

 3. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Methotrexate "Accord", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 30580

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Methotrexate "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 2,5 mg methotrexat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 12,5 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

 Methotrexat 2,5 mg: Gule, runde, bikonvekse, ikke-filmovertrukne tabletter med 4,50 ± 0,20 mm i diameter på begge sider.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Methotrexate "Accord" tablet er indiceret til behandling af:

* Aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter.
* Svære former for psoriasis vulgaris, især af plaque-typen, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med konventionel terapi og aktiv psoriasisartrit hos voksne.
* Vedligeholdelsesbehandling ved akut lymfatisk leukæmi (ALL) hos voksne, unge og børn i alderen 3 år og derover.

**4.2 Dosering og administration**

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.

Dosering

*Ved reumatologiske og dermatologiske sygdomme*

**Vigtig advarsel om doseringen af methotrexat:**

Ved behandling af reumatologiske og dermatologiske sygdomme må Methotrexate "Accord" **kun tages én gang om ugen.**

Doseringsfejl ved anvendelse af Methotrexate "Accord" kan medføre alvorlige bivirkninger, herunder dødsfald. Læs dette punkt i produktresuméet meget omhyggeligt.

Den ordinerende læge skal sikre sig, at patienten eller dennes omsorgsperson vil være i stand til at overholde doseringsregimet med én ugentlig dosis.

Methotrexate "Accord" gives én gang om ugen.

Det skal præciseres tydeligt over for patienten, at methotrexat kun tages **én gang om ugen**.

Den ordinerende læge skal angive administrationsdagen på recepten.

Dosis og behandlingsvarighed fastlægges individuelt på grundlag af patientens kliniske tilstand og tolerance over for methotrexat. Behandling af aktiv reumatoid artritis, svær psoriasis og svær psoriasisartritis udgør en langvarig behandling.

En ugentlig dosis på 25 mg bør ikke overskrides. Doser over 20 mg om ugen kan være forbundet med betydeligt øget toksicitet, navnlig knoglemarvsdepression.

Samtidigt tilskud af folsyre 5 mg to gange ugentligt er indiceret (dog ikke på administrationsdagen).

*Dosering ved reumatoid artritis hos voksne*

Den anbefalede initialdosis er 7,5 til 15 mg methotrexat én gang om ugen. Alt efter sygdommens aktivitet hos den enkelte patient og patientens tolerance kan dosis gradvis øges med 2,5 mg om ugen.

Respons på behandlingen kan forventes efter ca. 4-8 uger.

Når det ønskede behandlingsresultat er opnået, bør dosis gradvis nedsættes til den lavest mulige effektive vedligeholdelsesdosis.

Symptomerne kan vende tilbage efter seponering af behandlingen.

*Dosering til voksne med svære former af psoriasis og voksne med psoriasisartritis*

Det anbefales at administrere en testdosis på 2,5-5 mg én uge før initiering af behandlingen for at opdage tidligt optrædende bivirkninger. Hvis relevante laboratorieprøver er normale en uge senere, kan behandling initieres. Den anbefalede initialdosis er 7,5 mg methotrexat én gang om ugen. Dosis bør øges gradvis, men bør normalt ikke overstige 25 mg methotrexat om ugen. Den sædvanlige dosis er 10-25 mg én gang om ugen. Doser på over 20 mg om ugen kan være forbundet med betydeligt øget toksicitet, navnlig knoglemarvsdepression.

Respons på behandlingen kan sædvanligvis forventes efter ca. 4-8 uger. Når det ønskede behandlingsresultat er opnået, bør dosis gradvis nedsættes til den lavest mulige effektive vedligeholdelsesdosis.

Onkologi

*Dosering ved akut lymfatisk leukæmi*

Methotrexat i lave doser anvendes til vedligeholdelsesbehandling ved akut lymfatisk leukæmi (ALL) hos børn i alderen 3 år og derover, unge og voksne med komplekse protokoller i kombination med andre cytostatika. Behandlingen bør følge de nuværende behandlingsprotokoller.

Fælles accepterede enkeltdoser ligger i området fra 20-40 mg/m² kropsoverfladeareal **én** **gang om ugen**.

Hvis methotrexat administreres i kombination med kemoterapibehandlinger, skal dosis tage hensyn til de øvrige lægemiddelkomponenters eventuelle overlappende toksicitet.

Højere doser bør gives parenteralt.

Pædiatrisk population

Methotrexat skal bruges med forsigtighed hos pædiatriske patienter. Behandlingen bør følge de aktuelle offentliggjorte behandlingsprotokoller for børn (se pkt. 4.4).

Doser er normalt baseret på patientens BSA og vedligeholdelsesbehandling er en langsigtet behandling.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Methotrexat bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4). Dosis bør justeres som følger for patienter med reumatoid arthritis, psoriasis og psoriasisartritis. Ved onkologisk indikation bør anbefalinger i offentliggjorte protokoller også være gældende:

Kreatininclearance (ml/min.) Dosis

> 60 100 %

30 – 59 50 %

< 30 Methotrexat må ikke anvendes

Nedsat leverfunktion

Methotrexat bør kun administreres med størst mulige forsigtighed, hvis overhovedet, til patienter med signifikant eksisterende eller tidligere leversygdom, især hvis sygdommen skyldes alkohol. Hvis bilirubinniveauer er > 5 mg/dl (85,5 μmol/l), er methotrexat kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Pædiatrisk population*

Anvendelse til børn under 3 år frarådes, da der ikke foreligger tilstrækkelige data om virkning og sikkerhed hos denne patientgruppe.

