

 20. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Methotrexate "Afortas", tabletter**

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

33691

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Methotrexate "Afortas"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 2,5 mg methotrexat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 40 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Runde, gule tabletter med en diameter på 6 mm, der er flade på begge sider med runde kanter. Tabletterne har en delekærv på den ene side og er glatte på den anden side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Methotrexate "Afortas" anvendes ved følgende indikationer:

*Reumatologiske og dermatologiske sygdomme*

* Aktiv reumatoid artrit hos voksne patienter.
* Polyartikulære former af aktiv, svær juvenil idiopatisk artrit (JIA) hos unge og børn i alderen 3 år og derover, som har haft utilstrækkeligt respons på behandling med non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID’er).
* Svær, behandlingsrefraktær, invaliderende psoriasis, som ikke responderer tilstrækkeligt på andre behandlingsformer, såsom lysbehandling, behandling med psoralen og ultraviolet A-stråler (PUVA) og retinoider, samt svær psoriasisartrit hos voksne patienter.

*Onkologi*

* Vedligeholdelsesbehandling af 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 methotrexatbehandling.

Dosering

*Reumatologiske og dermatologiske sygdomme*

|  |
| --- |
| **Vigtig advarsel vedrørende doseringen af Methotrexate "Afortas" (methotrexat):**Ved behandling af reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit og psoriasis må Methotrexate "Afortas" (methotrexat) **kun bruges én gang ugentligt.**Doseringsfejl under brug af Methotrexate "Afortas" (methotrexat) kan resultere i alvorlige bivirkninger, herunder dødsfald. Læs dette punkt i produktresuméet meget omhyggeligt. |

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

Den ordinerende læge skal angive den ugedag, hvor lægemidlet skal tages, på recepten.

Dosis og behandlingsvarighed bestemmes individuelt på baggrund af patientens kliniske billede og tolerabilitet over for methotrexat. Behandlingen af aktiv reumatoid artrit, svær JIA, svær psoriasis og svær psoriasisartrit udgør en langvarig behandling.

Den ugentlige dosis bør ikke overstige 25 mg. Doser over 20 mg/uge kan være forbundet med en betydelig stigning i toksicitet, især knoglemarvsdepression.

Samtidigt tilskud af 5 mg folinsyre to gange om ugen (dog ikke på administrationsdagen) er indiceret i tillæg.

**Dosering**

*Dosering hos voksne patienter med reumatoid artrit*

Den anbefalede startdosis er 7,5 mg methotrexat én gang om ugen.

Afhængigt af den enkelte patients sygdomsaktivitet og tolerabilitet kan dosis øges gradvist med 2,5 mg om ugen.

Der kan forventes respons på behandlingen efter cirka 4-8 uger.

Når det ønskede behandlingsresultat er opnået, skal dosen reduceres gradvist til den lavest mulige effektive vedligeholdelsesdosis.

Symptomerne kan vende tilbage efter seponering af behandlingen.

*Dosering hos børn og unge med polyartikulære former for juvenil idiopatisk artrit*

Patienter med JIA skal altid henvises til en reumatologisk afdeling, der er specialiseret i behandling af børn/unge.

Den anbefalede dosis er 10-15 mg/m² legemsoverfladeareal (BSA)/uge. I behandlingsrefraktære tilfælde kan den ugentlige dosis øges til 20 mg/m² BSA/uge.

Hvis dosis øges, skal monitoreringshyppigheden dog øges.

*Dosering hos voksne med svære former for psoriasis og voksne patienter med psoriasisartrit*

Det anbefales at administrere en testdosis på 2,5-5 mg én uge før opstart af behandlingen med henblik på tidlig detektion af bivirkninger. Hvis laboratorieprøverne er normale en uge derefter, kan behandlingen opstartes. Den anbefalede startdosis er 7,5 mg methotrexat én gang om ugen. Dosis bør øges gradvist, men den ugentlige dosis bør generelt ikke overstige 25 mg methotrexat. Den sædvanlige dosis er 10 mg-25 mg én gang om ugen. Doser over 20 mg om ugen kan være forbundet med en betydelig stigning i toksicitet, især knoglemarvssuppression.

Der kan generelt forventes respons på behandlingen efter cirka 4-8 uger. Når det ønskede behandlingsresultat er opnået, skal dosen reduceres gradvist til den lavest mulige effektive vedligeholdelsesdosis.

*Onkologi*

*Dosering ved akut lymfatisk leukæmi*

Lavdosis-methotrexat anvendes til vedligeholdelsesbehandling af ALL hos børn i alderen 3 år og derover, unge og voksne i henhold til komplekse protokoller i kombination med andre cytostatiske lægemidler. Behandlingen skal følge de aktuelle behandlingsprotokoller.

Almindeligt accepterede enkeltdoser ligger i området 20-40 mg/m² legemsoverfladeareal.

Hvis methotrexat administreres i kombination med kemoterapiregimer, skal der ved doseringen tages højde for eventuel overlappende toksicitet af de andre lægemidler.

Højere doser kan gives parenteralt.

*Pædiatrisk population*

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

Doserne er som regel baseret på patientens BSA, og vedligeholdelsesbehandling udgør en langvarig behandling.

*Særlige populationer*

*Nedsat nyrefunktion*

Methotrexat skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Dosen skal justeres som følger hos patienter med reumatoid artrit, juvenil artrit, psoriasis og psoriasisartrit. Ved den onkologiske indikation skal anbefalingerne i de offentliggjorte protokoller også følges.

