller C-infektion. Ud fra disse undersøgelser kan behandling med methotrexat vise sig at være uegnet til visse patienter.

Ved nedsat leverfunktion kan bivirkningerne af methotrexat (især stomatitis) forværres.

*Nyrer*

Methotrexat kan give nyreskade, som kan medføre akut nyresvigt. Nyrefunktionen kan efter højdosisbehandling forringes i en sådan grad, at ekskretionen af methotrexat hæmmes, og der derfor kan forekomme systemisk methotrexattoksicitet. For at forebygge nyresvigt anbefales alkalinisering af urinen og tilstrækkeligt væskeindtag (mindst 3 l/dag). Måling af serummethotrexat og nyrefunktionen anbefales.

*Hud*

Der er indberetninger om alvorlige, og i nogle tilfælde dødelige, hudreaktioner, inkl. toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, inden for få dag efter oral, intramuskulær, intravenøs eller intratekal behandling med methotrexat i en eller flere doser. Stråledermatit og solskoldning kan forstærkes under brug af methotrexat.

*CNS*

Der er indberetninger om leukoencefalopati efter intravenøs behandling med methotrexat hos patienter, som har gennemgået kraniospinal radioterapi. Der er indberetninger om alvorlig neurotoksicitet, ofte manifesteret ved generaliserede eller fokale anfald, med en uventet øgning i hyppigheden hos børn med akut lymfoblastær leukæmi, som var i behandling med intravenøs methotrexat i moderat høje doser (1 g/m2). Symptomatiske patienter havde hyppigt leukoencefalopati og/eller mikroangiopatiske forkalkninger på røntgenundersøgelser.

Der er også indberetninger om kronisk leukoencefalopati hos patienter i behandling med høje doser methotrexat sammen med folinsyre, også uden samtidig kraniel radioterapi. Seponering af methotrexatbehandling resulterede ikke altid i, at patienten kom sig helt. Der er også indberetninger om leukoencefalopati hos patienter i behandling med methotrexattabletter.

Der er observeret et forbigående akut neurologisk syndrom hos patienter i højdosisbehandling. Dette neurologiske syndrom kan manifestere sig som abnorm adfærd, fokale sensorimotoriske symptomer, inkl. forbigående blindhed, og abnorme reflekser. Den præcise årsag er uklar.

*Intratekal behandling*

Den subakutte neurotoksicitet er sædvanligvis reversibel efter seponering af methotrexat.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig (>1/100)** |
| Nervesystemet | Hovedpine, kemisk arachnoiditis, subakut neurotoksicitet, nekrotiserende demyelinerende leukoencefalopati |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme og opkastning |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Feber |

*Kemisk arachnoiditis*, som kan forekomme nogle få timer efter intratekal administration af methotrexat, er karakteriseret ved hovedpine, rygsmerter, stivhed i nakken, opkastning, feber, meningisme og pleocytose i cerebrospinalvæsken svarende til det, der ses ved en bakteriel meningitis. Arachnoiditis forsvinder generelt inden for nogle få dage.

*Subakut neurotoksicitet,* som er almindelig efter hyppigt gentagen intratekal administration, påvirker hovedsageligt de motoriske funktioner i hjernen eller rygmarven. Paraparese/paraplegi med involvering af en eller flere spinale nerverødder, tetraplegi, cerebellar dysfunktion, kranienerveparalyse og epileptiske anfald kan forekomme.

*Nekrotiserende demyeliniserende leukoencefalopati* kan forekomme flere måneder eller år efter påbegyndelse af intratekal behandling. Tilstanden er karakteriseret ved progredierende neurologisk svækkelse med snigende indtræden, konfusion, irritabilitet og somnolens. Til sidst kan der forekomme svær demens, dysartri, ataksi, spasticitet, epileptiske anfald og koma. Tilstanden kan være dødelig. Leukoencefalopati forekommer primært hos patienter, som har fået store doser intratekalt methotrexat i kombination med kraniel radioterapi og/eller systemisk administreret methotrexat. Tegn på neurotoksicitet (meningeal inflammation, forbigående eller permanent parese, encefalopati) skal følges op efter intratekal administration af methotrexat.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Erfaring med overdosering med produktet er generelt forbundet med oral og intratekal behandling, men der er dog også indberetninger om overdosering i forbindelse med intravenøs og intramuskulær administration.