*Ældre*

Dosisreduktion bør overvejes hos ældre (65 år og derover) på grund af nedsat lever- og nyrefunktion samt lave folsyrereserver, som optræder med stigende alder. Derudover anbefales tæt overvågning for eventuelle tidlige symptomer på toksicitet (se pkt. 4.4, 4.5, 4.8 og 5.2).

*Patienter med patologisk væskeansamling (pleuraeffusion, ascites)*

Da methotrexats halveringstid kan være fire gange forlænget hos patienter med patologisk væskeansamling, kan dosisreduktion og undertiden seponering af methotrexat være nødvendigt (se pkt. 4.4 og 5.2). Det skal fastlægges i hvert enkelt tilfælde, hvor meget dosis skal reduceres.

Administration

Oral

Lægemidlet kan indtages sammen med eller uden føde.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Leverinsufficiens (bilirubinniveauer er > 5 mg/dl [85,5 μmol/l], se pkt. 4.2)
* Alkoholmisbrug
* Svær nyreinsufficiens (kreatininclearance mindre end 30 ml/min, se pkt. 4.2).
* Præeksisterende blodsygdom såsom knoglemarvshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anæmi
* Immundefekt
* Alvorlige akutte eller kroniske infektioner, såsom tuberkulose og hiv
* Stomatitis, sår i mundhulen og kendte aktive gastrointestinale ulcera
* Amning (se pkt. 4.6).
* Samtidig vaccination med levende vacciner.

For ikke-onkologiske indikationer endvidere

* Graviditet (se pkt. 4.6)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Den ordinerende læge skal angive administrationsdagen på recepten.

Den ordinerende læge skal sikre sig, at patienter forstår, at Methotrexate "Accord" kun skal tages én gang om ugen. Patienterne skal instrueres i vigtigheden af at overholde doseringen én gang om ugen.

Under behandlingen skal patienterne monitoreres på passende vis, så tegn på mulige toksiske virkninger og bivirkninger opdages og vurderes så hurtigt som muligt.

Methotrexat bør derfor kun administreres under supervision af læger med kendskab til og erfaring i behandling med antimetabolitter.

Særlig tæt overvågning er indiceret efter forudgående stråleterapi (navnlig af pelvis), nedsat funktion af det hæmatopoietiske system (f.eks. efter forudgående strålebehandling eller kemoterapi), påvirket almentilstand og høj alder samt hos meget unge børn. På grund af risikoen for svære eller endog dødelige toksiske reaktioner skal lægen oplyse patienterne grundigt om de mulige risici (herunder tidlige tegn og symptomer på toksicitet) og de anbefalede sikkerhedsforanstaltninger. Patienterne skal oplyses om straks at kontakte lægen, hvis de får symptomer på overdosering, og at overvågning (herunder jævnlige laboratorieprøver) er nødvendig ved symptomer på overdosering.

Doser over 20 mg (10 ml) om ugen kan være forbundet med betydeligt øget toksicitet, navnlig knoglemarvsdepression.

Ved nedsat nyrefunktion skal der udvises særlig forsigtighed på grund af den langsommere udskillelse af methotrexat, og methotrexat bør kun anvendes i lave doser (se pkt. 4.2).

Hvis methotrexat overhovedet anvendes hos patienter med signifikant leversygdom, skal det ske med stor forsigtighed, især ved alkoholforårsaget leversygdom.

Fertilitet

Der er indberetninger om, at methotrexat hos mennesker forårsager nedsat fertilitet, oligospermi, menstruationsforstyrrelser og amenoré under behandlingen og i en kort periode efter seponering, hvilket påvirker spermatogenese og oogenese i administrationsperioden - virkninger, som synes at være reversible ved seponering af behandlingen.

Teratogenicitet - Reproduktiv risiko

Methotrexat medfører embryotoksicitet, abort og føtale misdannelser hos mennesker. De mulige virkninger på reproduktion, graviditetstab og medfødte misdannelser skal derfor drøftes med kvindelige patienter i den fertile alder (se pkt. 4.6).

I ikke-onkologiske indikationer skal fraværet af graviditet bekræftes, før Methotrexate ”Accord” anvendes. Hvis fertile kvinder behandles, skal der anvendes effektiv antikonception under behandlingen og mindst seks måneder efter afsluttet behandling.

For rådgivning om prævention til mænd se punkt 4.6.

Anbefalede undersøgelser og sikkerhedsforanstaltninger

*Før behandling initieres eller genoptages efter en restitutionsperiode*

Der skal udføres komplet blodtælling med differentialtælling og trombocyttælling, monitorering af leverenzymer, bilirubin, serumalbumin og nyrefunktion samt røntgen af thorax. Tuberkulose og hepatitis B og C skal udelukkes, hvis det er klinisk indiceret.

*Under behandlingen*

Nedenstående undersøgelser skal udføres ugentligt de første to uger, derefter hver anden uge i en måned; derefter – afhængigt af leukocyttal og stabiliteten af patientens tilstand – mindst én gang om måneden de næste seks måneder, og derefter mindst hver tredje måned.

Ved dosisstigning bør hyppigere monitorering overvejes. Navnlig ældre patienter bør monitoreres for tidlige tegn på toksicitet med korte mellemrum (se pkt. 4.2).

* Undersøgelse af mund og svælg for *slimhindeforandringer*.
* *Komplet blodtælling* med differentialtælling og trombocyttælling. Methotrexat-induceret suppression af hæmatopoiesen kan opstå pludseligt og ved tilsyneladende sikre doser. Ethvert alvorligt fald i leukocyt- eller trombocyttal er indikation for øjeblikkelig behandlingsseponering og passende understøttende behandling. Patienterne skal opfordres til at fortælle lægen om alle tegn og symptomer, der tyder på infektion. Blodtal og trombocyttal skal monitoreres tæt hos patienter, der samtidig anvender hæmatotoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid).
* *Leverfunktionsprøver* – Behandlingen skal ikke påbegyndes eller skal seponeres, hvis der konstateres vedvarende eller signifikante abnormaliteter i leverfunktionstests, andre non-invasive undersøgelser af leverfibrose eller leverbiopsier.