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatininclearance****(ml/min)** | **% af dosis, der skal administreres** |
| > 60 | 100 |
| 30-59 | 50 |
| < 30 | Methotrexate "Afortas" må ikke administreres. |

*Nedsat leverfunktion*

Methotrexat må kun administreres med den største forsigtighed, hvis overhovedet, hos patienter med signifikant aktuel eller tidligere leversygdom, især hvis sygdommen skyldes alkohol. Hvis bilirubinniveauet er > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), er methotrexat kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Pædiatrisk population*

Brug hos børn under 3 år er frarådet som følge af utilstrækkelige data om virkning og sikkerhed i denne patientgruppe.

*Ældre*

Det bør overvejes at reducere dosis hos ældre patienter (65 år og derover) som følge af forekomsten af nedsat lever- og nyrefunktion og lave folinsyrereserver hos ældre. Derudover anbefales det at monitorere patienterne tæt for potentielle tidlige tegn 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 længere hos patienter med patologisk væskeansamling, kan det være nødvendigt at reducere dosis og i visse tilfælde endog at seponere methotrexat (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisreduktionens størrelse skal fastlægges i hvert enkelt tilfælde.

Administration

Lægemidlet kan tages sammen med eller uden mad.

I tilfælde af manglende virkning ved oral administration skal der skiftes til parenteral administration. Dette kan gøres ved at administrere methotrexat intramuskulært eller subkutant, hvilket anbefales hos patienter, der udviser utilstrækkelig absorption af den orale form af methotrexat, eller som ikke tåler oral administration.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Nedsat leverfunktion (bilirubinniveauet er > 5 mg/dl [85,5 µmol/l], se pkt. 4.2).
* Alkoholmisbrug.
* Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml/min, se pkt. 4.2).
* Præeksisterende blodsygdom, såsom knoglemarvshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anæmi.
* Immundefekt.
* Svær, akut eller kronisk infektion, såsom tuberkulose og hiv.
* Stomatitis, sår i mundhulen og påviste aktive mavesår.
* Amning (se pkt. 4.6).
* Samtidig vaccination med levende vacciner.

*Yderligere kontraindikation ved ikke-onkologiske indikationer*

* Graviditet (se pkt. 4.6)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter med reumatologiske eller dermatologiske sygdomme skal informeres klart og tydeligt om, at behandlingen kun skal tages én gang om ugen og ikke hver dag. Ukorrekt brug af methotrexat kan resultere i svære og sågar dødelige bivirkninger. Sundhedspersoner og patienter skal have tydelige instrukser.

Den ordinerende læge skal angive den ugedag, hvor lægemidlet skal tages, på recepten.

Den ordinerende læge skal sikre sig, at patienten forstår, at Methotrexate "Afortas" (methotrexat) kun skal tages én gang om ugen.

Patienterne skal informeres om vigtigheden af kun at tage lægemidlet én gang om ugen.

Patienterne skal monitoreres på passende vis under behandlingen, således at eventuelle toksiske virkninger eller bivirkninger kan påvises og vurderes hurtigst muligt.

Derfor bør methotrexat kun administreres af eller under opsyn af læger, der har den nødvendige viden og erfaring med behandling med antimetabolitter.

Særligt tæt monitorering af patienten er indiceret efter strålebehandling (især af bækken), ved nedsat funktion af det hæmatopoietiske system (f.eks. efter tidligere strålebehandling eller kemoterapi), svækket almentilstand og fremskreden alder og hos meget unge børn.

På grund af muligheden for svære eller sågar dødelige toksiske reaktioner skal den behandlende læge informere patienten grundigt om risiciene (herunder tidlige tegn og symptomer på toksicitet) og de anbefalede sikkerhedsforanstaltninger. Patienterne skal informeres om, at de straks skal kontakte lægen, hvis der opstår symptomer på overdosering, og at symptomerne på overdosering skal monitoreres (herunder regelmæssige laboratorieprøver).

Doser over 20 mg/uge kan være forbundet med en betydelig stigning i toksicitet,

især knoglemarvsdepression.

Eftersom methotrexat udskilles langsommere hos patienter med nedsat nyrefunktion, skal sådanne patienter behandles med særlig forsigtighed, og kun med lave methotrexatdoser (se pkt. 4.2).

Methotrexat må kun anvendes med stor forsigtighed, hvis overhovedet, hos patienter med signifikant leversygdom, især hvis sygdommen er/var alkoholrelateret.

Fertilitet

Der er rapporteret om methotrexat-forårsaget nedsat fertilitet, oligospermi, menstruationsforstyrrelser og amenorré hos mennesker under behandlingen og i en kort periode efter seponering af behandlingen, med påvirkning af spermatogenesen og oogenesen i administrationsperioden - virkningerne er tilsyneladende reversible efter seponering af behandlingen.

Teratogenicitet – Reproduktionsrisiko

Methotrexat forårsager embryotoksicitet, abort og føtale misdannelser hos mennesker. Derfor skal de mulige virkninger på reproduktionen, graviditetstab og medfødte misdannelser drøftes med kvindelige patienter i den fertile alder (se pkt. 4.6).

Ved ikke-onkologiske indikationer skal graviditet udelukkes før brug af Methotrexate "Afortas". Hvis kvinder i den fertile alder bliver behandlet, skal de anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst seks måneder derefter.

Se rådene vedrørende mandlig kontraception i pkt. 4.6.