Der har ofte været indberetninger om oral overdosering, som skyldtes utilsigtet daglig indtagelse i stedet for ugentlig indtagelse. Almindeligt indberettede symptomer efter oral overdosering er de tegn og symptomer, der ses ved farmakologiske doser, især hæmatologiske og gastrointestinale reaktioner som leukopeni, trombocytopeni, anæmi, pancytopeni, neutropeni, myelosuppression, mucositis, stomatitis, oral ulceration, kvalme, opkastning, gastrointestinal ulceration, gastrointestinal blødning. I visse tilfælde er der ikke indberettet nogen symptomer. Der er indberetninger om dødsfald i forbindelse med overdosering. I disse tilfælde var der også indberetninger om tilstande involverende sepsis eller septisk shock, nyresvigt og aplastisk anæmi.

De mest almindelige symptomer på intratekal overdosering er CNS-symptomer, inkl. hovedpine, kvalme og opkastning, epileptisk anfald eller konvulsioner og akut toksisk encefalopati. I visse tilfælde er der ikke indberettet nogen symptomer. Der har været indberetninger om dødsfald efter intratekal overdosering. I disse tilfælde var der også indberetninger om cerebellar herniering i forbindelse med forhøjet intrakranielt tryk og toksisk encefalopati.

Anbefalet behandling

*Antidotbehandling:* Folinsyre bør gives parenteralt i en dosis, som mindst har samme størrelse som methotrexatdosen, og bør så vidt muligt administreres inden for 1 time. Folinsyre er indiceret til at minimere toksicitet og modvirke effekten af methotrexatoverdosis. Folinsyrebehandling bør initieres så hurtigt som muligt. Jo længere interval der er mellem administration af methotrexat og initiering af folinsyre, jo mindre virkning har folinsyren med hensyn til at supprimere den toksiske virkning. Det er nødvendigt at monitorere serummethotrexat for at kunne bestemme den optimale dosis af folinsyre, og hvor længe der skal behandles.

I tilfælde af en større overdosis kan hydrering og alkalinisering være nødvendig for at forhindre udfældning af methotrexat og/eller dets metabolitter i nyretubuli. Hverken almindelig hæmodialyse eller peritonealdialyse er vist at øge eliminationen af methotrexat. Akut intermitterende hæmodialyse med højpermeabelt dialyseapparat kan forsøges ved forgiftning med methotrexat.

Intratekal overdosering kan nødvendiggøre intensive systemiske foranstaltninger, f.eks. systemisk administration af høje doser folinsyre, alkalisk diurese, akut CSF-drænage og ventrikulær lumbal perfusion.

* 1. **Udlevering**

 A

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Folinsyreanaloger, ATC-kode: L01BA01.

Methotrexat er en folinsyreantagonist med cytostatisk virkning. Methotrexat hæmmer omdannelsen af folinsyre til tetrahydrofilsyre, da stoffet har større affinitet for enzymet dihydrofolatreduktase end det naturlige substrat folinsyre. Derfor hæmmes DNA-syntesen og dannelsen af nye celler. Methotrexat er s-fase-specifikt. Aktivt prolifererende væv som maligne celler, knoglemarv, fosterceller, epitel og bukkale og intestinale mucosa er generelt mere følsomme over for methotrexat.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter intravenøs administration nås de højeste serumkoncentrationer af methotrexat efter ca. 0,5-1 time. Der er stor interindividuel og intraindividual variation, især ved gentagne doser. Subkutan, intravenøs og intramuskulær administration udviste sammenlignelig biotilgængelighed.

Fordeling

Omkring halvdelen af det absorberede methotrexat bindes til plasmaproteiner, men bindingen er reversibel, og methotrexat diffunderer nemt ind i cellerne, hvor de højeste koncentrationer nås i lever, milt og nyrer i form af polyglutamat, som kan vedvare i nogle uger eller måneder. Methotrexat passerer også i mindre grad over i cerebrospinalvæsken.

Biotransformation

Halveringstiden er ca. 3-10 timer med lavdosisbehandling og ca. 8-15 timer med højdosisbehandling. Halveringstiden kan forlænges til 4 gange den normale længde hos patienter med ”det tredje rum” (pleural effusion, ascites). Omkring 10 % af det administrerede methotrexat metaboliseres intrahepatisk. Den vigtigste metabolit er 7-hydroxymethotrexat. Methotrexat passerer placentabarrieren hos rotter og aber.