Midlertidigt forhøjede transaminaser til to eller tre gange den øvre normalgrænse er rapporteret hos patienter med en hyppighed på 13-20 %. En vedvarende stigning i leverenzymer og/eller fald i serumalbumin kan være tegn på alvorlig hepatotoksicitet. I tilfælde af en vedvarende stigning i leverenzymer bør det overvejes at reducere dosis eller seponere behandlingen.

Histologiske forandringer, fibrose og – mere sjældent - levercirrose forudgås muligvis ikke af unormale leverfunktionstests. Der er tilfælde af cirrose, hvor transaminaserne er normale. Derfor bør non-invasive diagnostiske metoder til monitorering af levertilstand overvejes som supplement til leverfunktionstests. Leverbiopsi bør overvejes på individuel basis, idet patientens komorbiditeter, anamnese og risiciene ved biopsi tages i betragtning. Risikofaktorer for hepatotoksicitet inkluderer tidligere overforbrug af alkohol, vedvarende stigning i leverenzymer, tidligere leversygdom, arvelig leversygdom i familien, diabetes mellitus, fedme og tidligere kontakt med hepatotoksiske stoffer eller kemikalier og længerevarende methotrexatbehandling.

Der bør ikke gives andre hepatotoksiske lægemidler under behandlingen med methotrexat, medmindre det er strengt nødvendigt. Indtagelse af alkohol bør undgås (se afsnit 4.3 og 4.5). Der bør foretages nærmere monitorering af leverenzymer hos patienter, der samtidig tager andre hepatotoksiske lægemidler.

Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med insulinafhængig diabetes mellitus, da der under methotrexatbehandling i isolerede tilfælde er opstået levercirrose uden forhøjelse af transaminaser.

* *Nyrefunktionen* bør monitoreres ved nyrefunktionsprøver og urinanalyser. Hvis serumkreatinin er forhøjet, bør dosis nedsættes. Methotrexat bør ikke anvendes ved kreatininclearance under 30 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.3).

Behandling med moderat høje og høje doser methotrexat bør ikke initieres, hvis urinens pH er under 7,0. Alkalinisering af urinen skal testes ved gentagen pH-måling (mindst 6,8) i mindst 24 timer efter initiering af methotrexat.

* *Undersøgelse af luftveje* – patienten skal overvåges for symptomer på lungefunktionsforstyrrelser, og om nødvendigt skal der udføres en lungefunktionsprøve. Lungerelaterede symptomer (navnlig tør, uproduktiv hoste) eller udvikling af uspecifik pneumonitis under methotrexat-behandling kan være tegn på potentielt farlig beskadigelse og kan nødvendiggøre behandlingsafbrydelse og nøje overvågning. Ved methotrexat-induceret lungesygdom er der typisk feber, hoste, dyspnø eller hypoxæmi, skønt det kliniske billede varierer. Der skal tages røntgen af thorax for at udelukke infektion. Akut eller kronisk interstitiel pneumoni kan forekomme, ofte ledsaget af eosinofili, og dødelige tilfælde er beskrevet. Patienterne skal oplyses om risikoen for pneumoni og rådes til straks at kontakte lægen i tilfælde af vedholdende hoste eller vedholdende 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.

Ved lungesymptomer bør methotrexat seponeres og en undersøgelse (herunder røntgen af thorax) straks iværksættes for at udelukke infektion og tumorer. Ved mistanke om methotrexat-induceret lungesygdom bør kortikosteroider initieres, og behandlingen med methotrexat bør ikke genoptages.

Lungesymptomer kræver hurtig diagnosticering og seponering af methotrexat. Methotrexat-inducerede lungesygdomme såsom pneumonitis kan optræde akut og på ethvert tidspunkt under behandlingen, er ikke altid fuldstændigt reversible og er iagttaget ved alle doser (herunder lave doser på 7,5 mg (3,75 ml) pr. uge).

Under behandling med methotrexat kan der forekomme opportunistiske infektioner, herunder *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni, som også kan have dødeligt udfald. Hvis patienten udvikler lungesymptomer, skal muligheden for *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni overvejes.

Der skal udvises særlig forsigtighed ved nedsat lungefunktion.

Særlig forsigtighed er desuden påkrævet ved inaktive kroniske infektioner (f.eks. herpes zoster, tuberkulose, hepatitis B eller C), da disse infektioner muligvis kan blive aktiveret.

*Nyrefunktionsnedsættelse og patienter med risiko for nyrefunktionsnedsættelse*

Da methotrexat hovedsagelig udskilles via nyrerne, kan der ved nyreinsufficiens forventes højere koncentrationer, som kan medføre svære bivirkninger.

Hvis der er risiko for nyrefunktionsnedsættelse (f.eks. hos ældre), skal der monitoreres hyppigere. Dette gælder navnlig ved samtidig administration af lægemidler, som har indvirkning på udskillelsen af methotrexat eller forårsager nyreskade (f.eks. NSAID), eller som potentielt kan hæmme hæmatopoiesen.

Hvis der foreligger risikofaktorer såsom nyrefunktionsforstyrrelser, herunder let nedsat nyrefunktion, frarådes samtidig anvendelse af NSAID. Dehydrering kan ligeledes forstærke toksiciteten af methotrexat.