Anbefalede undersøgelser og sikkerhedsforanstaltninger

*Før påbegyndelse af behandlingen eller genoptagelse af behandlingen efter en restitutionsperiode*

Komplet blodtælling med differentialtælling og trombocytter, leverenzymer, bilirubin, serumalbumin, thoraxrøntgen og nyrefunktionstest. Hvis klinisk indiceret skal tuberkulose og hepatitis B og C udelukkes.

*Under behandlingen*

Testene skal udføres ugentligt i de første to uger og derefter hver anden uge i en måned. Herefter skal de udføres afhængigt af patientens leukocyttal og stabilitet, dog mindst en gang om måneden i de næste seks måneder og derefter mindst hver tredje måned.

Det bør overvejes at øge monitoreringshyppigheden, når dosis øges. Særligt ældre patienter skal monitoreres med korte intervaller for tidlige tegn på toksicitet (se pkt. 4.2).

* Undersøgelse af mund og svælg for *slimhindeforandringer*.
* *Komplet blodtælling* med differentialtælling og trombocytter. Methotrexat-induceret undertrykkelse af hæmatopoiesen kan opstå pludseligt og med tilsyneladende sikre doser Ethvert alvorligt fald i leukocyt- eller trombocyttal kræver øjeblikkelig seponering af behandlingen og passende understøttende behandling. Patienterne skal opfordres til at informere lægen om alle tegn og symptomer, der tyder på infektion. Hos patienter, der samtidig tager hæmatotoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid), skal blodtal og trombocytter monitoreres tæt.
* *Leverfunktionstest*

I tilfælde af persisterende eller signifikante abnormiteter i leverfunktionstest, andre ikke-invasive undersøgelser for leverfibrose eller leverbiopsier bør behandlingen ikke påbegyndes eller fortsættes.

Der er rapporteret om midlertidige stigninger i transaminaser til to eller tre gange den øvre normalgrænse hos patienter med en hyppighed på 13-20 %. Vedvarende stigning i leverenzymer og/eller fald i serumalbumin kan være tegn på svær hepatotoksicitet. I tilfælde af en persisterende stigning i leverenzymer skal det overvejes at reducere dosen eller at seponere behandlingen.

Histologiske forandringer, fibrose og i sjældnere tilfælde levercirrose er ikke nødvendigvis forudgået af abnorme leverfunktionstest. I nogle cirrosetilfælde er der normale transaminaser Derfor bør det overvejes at anvende non-invasive diagnostiske metoder til monitorering af leverens tilstand i tillæg til leverfunktionstest. Leverbiopsi bør overvejes i det enkelte tilfælde under hensyntagen til patientens komorbiditeter, anamnese og risici i relation til biopsi. Risikofaktorerne for hepatotoksicitet omfatter tidligere stort alkoholforbrug, persisterende stigning i leverenzymer, leversygdom i anamnesen, arvelige leversygdomme i familieanamnesen, diabetes mellitus, adipositas og tidligere kontakt med hepatotoksiske lægemidler eller kemikalier og længerevarende methotrexatbehandling.

Der bør ikke gives yderligere hepatotoksiske lægemidler under behandlingen med methotrexat, medmindre det er absolut nødvendigt. Indtagelse af alkohol bør undgås (se pkt. 4.3 og 4.5). Der skal gennemføres tættere monitorering af leverenzymer hos patienter, der samtidig tager andre hepatotoksiske lægemidler.

Der skal udvises ekstra forsigtighed hos patienter med insulinafhængig diabetes mellitus, eftersom der i enkeltstående tilfælde er udviklet levercirrose uden transaminasestigninger under behandling med methotrexat.

* *Nyrefunktionen* skal monitoreres ved hjælp af nyrefunktionstest og urinprøver. Dosis skal reduceres i tilfælde af forhøjet serumkreatininniveau. Hvis kreatininclearance er under 30 ml/min, må der ikke gives behandling med methotrexat (se pkt. 4.2 og 4.3).

Der bør ikke iværksættes behandling med moderat høje og høje doser methotrexat, hvis pH-værdien i urin er under 7,0. Alkalinisering af urinen skal testes ved hjælp af gentagen pH-monitorering (værdi over eller lig med 6,8) i minimum de første 24 timer efter opstart af methotrexat.

* *Undersøgelse af luftveje* - Patienterne skal monitoreres for symptomer på lungefunktionsforstyrrelser, og om nødvendigt skal der gennemføres lungefunktionstest. Lungerelaterede symptomer (især tør, ikke-produktiv hoste) eller ikke-specifik pneumonitis, som indtræder under behandlingen med methotrexat, kan være tegn på potentielt farlig skade og kræve seponering af behandlingen og nøje monitorering. Selvom den kliniske præsentation varierer, lider patienter med methotrexat-induceret lungesygdom typisk af feber, hoste, dyspnø eller hypoksæmi. Der skal tages et røntgenbillede af thorax for at udelukke infektion. Akut eller kronisk interstitiel pneumoni, ofte i forbindelse med blodeosinofili, kan forekomme, og der er rapporteret om dødsfald. Patienterne skal informeres om risiciene for pneumoni og rådes til at kontakte deres læge med det samme, hvis de udvikler persisterende hoste eller persisterende dyspnø.

Der er desuden rapporteret om pulmonal alveolær blødning i forbindelse med brug af methotrexat ved reumatologiske og tilknyttede indikationer. Denne hændelse kan også være forbundet med vaskulitis og andre komorbiditeter. Øjeblikkelige undersøgelser bør overvejes ved mistanke om pulmonal alveolær blødning med henblik på en bekræftelse af diagnosen.