Elimination

Eliminationen fra plasma er trefaset, og størstedelen af methotrexatet udskilles uændret i urinen inden for 24 timer. Ekskretion finder sted, hovedsageligt i uændret form, primært renalt via glomerulær filtration og aktiv sekretion i de proksimale tubuli. Ca. 5-20 % af methotrexat og 1-5 % af 7-hydroxymethotrexat elimineres via galden. Der er udtalt enterohepatisk blodgennemstrømning.

I tilfælde af nyreinsufficiens forsinkes eliminationen betydeligt. Nedsat elimination ved nyreinsufficiens er ikke kendt.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

*Kronisk toksicitet*

Undersøgelser af kronisk toksicitet hos mus, rotter og hunde viste toksiske virkninger i form af gastrointestinale læsioner, myelosuppression og levertoksicitet.

*Mutagent og karcinogent potentiale*

Langvarige studier hos rotter, mus og hamstere viste ingen evidens for tumorigent potentiale hos methotrexat. Methotrexat inducerer gen- og kromosommutationer både in vitro og in vivo. Der formodes at være en mutagen effekt hos mennesker.

*Reproduktiv toksikologi*

Der er identificeret teratogene virkninger hos fire arter (rotter, mus, kaniner, katte). Hos rhesusaber forekom der ingen misdannelser, som var sammenlignelige med misdannelser hos mennesker.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til regulering af pH)

Saltsyre (til regulering af pH)

Vand til injektionsvæsker

* 1. **Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført i pkt. 6.6.

* 1. **Opbevaringstid**

Uåbnede hætteglas - 18 måneder.

Hætteglas efter åbning: Skal anvendes umiddelbart efter åbning.

Efter fortynding: 24 timer

Den fortyndede opløsnings kemiske og fysiske stabilitet er påvist i 24 timer. Fra et mikrobielt perspektiv bør den fortyndede opløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og opbevaringsforhold under brug brugerens ansvar og vil som regel ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortynding//rekonstituering er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 ºC.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter fortynding.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

2 ml

Klart hætteglas (USP type 1), forseglet med en grå butylgummiprop og orange flip-off-hætte.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas.

20 ml og 40 ml

Klart hætteglas (USP type 1), forseglet med en grå butylgummiprop og lyslilla flip-off-hætte.

Pakningsstørrelser: 1 og 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Opløsningen skal efterses før brug. Kun en opløsning, som er klar og stort set fri for partikler bør anvendes.

Methotrexatinjektionen kan fortyndes yderligere med et passende konserveringsmiddelfrit middel som glucoseopløsning (5 %) eller natriumchloridopløsning (0,9 %).

I forbindelse med håndtering bør følgende generelle anbefalinger tages i betragtning: Produktet bør kun anvendes og administreres af uddannet personale. Blanding af opløsningen skal finde sted i særlige områder, som er indrettet til at beskytte personalet og miljøet (f.eks. sikkerhedskabiner), og der skal bæres beskyttende beklædning (inkl. handsker, øjenbeskyttelse og masker, hvis det er nødvendigt).

Gravide sundhedsmedarbejdere bør ikke håndtere og/eller administrere Methotrexat Accord.

Methotrexat bør ikke komme i kontakt med hud eller slimhinder. I tilfælde af kontaminering skal det berørte område straks skylles med rigelige mængder vand i mindst 10 minutter.

Kun til engangsbrug. Eventuel ubrugt opløsning skal kasseres. Affald skal bortskaffes omhyggeligt i egnede separate beholdere, som er tydeligt mærket med deres indhold (da patientens kropsvæsker og ekskreta også kan indeholde betydelige mængder af antineoplastiske midler, og det er foreslået, at de og materialer som sengelinned, der er kontamineret med dem, også skal behandles som farligt affald). Eventuelt ubrugt produkt eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale regler, f.eks. ved forbrænding.

Der skal foreligge tilstrækkelige procedurer til at håndtere utilsigtet spild, og personalets eksponering for antineoplastiske stoffer bør registreres og monitoreres.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 50180

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 13. juli 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 17. februar 2025