(Se monitorering af nyrefunktionen)

*Immunsystem*

På grund af sin virkning på immunsystemet kan methotrexat nedsætte responsen på vaccinationer og påvirke resultaterne af immunologiske analyser. Der bør ikke vaccineres med levende vaccine under behandlingen.

*Malignt lymfom*

Malignt lymfom kan optræde hos patienter, der får methotrexat i lav dosis; i sådanne tilfælde skal behandlingen seponeres. Hvis lymfomet ikke svinder spontant, skal cytotoksisk behandling initieres.

*Pleuraeffusion eller ascites*

Pleuraeffusion og ascites skal dræneres før initiering af behandling med methotrexat (se pkt. 4.2).

*Tilstande, der medfører dehydrering, såsom opkastning, diarré eller stomatitis*

Tilstande, der medfører dehydrering, såsom opkastning, diarré eller stomatitis, kan øge toksiciteten pga. øget koncentration af det aktive stof. I så fald skal behandlingen med methotrexat afbrydes, indtil symptomerne er forsvundet.

Det er vigtigt at klarlægge en eventuel stigning i koncentrationen af det aktive stof inden for 48 timer, da methotrexat ellers kan forårsage irreversibel toksicitet.

Diarré og ulcerativ stomatitis kan være tegn på toksiske virkninger og nødvendiggøre behandlingsseponering, da der ellers kan opstå hæmoragisk enteritis og død som følge af intestinal perforation. Hvis der optræder hæmatemese, melæna eller blod i afføringen skal behandlingen seponeres.

*Tilskud af folsyre*

Ved akut toksicitet af methotrexat kan behandling med folinsyre være nødvendig. Hos patienter med reumatoid artritis eller psoriasis kan tilskud af folsyre eller folinsyre nedsætte methotrexats toksicitet såsom gastrointestinale symptomer, stomatitis, alopeci og forhøjede leverenzymer.

Det anbefales at kontrollere patientens vitamin B12-niveau før initiering af tilskud af folsyre, navnlig hos patienter over 50 år, da indtagelse af folsyre kan maskere vitamin B12-mangel.

*Vitaminprodukter*

Vitaminpræparater og andre produkter indeholdende folsyre, folinsyre eller derivater heraf kan nedsætte virkningen af methotrexat (se pkt. 4.2 og 4.5).

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.

Stråleinduceret dermatitis og solforbrænding kan komme igen under behandling med methotrexat (*recall reaction*). Psoriasislæsioner kan forværres under UV-bestråling og samtidig behandling med methotrexat.

*Hudtoksicitet*

Der er beskrevet svære, undertiden dødelige dermatologiske reaktioner, herunder toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, efter enkeltdoser eller gentagne doser af methotrexat.

*Encefalopati/leukoencefalopati*

Da der er forekommet tilfælde af encefalopati/leukoencefalopati hos kræftpatienter, der er behandlet med methotrexat, kan dette ikke udelukkes for patienter med andre indikationer end cancer.

*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.

Tabletterne indeholder laktose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Risikoen for interaktion mellem NSAID og methotrexat bør tages i betragtning ved behandling med methotrexat i lav dosering, navnlig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hvis samtidig behandling er nødvendig, skal blodtal og nyrefunktion monitoreres. Der skal udvises forsigtighed, hvis NSAID og methotrexat administreres inden for 24 timer, da methotrexats plasmaniveau kan stige med øget toksicitet som resultat. I dyrestudier medførte administration af NSAID, herunder af salicylsyre, nedsat tubulær sekretion af methotrexat og potenserede derved dets toksiske virkninger. I kliniske forsøg, hvor NSAID og salicylsyre blev administreret som adjuverende terapi ved reumatoid artritis, sås derimod ingen stigning i bivirkninger. Sådanne lægemidler kan fortsat anvendes under behandling af reumatoid artritis med methotrexat i lav dosering, men kun under tæt klinisk monitorering.

Patienter, der under behandling med methotrexat får potentielt hepatotoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid, azathioprin, sulfasalazin eller retinoider), skal overvåges tæt for øget hepatotoksicitet. Alkoholindtagelse bør undgås under behandling med methotrexat (se pkt. 4.4). Regelmæssig alkoholindtagelse og administration af andre hepatotoksiske lægemidler øger risikoen for hepatotoksiske reaktioner på methotrexat.

Administration af andre hæmatotoksiske lægemidler øger risikoen for svære hæmatotoksiske reaktioner på methotrexat. Samtidig administration af metamizol og methotrexat kan øge methotrexats hæmatotoksiske virkning, især hos ældre patienter. Samtidig administration bør derfor undgås.

Opmærksomheden skal være rettet imod farmakokinetiske interaktioner mellem methotrexat, antikonvulsiva (nedsat serumkoncentration af methotrexat) og 5-fluoruracil (forlænget halveringstid af 5-fluoruracil).

Salicylater, phenylbutazon, diphenylhydantoin (=phenytoin), barbiturater, beroligende midler, orale antikonceptiva, tetracykliner, aminophenazon-derivater, sulfonamider, thiaziddiuretika, orale antidiabetika, doxorubicin og para-aminobenzoesyre fortrænger methotrexat fra serumalbumin og øger derved methotrexats biotilgængelighed og toksicitet (indirekte dosisstigning).

Probenecid og svage organiske syrer kan desuden nedsætte den tubulære sekretion af methotrexat og derved forårsage en indirekte dosisstigning.

Antibiotika såsom penicilliner, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin og cefalotin kan i enkelte tilfælde nedsætte methotrexats renale clearance, hvilket kan øge methotrexats serumkoncentrationen og forårsage hæmatologisk og gastrointestinal toksicitet.