Methotrexat skal seponeres hos patienter med lungesymptomer, og der skal straks gennemføres en undersøgelse (inklusive thoraxrøntgen) for at udelukke infektion og tumorer. Ved mistanke om methotrexat-induceret lungesygdom skal der iværksættes behandling med kortikosteroider, og behandlingen med methotrexat må ikke genoptages.

Lungesymptomer kræver hurtig diagnosticering og seponering af methotrexat­behandlingen. Methotrexat-induceret lungesygdom, såsom pneumonitis, kan forekomme akut og på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, er ikke altid fuldstændigt reversibelt, og er allerede set med alle doser (herunder lave doser på 7,5 mg/uge).

Opportunistiske infektioner kan forekomme under behandling med methotrexat, herunder Pneumocystis jiroveci-pneumoni, som også kan have dødelig udgang. Hvis en patient udvikler lungesymptomer, skal muligheden for Pneumocystis jiroveci-pneumoni tages i betragtning.

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med nedsat lungefunktion.

Der skal også udvises særlig forsigtighed ved tilstedeværelse af inaktiv kronisk infektion (f.eks. herpes zoster, tuberkulose, hepatitis B eller C), da der er mulighed for, at disse infektioner bliver aktiveret.

*Nedsat nyrefunktion og patienter med risiko for nedsat nyrefunktion*

Eftersom methotrexat primært elimineres via nyrerne, forventes der øgede koncentrationer ved nedsat nyrefunktion, hvilket kan resultere i svære bivirkninger.

Hvis der er mulighed for nedsat nyrefunktion (f.eks. hos ældre personer), skal monitorering ske med kortere intervaller. Dette gælder især ved samtidig administration af lægemidler, der påvirker eliminationen af methotrexat, eller som forårsager nyreskade (f.eks. NSAID’er), eller som potentielt kan medføre nedsat hæmatopoiese.

Administration sammen med NSAID’er er frarådet ved tilstedeværelse af risikofaktorer såsom nyrefunktionsforstyrrelser, herunder let nedsat nyrefunktion. Dehydrering kan også forstærke methotrexats toksicitet.

(Se monitorering af nyrefunktionen)

*Immunsystemet*

Methotrexat kan nedsætte responset på vaccinationer og påvirke resultatet af immunologiske test som følge af dets virkning på immunsystemet. Der bør ikke gives samtidig vaccination med levende vacciner.

*Maligne lymfomer*

Maligne lymfomer kan forekomme hos patienter, der får lavdosis-methotrexat. I sådanne tilfælde skal behandlingen seponeres. Hvis lymfomerne ikke svinder spontant, skal der iværksættes cytotoksisk behandling.

*Pleuraeffusion eller ascites*

Pleuraeffusion og ascites skal drænes inden iværksættelse af methotrexatbehandling (se pkt. 4.2).

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

Tilstande, der forårsager dehydrering, såsom opkastning, diarré eller stomatitis, kan øge toksiciteten som følge af øget niveau af aktivt stof. I sådanne tilfælde skal behandlingen med methotrexat seponeres, indtil symptomerne er forsvundet.

Det er vigtigt, at enhver stigning i niveauet af aktivt stof bliver klarlagt inden for 48 timers behandling, da der ellers kan opstå irreversibel methotrexattoksicitet.

Diarré og ulcerøs stomatitis kan være tegn på toksiske virkninger og kræver seponering af behandlingen, da der ellers kan opstå hæmoragisk enteritis og død som følge af intestinal perforation.

Efter tilfælde af hæmatemese, sortfarvet afføring eller blod i afføringen skal behandlingen seponeres.

*Folinsyretilskud*

Hvis der opstår akut methotrexattoksicitet, kan patienten have behov for behandling med folinsyre. Hos patienter med reumatoid artrit eller psoriasis kan folinsyre eller folinsyretilskud reducere methotrexattoksiciteten, såsom gastrointestinale symptomer, stomatitis, alopeci og forhøjede leverenzymer.

Det anbefales at kontrollere niveauet af vitamin B12 inden opstart af folinsyretilskud, især hos voksne patienter over 50 år, eftersom indtagelse af folinsyre kan maskere mangel på vitamin B12.

*Vitaminpræparater*

Vitaminpræparater eller andre produkter, der indeholder folinsyre, folsyre eller derivater deraf kan øge 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.

*Dermatitis og solskoldning*

Stråleinduceret dermatitis og solskoldning kan vende tilbage under behandling med methotrexat (recall-reaktioner). Psoriasislæsioner kan forværres under UV-stråling og samtidig administration af methotrexat.

*Hudtoksicitet*

Der er rapporteret om svære, undertiden fatale, dermatologiske reaktioner, herunder toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, efter enkelte eller gentagne doser af methotrexat.

*Encefalopati/leukoencefalopati*

Eftersom der er set tilfælde af encefalopati/leukoencefalopati hos cancerpatienter i behandling med methotrexat, kan det ikke udelukkes for patienter med andre indikationer end cancer.

*Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)*

Der er rapporteret om tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter, der fik methotrexat, primært i kombination med andre immunundertrykkende lægemidler. PML kan medføre død og skal tages i betragtning ved differentialdiagnosti­ceringen hos immunsupprimerede patienter med nye eller forværrede neurologiske symptomer.