Orale antibiotika, såsom tetracyclin, chloramphenicol og ikke-absorberbare bredspektrede antibiotika, kan nedsætte den intestinale absorption af methotrexat eller interferere med det enterohepatiske kredsløb ved at hæmme den intestinale flora eller undertrykke den bakterielle metabolisme.

Hvis patienten (tidligere) er blevet behandlet med lægemidler med mulige uønskede virkninger på knoglemarven (f.eks. sulfonamider, trimethoprim/sulfamethoxazol, chloramphenicol, pyrimethamin) skal risikoen for hæmatopoietiske forstyrrelser tages i betragtning.

Sideløbende behandling med lægemidler, der kan medføre folsyremangel (f.eks. sulfonamider og trimethoprim/sulfamethoxazol), kan medføre øget toksisk virkning af methotrexat. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed ved tidligere folsyremangel.

Omvendt kan virkningen af methotrexat blive nedsat ved samtidig administration af folinsyre eller vitaminpræparater med folsyre eller folsyrederivater.

Sulfasalazin kan i kombination med methotrexat forstærke virkningen af methotrexat ved at hæmme syntesen af folsyre. Dette kan øge risikoen for bivirkninger, men dette er dog kun set hos enkelte patienter i mange studier.

Cyclosporin kan potensere methotrexat-effektivitet og toksicitet. Der er risiko for usædvanlig stor immunosuppression med risiko for lymfoproliferation, når kombinationen anvendes.

Anvendelse af dinitrogenoxid forstærker methotrexats virkning på metaboliseringen af folat, hvilket kan medføre øget toksicitet i form af f.eks. svær, uforudsigelig myelosuppression, og stomatitis 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.

Samtidig administration af protonpumpehæmmere såsom omeprazol eller pantoprazol kan medføre interaktioner: Samtidig administration af methotrexat og omeprazol har medført forsinket renal udskillelse af methotrexat. I ét tilfælde, hvor methotrexat blev administreret sammen med pantoprazol, hæmmedes den renale udskillelse af metabolitten 7-hydroxymethotrexat, så der opstod myalgi og rysten.

Anvendelse af procarbazin under methotrexat-højdosisbehandling øger risikoen for nedsat nyrefunktion.

Indtagelse af store mængder caffein- eller theophyllinholdige drikkevarer (kaffe, drikkevarer tilsat koffein, sort te) bør undgås under behandling med methotrexat, da methotrexats virkning kan nedsættes på grund af en mulig interaktion mellem methotrexat og methylxanthiner på adenosinreceptorerne.

Kombinationsbehandling med methotrexat og leflunomid kan øge risikoen for pancytopeni.

Specielt i tilfælde af ortopædkirurgi skal der udvises forsigtighed ved kombinationsbehandling med methotrexat og immunmodulerende lægemidler på grund af den høje infektionsrisiko.

Colestyramin kan øge den ikke-renale udskillelse af methotrexat ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb.

Ved kombination med andre cytostatiske lægemidler skal muligheden for forsinket clearance af methotrexat tages i betragtning.

Strålebehandling under brug af methotrexat kan øge risikoen for bløddels- og knoglenekrose.

Methotrexat kan nedsætte theophyllins clearance. Ved samtidig behandling med methotrexat skal serum-theophyllin derfor monitoreres.

Samtidig administration af mercaptopurin og methotrexat kan øge mercaptopurins biotilgængelighed, muligvis på grund af mercaptopurins hæmmede metabolisering.

På grund af methotrexats mulige virkninger på immunsystemet kan det være årsag til falske vaccinations- og prøveresultater (immunologiske procedurer til vurdering af immunreaktionen). Under behandling med methotrexat bør vaccination med levende vacciner undgås (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/Antikonception til kvinder

Kvinder må ikke blive gravide under behandling med methotrexat; effektiv antikonception skal anvendes under behandling med methotrexat og i mindst 6 måneder efter behandlingen er afsluttet (se pkt. 4.4). Inden behandlingen påbegyndes, skal fertile kvinder oplyses om risikoen for misdannelser forbundet med methotrexat, og enhver eksisterende graviditet skal udelukkes med sikkerhed ved at træffe passende foranstaltninger, f.eks. en graviditetstest. Under behandling bør graviditetstests gentages som klinisk påkrævet (fx efter et hvilket som helst præventionssvigt). Kvindelige patienter med reproduktivt potentiale skal rådgives om graviditetsforebyggelse og planlægning.

Antikonception til mænd

Det vides ikke, om methotrexat er til stede i sæd. Methotrexat har vist sig at være genotoksisk i dyreforsøg, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes. Begrænset klinisk viden indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter paternel fostereksponering for methotrexat med lav dosis (mindre end 30 mg/uge). Ved højere doser er der utilstrækkelige data til at estimere risikoen for misdannelser eller abort efter paternel fostereksponering.

Som forebyggende foranstaltning anbefales seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere at anvende pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 3 måneder efter ophør af methotrexat. Mænd bør ikke donere sæd under behandlingen eller i 3 måneder efter seponering af methotrexat.

Graviditet

Ved ikke-onkologiske indikationer er methotrexat kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Hvis der opstår graviditet under behandling med methotrexat og i op til seks måneder derefter, skal der gives lægelig rådgivning vedrørende risikoen for skadelige virkninger på barnet i forbindelse med behandling, og der skal foretages ultralydsundersøgelser for at bekræfte normal fosterudvikling. Methotrexat har udvist reproduktionstoksicitet i dyrestudier, navnlig i første trimester (se pkt. 5.3). Methotrexat er påvist at være teratogent hos mennesker og er beskrevet at have medført fosterdød, spontanaborter og/eller medfødte misdannelser (fx kraniofacale, kardiovaskulære, centralnervesystem og ekstremitetsrelaterede).

Methotrexat er et stærkt humant teratogen med en øget risiko for spontane aborter, intrauterin vækstrestriktion og medfødte misdannelser i tilfælde af eksponering under graviditet.

* Der er indberetninger om spontane aborter hos 42,5 % af gravide kvinder udsat for methotrexatbehandling med lav dosis (mindre end 30 mg/uge) sammenlignet med en indberettet andel på 22,5 % hos patienter med sygdomsrelateret behandling, der blev behandlet med andre lægemidler end methotrexat.
* Der forekom større fødselsdefekter hos 6,6 % af levende fødsler hos kvinder udsat for methotrexat med lav dosis (mindre end 30 mg/uge) under graviditeten sammenlignet med ca. 4 % af levende fødsler hos patienter med sygdomsrelateret behandling, der blev behandlet med andre lægemidler end methotrexat.

Der foreligger utilstrækkelige data for methotrexateksponering under graviditet højere end 30 mg/uge, men der forventes højere antal spontane aborter og medfødte misdannelser, især ved doser, der almindeligvis anvendes i onkologiske indikationer

Der er beskrevet normale graviditeter, når methotrexat blev seponeret inden konception.

Ved onkologiske indikationer bør methotrexat ikke administreres ved graviditet, specielt ikke i første trimester. Fordelene ved behandling skal i hvert enkelt tilfælde opvejes mod den mulige risiko for fostret. Hvis lægemidlet anvendes under graviditet, eller hvis der opstår graviditet under behandlingen med methotrexat, skal patienten oplyses om den mulige risiko for fostret.

Amning

Da methotrexat går over i human mælk og kan være toksisk for det ammede barn, er det kontraindiceret i ammeperioden (se pkt. 4.3). Hvis anvendelse i ammeperioden er nødvendig, skal amning ophøre før behandlingsstart.

Fertilitet

Methotrexat påvirker spermatogenese og oogenese og kan nedsætte fertiliteten. Hos mennesker er methotrexat indberettet som årsag til oligospermi, menstruationsdysfunktion og amenoré. Disse virkninger synes at være reversible efter seponering af behandlingen i de fleste tilfælde. I onkologiske indikationer anbefales kvinder, der planlægger graviditet, om muligt at søge rådgivning på et genetisk rådgivningscenter før behandlingsstart. Mænd bør søge rådgivning om muligheden for sæddeponering, før behandling initieres, da methotrexat kan være genotoksisk i højere doser (se pkt. 4.4).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Methotrexat påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da det kan forårsage CNS-symptomer som træthed, svimmelhed eller døsighed under behandlingen.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Generelt anses bivirkningernes hyppighed og sværhedsgrad for at være dosisrelaterede.

Ved antineoplastisk behandling er myelosuppression og mucositis de fremherskende dosisbegrænsende toksiske virkninger af methotrexat. Sværhedsgraden af disse reaktioner afhænger af dosis, administrationsmåde og behandlingsvarighed. Mucositis indtræder sædvanligvis 3-7 dage efter behandlingsstart, leukopeni og trombocytopeni følger få dage senere. Myelosuppression og mucositis er sædvanligvis reversible inden for 14-28 dage hos patienter med normale eliminationsmekanismer.

Methotrexats alvorligste bivirkninger er knoglemarvssuppression, pulmonal toksicitet, hepatotoksicitet, renal toksicitet, neurotoksicitet, tromboemboliske hændelser, anafylaktisk chok og Stevens-Johnsons syndrom.

De hyppigste (meget almindelige) bivirkninger er gastrointestinale lidelser (f.eks. stomatitis, dyspepsi, abdominalsmerter, kvalme, appetitløshed) og unormale leverfunktionsprøver (f.eks. forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT), bilirubin og alkalisk fosfatase). Andre hyppige (almindelige) bivirkninger er leukopeni, anæmi, trombocytopeni, hovedpine, træthed, døsighed, pneumoni, interstitiel alveolitis/pneumonitis ofte ledsaget af eosinofili, sår i munden, diarré, eksantem, erytem og pruritus.

Bivirkningernes hyppighed og sværhedsgrad afhænger af dosering og doseringshyppighed. Svære bivirkninger kan dog også forekomme ved lave doser, hvorfor det er absolut nødvendigt, at den behandlende læge overvåger patienten tæt (se pkt. 4.4).

De fleste bivirkninger er reversible, hvis de opdages tidligt. Ved sådanne bivirkninger bør dosis nedsættes eller behandlingen seponeres, og der bør træffes passende modforanstaltninger (se pkt. 4.9). Eventuel genoptagelse af behandlingen bør kun ske med særlig forsigtighed, efter nøje overvejelse af behandlingsbehovet og med skærpet overvågning for, om bivirkningen vender tilbage.

Bivirkningernes hyppighed klassificeres som følger: 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).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