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

Risikoen for interaktion mellem NSAID’er og methotrexat skal tages i betragtning hos patienter, der får en lav dosis methotrexat, især i tilfælde af nedsat nyrefunktion. Hvis samtidig behandling er påkrævet, skal blodtal og nyrefunktion monitoreres. Der skal udvises forsigtighed, hvis NSAID’er og methotrexat administreres med mindre end 24 timers mellemrum, eftersom plasmaniveauet af methotrexat i så fald kan stige, hvilket kan forårsage forøget toksicitet. Dyreforsøg har vist, at administration af NSAID’er, herunder salicylsyre, medførte reduceret tubulær udskillelse af methotrexat med en deraf følgende forstærkning af de toksiske virkninger. I kliniske studier, hvor NSAID’er og salicylsyre blev administreret samtidigt hos patienter med reumatoid artrit, blev der imidlertid ikke set øgede bivirkninger. Behandling af reumatoid artrit med sådanne lægemidler kan fortsættes under behandling med lavdosis-methotrexat, men kun under tæt lægelig overvågning.

Patienter, der tager potentielt hepatotoksiske lægemidler under behandlingen med methotrexat (f.eks. leflunomid, azathioprin, sulfasalazin eller retinoider), skal monitoreres tæt for øget hepatotoksicitet. Indtagelse af alkohol bør undgås under behandling med methotrexat (se pkt. 4.4). Regelmæssig indtagelse af alkohol og administration af yderligere hepatotoksiske lægemidler øger sandsynligheden for hepatotoksiske bivirkninger af methotrexat.

Administration af yderligere hæmatotoksiske lægemidler (f.eks. metamizol) øger sandsynligheden for svære hæmatotoksiske bivirkninger af methotrexat.

Der skal tages højde for farmakokinetiske interaktioner mellem methotrexat, antikonvulsiva (reduceret serumniveau af methotrexat) og 5-fluoruracil (forlænget halveringstid for 5-fluoruracil).

Salicylater, phenylbutazon, diphenylhydantoin (= phenytoin), barbiturater, beroligende midler, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivater, sulfonamider, thiaziddiuretika, orale hypoglykæmika, doxorubicin og p-aminobenzoesyre fortrænger methotrexat fra serumalbuminbindingen og øger dermed biotilgængeligheden og toksiciteten (indirekte dosisøgning).

Probenecid og svage organiske syrer kan også reducere den tubulære udskillelse af methotrexat og dermed også medføre en indirekte dosisøgning.

Antibiotika såsom penicilliner, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin og cefalotin kan i enkeltstående tilfælde reducere den renale clearance af methotrexat, hvorved serumkoncentrationen af methotrexat kan stige, ledsaget af hæmatologisk og gastrointestinal toksicitet.

Orale antibiotika såsom tetracykliner, chloramphenicol og ikke-absorberbare bredspektrede antibiotika kan reducere den intestinale absorption af methotrexat eller interferere med den enterohepatiske cirkulation ved at hæmme tarmfloraen eller undertrykke bakteriemetabolismen.

I tilfælde af (tidligere) behandling med lægemidler, der kan have bivirkninger på knoglemarven (f.eks. sulfonamider, trimethoprim/sulfamethoxazol, chloramphenicol, pyrimethamin), skal muligheden for hæmatopoietiske forstyrrelser tages i betragtning.

Samtidig behandling med lægemidler, der kan forårsage folinsyremangel (f.eks. sulfonamider, trimethoprim/sulfamethoxazol), kan medføre øget methotrexattoksicitet. Derfor skal der udvises særlig forsigtighed hos patienter med præeksisterende folinsyremangel.

Omvendt kan samtidig administration af lægemidler, der indeholder folinsyre, eller vitaminpræparater, der indeholder folinsyre eller derivater, nedsætte methotrexats virkning.

Samtidig brug af methotrexat og sulfasalazin kan forstærke methotrexats virkning, eftersom sulfasalazin hæmmer folinsyresyntesen. Dette kan medføre en øget risiko for bivirkninger, men i adskillige studier blev dette kun set hos enkelte patienter.

Ciclosporin kan forstærke methotrexats virkning og toksicitet. Der er en risiko for markant immunsuppression med risiko for lymfoproliferation ved samtidig brug.

Brug af dinitrogenoxid forstærker methotrexats virkning på folatmetabolismen, hvilket medfører øget toksicitet, såsom svær og uforudsigelig myelosuppression og stomatitis, og i tilfælde af intratekal administration kan der ses forøget svær og uforudsigelig neurotoksicitet. Selvom denne virkning kan reduceres ved at administrere calciumfolinat, bør samtidig brug 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 elimination af methotrexat. I ét tilfælde, hvor methotrexat blev kombineret med pantoprazol, blev den renale elimination af metabolitten 7-hydroxymethotrexat hæmmet, og der opstod myalgi og kulderystelser.

Brug af procarbazin under behandling med højdosis-methotrexat øger risikoen for nedsat nyrefunktion.

Det bør undgås at indtage store mængder koffein- eller theophyllinholdige drikke (kaffe, koffeindrikke, sort te) under behandlingen med methotrexat, eftersom virkningen af methotrexat kan blive reduceret som følge af den mulige interaktion mellem methotrexat og methylxanthiner ved adenosinreceptorerne.

Kombinationsbehandling med methotrexat og leflunomid kan øge risikoen for pancytopeni.

Særligt i tilfælde af ortopædisk kirurgi, hvor risikoen for infektion er høj, skal kombinationsbehandling med methotrexat og immunmodulerende lægemidler anvendes med forsigtighed.

Cholestyramin kan øge den ikke-renale elimination af methotrexat, da det interfererer med den enterohepatiske cirkulation.

Muligheden for forsinket clearance af methotrexat skal tages i betragtning ved kombination med andre cytostatiske lægemidler.