|  | *Meget almindelig* | *Almindelig* | *Ikke almindelig* | *Sjælden* | *Meget sjælden* | *Ikke kendt* |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Benigne, maligne og uspecifice­rede tumorer (inkl. cyster og polypper) |  |  | Lymfom1 |  |  |  |
| Blod- og lymfesystem |  | Leukopeni Trombocytopeni Anæmi  | Pancytopeni, agranulocytose, hæmatopoietis­ke forstyrrelser  | Megaloblastisk anæmi  | Knoglemarvs­depression (svære forløb) Aplastisk anæmi, lymfoprolifera­tiv sygdom2, Eosinofili Neutropeni Lymfadenopati  | Hæmoragi  |
| Nerve­systemet |  | Hovedpine Træthed Døsighed  | Kramper Vertigo Konfusion  | Hemiparese Parese  | Cerebralt ødem Akut aseptisk meningitis med meningisme (parese, opkastning) Letargi Transitorisk let kognitiv dysfunktion Psykoser Afasi Smerter Muskulær asteni Paræstesi/hypoæstesi Smags­ændringer (metalsmag) Irritation Dysartri Usædvanlige fornemmelser i kraniet Tinnitus  | Encefalopati Leukoencefalo­pati  |
| Øjne  |  |  |  | Svære synsforstyr­relser  | Retinopati Konjunktivitis  |  |
| Hjerte  |  |  |  | Perikarditis Perikardie-effusion Perikardial tamponade  |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  |  | Tromboembo­liske reaktioner (herunder arteriel og cerebral trombose, tromboflebitis, dyb venetrombose i underekstre­mitet, retinal venetrombose, lungeemboli) Hypotension  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediasti-num |  | Interstitiel alveolitis/pneumoni (kan være dødelig)  | Lungefibrose  | Respirations­paralyse Astmalignende bronkiale reaktioner såsom hoste, dyspnø og patologiske ændringer i lungefunktionsprøver Faryngitis  | *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni og andre lunge­infektioner Kronisk obstruktiv lungesygdom Pleuraeffusion  | Pulmonal alveolær blødning3  |
| Mave-tarmkanalen3 | Appetitløs­hed, kvalme, opkastning, abdominal­smerter, inflam­mation og ulcera­­­tion af slimhinden i mund og svælg Stomatitis, dyspepsi  | Diarré  | Gastrointestinal ulceration og blødning  | Pankreatitis Enteritis Malabsorption Melæna Gingivitis  | Toksisk megacolon Hæmatemese  |  |
| Lever og galdeveje | Forhøjede leverenzymer (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin)  |  | Hepatisk steatose, fibrose og cirrose Nedsat serumalbumin  | Akut hepatitis og hepatotoksicitet  | Akut leverdegenera­tion, leversvigt Reaktivering af kronisk hepatitis  | Hepatitis og leversvigt4  |
| Hud og subkutane væv |  | Erytem, eksantem Pruritus  | Svære toksicitetsmanifestationer: Vaskulitis, herpeslignende huderuptioner, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) Øget antal reumatiske noduli Smertefulde erosioner af psoriatisk plaque Øget hudpigmente­ring Hårtab Inadækvat sårheling Urticaria Reaktioner på fotosensitivitet | Øgede pigmentforan­dringer i neglene, onykolyse Acne Petekkier Blå mærker Erythema multiforme, kutane erytematøse eruptioner Psoriatiske læsioner kan forværres ved samtidig UV-terapi Stråledermatitis og solforbrænding kan vende tilbage (*recall*)  | Akut paronykie, furunkulose Telangiektasi Hidradenitis  | Hudeksfoliering/eksfoliativ dermatitis  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Osteoporose Artralgi Myalgi  | Stressfraktur  |  | Osteonekrose af kæbe (sekundær til lymfoprolifera­tive lidelser)  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Nefropati Inflammation og ulceration i urinblæren (eventuelt med hæmaturi), dysuri  | Nyresvigt Oliguri Anuri Azotæmi  | Proteinuri  |  |
| Det reproduk-tive system og mammae |  |  | Vaginal inflammation og ulceration  | Oligospermi, menstruations­forstyrrelser  | Infertilitet Nedsat libido Impotens Vaginalt udflåd, gynækomasti  |  |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Infektioner | Opportunistiske infektioner (undertiden dødelige)  | Herpes zoster | Sepsis *Cytomegalo­virus*-inducerede infektioner  | Nocardiose *Histoplasma* og kryptokok­mykose Dissemineret herpes simplex  |
| Immun­systemet |  |  | Allergiske reaktioner Anafylaktisk chok Feber Kulderystelser  |  | Immunsuppression, allergisk vaskulitis (et symptom på svær toksicitet) Hypogammaglobulinæmi  |  |
| Det endokrine system |  |  |  | Diabetes mellitus |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  |  | Depression  | Humørsvingninger  | Søvnløshed  |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Diabetes mellitus  |  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  |  |  |  |  | Feber  | Ødem |

1 kan være reversibelt - se pkt. 4.4

2 lymfom/lymfoproliferative sygdomme: Der er rapporteret om individuelle tilfælde af lymfom og andre lymfoproliferative sygdomme, som fortog sig i en række tilfælde, når behandling med methotrexat var blevet afbrudt.

3 er indberettet ved anvendelse af methotrexat i reumatologiske og relaterede indikationer

4 se bemærkningerne om leverbiopsi i pkt. 4.4

*Pædiatrisk population*

Hos børn og unge forventes bivirkningerne at være af samme hyppighed, art og sværhedsgrad som hos voksne.

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)

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering

Symptomerne efter oral overdosering berører overvejende det hæmatopoietiske og gastrointestinale system.

Symptomerne omfatter leukocytopeni, trombocytopeni, anæmi, pancytopeni, neutropeni, myelosuppression, mucositis, stomatitis, oral ulceration, kvalme, opkastning, gastrointestinal ulceration og blødning.

Der er beskrevet tilfælde af overdosering, undertiden med dødelig udgang, ved fejlagtig daglig indtagelse (i stedet for ugentlig) af methotrexat oralt. I sådanne tilfælde er de oftest beskrevne symptomer hæmatologiske og gastrointestinale reaktioner.

Der er indberetninger om dødsfald som følge af sepsis, septisk chok, nyresvigt og aplastisk anæmi.