Strålebehandling under behandling med methotrexat kan øge risikoen for bløddels- eller knoglenekrose.

Methotrexat kan reducere clearance af theophyllin. Derfor skal serumniveauet af theophyllin monitoreres under samtidig behandling med methotrexat.

Samtidig administration af mercaptopurin og methotrexat kan øge biotilgængeligheden af mercaptopurin, muligvis som følge af hæmmet metabolisme af mercaptopurin.

Set i lyset af de mulige virkninger på immunsystemet kan methotrexat medføre falske vaccine- og testresultater (immunologiske procedurer til vurdering af immunreaktionen). Samtidig vaccination med levende vacciner skal undgås under behandlingen med methotrexat (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder må ikke blive gravide under behandlingen med methotrexat, og der skal anvendes sikker kontraception under behandlingen med methotrexat og i mindst 6 måneder derefter (se pkt. 4.4). Inden iværksættelse af behandlingen skal kvinder i den fertile alder informeres om risikoen for misdannelser i forbindelse med methotrexat, og graviditet skal udelukkes med sikkerhed ved hjælp af passende foranstaltninger, f.eks. en graviditetstest. Under behandlingen skal graviditetstest gentages efter klinisk behov (f.eks. efter en afbrydelse af kontraceptionen). Kvindelige patienter i den fertile alder skal rådgives om svangerskabsforebyggelse og -planlægning.

Kontraception hos mænd

Det er ukendt, om methotrexat udskilles i sæd. Methotrexat har vist sig at være genotoksisk i dyreforsøg, så en risiko for genotoksiske virkninger på sædceller kan ikke udelukkes helt. Begrænset klinisk evidens tyder ikke på en øget risiko for misdannelser eller abort efter paternel eksponering for lavdosis-methotrexat (under 30 mg/uge). Hvad angår højere doser, er der utilstrækkelige data til at estimere risikoen for misdannelser og abort efter paternel eksponering.

Af forsigtighedshensyn anbefales det, at seksuelt aktive mandlige patienter og deres kvindelige partnere anvender pålidelig kontraception under den mandlige patients behandling og i mindst 3 måneder efter ophør af methotrexat. Mænd må ikke donere sæd under behandlingen og i 3 uge efter seponering af methotrexat.

Graviditet

Methotrexat er kontraindiceret under graviditet ved ikke-onkologiske indikationer (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen med methotrexat eller inden for seks måneder derefter, skal der gives lægelig rådgivning om risikoen for skadelige virkninger på barnet i forbindelse med behandlingen, og der skal gennemføres ultralydsundersøgelser for at bekræfte normal fosterudvikling. I dyreforsøg har methotrexat udvist reproduktionstoksicitet, især i første trimester (se pkt. 5.3). Det er påvist, at methotrexat er teratogent hos mennesker. Der er indberettet fosterdød, abort og/eller medfødte misdannelser (f.eks. af kraniofacial, kardiovaskulær, CNS- og ekstremitets­relateret karakter).

Methotrexat er et stærkt teratogent stof hos mennesker, der øger risikoen for spontane aborter, intrauterin væksthæmning og medfødte misdannelser i tilfælde af eksponering under graviditeten.

Der er rapporteret om spontane aborter hos 42,5 % af de gravide kvinder, der blev eksponeret for lavdosis-methotrexat (under 30 mg/uge), sammenlignet med en indberettet hyppighed på 22,5 % hos sygdomsmatchede patienter, der blev behandlet med andre lægemidler end methotrexat.

Væsentlige medfødte misdannelser forekom hos 6,6 % af levendefødte børn født af kvinder, der var blevet eksponeret for lavdosis-methotrexat (under 30 mg/uge) under graviditeten, sammenlignet med cirka 4 % af levendefødte børn født af sygdomsmatchede kvinder, der var blevet behandlet med andre lægemidler end methotrexat.

Der foreligger utilstrækkelige data vedrørende eksponering for methotrexatdoser over 30 mg/uge under graviditet, men der forventes en højere hyppighed af spontane aborter og medfødte misdannelser, især ved de doser, der almindeligvis anvendes ved onkologiske indikationer.

Der er rapporteret om normale graviditeter, når methotrexat blev seponeret inden undfangelsen.

I forbindelse med brug ved onkologiske indikationer bør methotrexat ikke administreres under graviditet, især i første graviditetstrimester. Fordelen ved behandling skal opvejes mod den potentielle risiko for fosteret i hvert enkelt tilfælde. Hvis lægemidlet anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen med methotrexat, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Behandling er kontraindiceret i ammeperioden, eftersom methotrexat går over i modermælken og kan forårsage toksicitet hos ammede børn (se pkt. 4.3). Hvis det bliver nødvendigt at anvende lægemidlet i ammeperioden, skal amningen stoppes inden behandlingen.

Fertilitet

Methotrexat påvirker spermatogenesen og oogenesen og kan nedsætte fertiliteten. Hos mennesker er der rapporteret om methotrexat-forårsaget oligospermi, menstruations­forstyrrelser og amenorré. Disse virkninger er tilsyneladende reversible efter seponering af behandlingen i de fleste tilfælde. Ved onkologiske indikationer rådes kvinder, der planlægger at blive gravide, til at konsultere et genetisk rådgivningscenter, om muligt inden behandlingen, og mænd bør søge rådgivning om mulighederne for sæddeponering før opstart af behandlingen, eftersom methotrexat kan være genotoksisk ved høje 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, eftersom der kan forekomme CNS-forstyrrelser, såsom træthed, svimmelhedsanfald eller døsighed, under behandlingen.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkninger vurderes generelt at være dosisrelateret.

Ved antineoplastisk behandling er myelosuppression og mucositis de mest dominerende dosisbegrænsende toksiske virkninger af methotrexat. Sværhedsgraden af disse reaktioner afhænger af dosen, administrationsmetoden og behandlingsvarigheden. Mucositis indtræder som regel inden for 3 til 7 dage efter administration af methotrexat, mens leukopeni og trombocytopeni kommer nogle få dage senere. Hos patienter med upåvirkede eliminationsmekanismer er myelosuppression og mucositis som regel reversibel inden for 14 til 28 dage.

De mest alvorlige bivirkninger ved methotrexat omfatter knoglemarvssuppression, lungetoksicitet, hepatotoksicitet, nyretoksicitet, neurotoksicitet, tromboemboliske hændelser, anafylaktisk shock og Stevens-Johnsons syndrom.

De hyppigst observerede (meget almindelige) bivirkninger ved methotrexat omfatter gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. stomatitis, dyspepsi, mavesmerter, kvalme, manglende appetit) og abnorme levertal (f.eks. forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), bilirubin, basisk fosfatase). Andre hyppige (almindelige) bivirkninger er leukopeni, anæmi, trombocytopeni, hovedpine, træthed, døsighed, pneumoni, interstitiel alveolitis/pneumonitis, ofte forbundet med eosinofili, mundsår, diarré, eksantem, erythem og pruritus.

Forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger afhænger af dosisniveauet og administrationshyppigheden. Da svære bivirkninger imidlertid kan forekomme selv ved lave doser, er det meget vigtigt, at den behandlende læge monitorerer patienterne tæt (se pkt. 4.4).

De fleste bivirkninger er reversible, hvis de opdages tidligt. Hvis sådanne bivirkninger forekommer, skal dosis enten reduceres, eller behandlingen skal seponeres, og der skal tages passende modforholdsregler (se pkt. 4.9). Behandlingen med methotrexat må kun genoptages med særlig forsigtighed, efter nøje overvejelse af behovet for behandling og med øget opmærksomhed på potentielt tilbagevendende toksicitet.

Bivirkningstabel

Hyppighederne i denne tabel er defineret i overensstemmelse med MedDRA-konventionen:

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 enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget alminde­lig** | **Almin­delig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Infek­tioner | Opportunistiske infektioner (undertiden fatale) | Herpes zoster | Sepsis, cytomegalovirus-inducerede infektioner. | Nocardiose, histoplasmose og kryptokok­kose, dissemineret herpes simplex |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |  |  | Lymfom1 |  |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Leukocytopeni, trombocytopeni, anæmi | Pancytopeni, agranulocytose, hæmatopoietiske forstyrrelser | Megaloblastisk anæmi | Knogle­marvs­depression (svære forløb), apla­stisk anæmi, lymfopro­life­rativ syg­dom2, eosi­nofili, neu­tropeni, lym­fadenopati | Blødninger |
| **Immunsyste­met** |  |  | Allergiske reakti­oner, anafylak­tisk shock, feber, kuldegysninger |  | Immunsup­pres­sion, allergisk vaskulitis (svært toksisk symp­tom), hypogam­mag­lobulinæmi |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Diabetes mellitus |  |  |  |
| **Psykiske for­styrrelser** |  |  | Depression | Humørsvingninger  | Insomni |  |
| **Nervesystemet** |  | Hoved­pine, træthed, dø­sighed  | Krampeanfald, vertigo, konfusion  | Hemiparese, parese | Hjerneødem, akut aseptisk meningitis med mening­isme (para­lyse, opkast­ning), letargi,forbigående kognitiv dys­funktion, psy­kose, afasi, smerter, mu­skelsvaghed, paræstesi /hypæstesi, smagsændrin­ger (metallisk smag), irrita­tion, dysartri, usædvanlige kraniefor­nemmelser, tinnitus | Encefalopa­ti/leukoencefalo­pati |
| **Øjne** |  |  |  | Svære synsforstyr­relser  | Retinopati, conjunctivitis |  |
| **Hjerte** |  |  |  | Pericarditis, perikar­dieeffusion, perikar­dietamponade |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  |  | Tromboemboliske reaktioner (herunder arteriel og cerebral trombose, trombo­flebitis, dyb vene­trombose i benet, re­tinal venetrombose, lungeemboli), hypo­tension |  |  |
| **Luftveje, tho­rax og medi­astinum** |  | Interstitiel al­veoli­tis/pneu­moni (kan være fatal) | Lungefibrose  | Respiratorisk para­lyse, astmalignende reaktioner såsom ho­ste, dyspnø og pato­logiske forandringer i lungefunktionsun­dersøgelser, faryn­gitis | Pneumocy­stis ji­roveci-pneumoni og andre lungeinfek­tioner, kronisk obstruktiv lungesyg­dom, ple­uraeffu­sion | Pulmonal alveolær blødning3 |
| **Mave-tarm-ka­nalen** | Mang­lende ap­petit, kvalme, opkast­ning, ma­ve­smerter, betæn­delse og sårdan­nelse i munden og hal­sens slimhin­der, sto­matitis, dyspepsi | Diarré | Sårdannelse og blødning i mave-tarm-kanalen | Pancreatitis, enteri­tis, malabsorption, melæna, gingivitis | Toksisk me­gacolon, hæ­matemese |  |
| **Lever og galde­veje** | Forhø­jede le­vertal (ALAT [GPT], ASAT [GOT],basisk fos­fatase og biliru­bin) |  | Hepatisk steatose, fibrose og cirrose, nedsat serumalbu­min | Akut hepatitis og hepatotoksicitet | Akut lever­skade, lever­svigt, reakti­vering af kronisk he­patitis  | Hepatitis og lever­svigt4 |
| **Hud og subku­tane væv** |  | Erytem, ek­santem, pru­ritus,  | Svære toksiske manifestationer: vasculitis, herpes­lignende hud­udslæt, Stevens-Johnsons syn­drom, toksisk epi­dermal nekrolyse (Lyells syndrom), øgede gigtknuder, smertefulde erosi­oner i form af psoriasis-plaque, lysfølsomhedsre­aktioner, øget hudpig­mentering, hårtab, ned­sat sårheling, urticaria | Negleforandringer med øget pigmen­tering, onykolyse, acne, petekkier, blå mærker, erythema multiforme, eryte­matøse hududbrud, psoriasislæsioner kan forværres ved samtidig UV-be­handling, radioder­matitis og sol­skoldning kan ud­løses som “recall-reaktioner” | Akut pa­ronyki, furun­kulose, telan­giektasi, hidrosadenitis | Hudeksfoliati­on/eksfoliativ dermatitis |
| **Knogler, led, muskler og binde­væv** |  |  | Osteoporose, artralgi, myalgi | Stressfraktur |  | Osteonekrose i kæben (sekun­dært til lymfo­proliferative forstyrrelser) |
| **Nyrer og urin­veje\*** |  |  | Nefropati, in­flammation og sårdannelse i urinblæren (mu­ligvis med hæ­maturi), dysuri | Nyresvigt, oliguri, anuri, azotæmi | Proteinuri |  |
| **Det reproduktive system og mam­mae** |  |  | Vaginal inflam­mation og sår­dannelse | Oligospermi, menstru­ationsfor­styrrelser | Infertilitet, tab af libido, im­potens, vagi­nalt udflåd, gynækomasti  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsste­det** |  |  |  |  | Feber | Ødem |