Behandling af overdosering

Calciumfolinat er den specifikke antidot til neutralisering af methotrexats toksiske virkninger. I tilfælde af accidentel overdosering gives inden for 1 time mindst samme dosis calciumfolinat intravenøst eller intramuskulært som den administrerede dosis methotrexat, og dosering fortsættes, indtil serumkoncentrationen af methotrexat er under 10-7 mol/l.

Ved en massiv overdosis kan hydrering og alkalinisering af urinen være nødvendig for at forhindre udfældning af methotrexat og/eller dets metabolitter i nyretubuli. Hverken hæmodialyse eller peritonealdialyse er påvist at fremme udskillelsen af methotrexat. Der er beskrevet effektiv clearance af methotrexat med akut intermitterende hæmodialyse med et highflux-dialyseapparat.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre immunosuppresiva, ATC-kode: L 04 AX 03.

Virkningsmekanisme

Methotrexat er en folsyreantagonist, der som en antimetabolit tilhører klassen af cytotoksiske lægemiddelstoffer. Det virker gennem kompetitiv hæmning af enzymet dihydrofolatreduktase og hæmmer derved DNA-syntesen.

Det har endnu ikke været muligt at klarlægge, om methotrexats virkning ved psoriasis, psoriasisartritis og kronisk polyartritis skyldes enten en antiinflammatorisk eller en immunsuppressiv virkning, eller i hvor høj grad en methotrexat-induceret stigning i den ekstracellulære adenosinkoncentration i inflammerede områder bidrager til denne virkning.

Stærkt prolifererende væv såsom maligne celler, knoglemarv, føtale celler, hudens epitel og slimhinder er generelt mere følsomme for denne virkning af methotrexat. Celleproliferation er sædvanligvis mere udtalt i maligne tumorer end i normalt væv, hvorfor methotrexat kan have vedholdende virkning på malign vækst uden at medføre irreversible skader på normalt væv.

Ved psoriasis er celleproliferation i epitel markant øget i forhold til normal hud. Denne forskel i hastigheden i celleproliferation er udgangspunktet for anvendelse af methotrexat ved særligt svær generaliseret behandlingsrefraktær psoriasis og psoriasisartritis.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration absorberes methotrexat fra mave-tarm-kanalen. Ved administration af lave doser (7,5 mg/m2 til 80 mg/m2 legemsoverflade) er methotrexats biotilgængelighed i gennemsnit ca. 70 %, dog med betydelige inter- og intra-individuelle forskelle (25-100 %). Maksimal serumkoncentration nås inden for 1-2 timer.

Data fra et randomiseret forsøg hos patienter med juvenil reumatoid artritis (i alderen 2,8 til 15,1 år) indikerede, at methotrexats orale biotilgængelighed er højere ved fastende tilstand. Det dosisnormaliserede areal under methotrexats plasmakoncentration-tid-kurve (AUC) for børn med JIA steg med alderen og var mindre end hos voksne. Det dosisnormaliserede AUC af metabolitten 7-hydroxymethotrexat var ikke aldersafhængigt.

Fordeling

Methotrexat er ca. 50 % bundet til serumproteiner. Efter fordeling findes det primært i lever, nyrer og milt som polyglutamater, der kan tilbageholdes i uger eller måneder.

Den gennemsnitlige terminale halveringstid er 6-7 timer, dog med betydelig variation (3-17 timer). Halveringstiden kan være op til firedoblet hos patienter med et tredje fordelingsrum (pleura-effusion, ascites).

Biotransformation

Ca. 10 % af den administrerede methotrexatdosis metaboliseres i leveren. Hovedmetabolitten er 7-hydroxymethotrexat.

Elimination

Eliminationen sker overvejende uomdannet gennem nyrerne ved glomerulær filtration og aktiv sekretion i de proksimale tubuli.

Ca. 5-20 % af methotrexat og 1-5 % af 7-hydroxymethotrexat udskilles i galden. Der er udtalt enterohepatisk cirkulation.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er eliminationen markant forlænget. På nuværende tidspunkt vides det ikke, om eliminationen er påvirket hos patienter med nedsat leverfunktion.

Methotrexat krydser placentabarrieren hos rotter og aber.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Kronisk toksicitet

I studier hos i mus, rotter og hunde for kronisk toksicitet sås toksiske virkninger i form af gastrointestinale læsioner, myelosuppression og hepatotoksicitet.

Mutagent og karcinogent potentiale

Langtidsforsøg hos rotter, mus og hamstere viste ikke tegn på, at methotrexat har tumorigent potentiale. Methotrexat inducerer gen- og kromosommutationer *in vitro* og *in vivo*. Der er mistanke om en mutagen virkning hos mennesker.

Reproduktionstoksikologi

Der er set teratogene virkninger hos fire arter (rotter, mus, kaniner og katte). Hos rhesusaber forekom ikke misdannelser, som er sammenlignelige med dem, der ses hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vandfrit calciumhydrogenphosphat

Lactosemonohydrat

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Mikrokrystallinsk cellulose

Talcum

Magnesiumstearat (E470b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

 24 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

 Blisterpakninger: Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger:

Ravfarvet PVC-folie og aluminiumsblisterfolie.

Pakningsstørrelser:

10, 12, 15, 20, 24, 25, 28, 30, 50 eller 100 tabletter.

PVC/Alu-perforeret enhedsdosisblister.

Pakningsstørrelser:

10×1, 12×1, 15×1, 20×1, 24×1, 25×1, 28×1, 30×1, 50×1 og 100×1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

Der skal anvendes korrekte procedurer for sikker håndtering af cytotoksiske midler. Der skal anvendes engangshandsker ved håndtering af methotrexat-tabletter. Gravide kvinder skal undgå at håndtere methotrexat-tabletter, hvis det er muligt.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 58811

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 6. juni 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 3. februar 2025