1 kan være reversibelt - se 4.4.

2 Lymfom/lymfoproliferative forstyrrelser: Der er indberettet enkeltstående tilfælde af lymfom og andre lymfoproliferative forstyrrelser, som forsvandt i en del af tilfældene, når behandlingen med methotrexat blev seponeret.

3 er indberettet ved brug af methotrexat ved reumatologiske og tilknyttede indikationer.

4 se bemærkningerne om leverbiopsi i pkt. 4.4.

*Pædiatrisk population*

*Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger forventes at være den samme hos børn og unge 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 påvirker primært det hæmatopoietiske og det gastrointestinale system.

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

Der er rapporteret om tilfælde af overdosering, nogle gange med dødelig udgang, som følge af fejlagtig daglig indtagelse i stedet for ugentlig indtagelse af oral methotrexat. Almindeligt indberettede symptomer i disse tilfælde var hæmatologiske og gastrointestinale reaktioner.

Der er rapporteret om dødsfald som følge af sepsis, septisk shock, nyresvigt og aplastisk anæmi.

Terapeutisk behandling af overdosering

Calciumfolinat er den specifikke antidot til neutralisering af methotrexats toksiske bivirkninger. I tilfælde af utilsigtet overdosering skal der indgives en intravenøs eller intramuskulær dosis calciumfolinat, der svarer til eller er højere end den pågældende overdosis af methotrexat, inden for 1 time. Denne dosering fortsættes, indtil serumniveauet af methotrexat er 10-7 mol/l.

I tilfælde af massiv overdosering kan hydrering og alkalinisering af urinen være nødvendig for at forhindre udfældning af methotrexat og/eller dets metabolitter i nyretubuli. Der er ingen dokumentation for, at hverken hæmodialyse eller peritonealdialyse forbedrer eliminationen af methotrexat. Der er rapporter om opnåelse af effektiv clearance af methotrexat med akut intermitterende hæmodialyse ved brug af et high-flux-dialyseapparat.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, immunsuppressiva, andre immunsuppressiva, ATC-kode: L04AX03.

Antimetabolitter, folinsyre og analoger. ATC-kode: L01BA01.

*Virkningsmekanisme*

Methotrexat er en folinsyreantagonist, som i sin egenskab af at være en antimetabolit tilhører klassen af cytotoksiske aktive stoffer. Det virker ved kompetitiv hæmning af enzymet dihydrofolatreduktase og hæmmer dermed DNA-syntesen.

Det har endnu ikke været muligt at klarlægge, hvorvidt methotrexats virkning til behandling af psoriasis, psoriasisartrit og kronisk polyartrit enten skyldes en antiinflammatorisk eller immunsuppressiv virkning, eller i hvilket omfang en methotrexat-induceret stigning i den ekstracellulære adenosinkoncentration på steder med inflammation bidrager til denne virkning.

Højt prolifererende væv, såsom maligne celler, knoglemarv, fosterceller, hudepitel og slimhinder, er generelt mere følsomt over for denne virkning af methotrexat. Celleproliferationen er som regel højere i maligne tumorer end i normalt væv, og methotrexat kan derfor udøve en vedvarende virkning på malign vækst uden at forårsage irreversibel skade på normalt væv.

Ved psoriasis er celleproliferationen i epitelet markant øget sammenlignet med normal hud. Forskellen i celleproliferationshastigheden er udgangspunktet for brug af methotrexat ved særligt svær, generaliseret, behandlingsresistent psoriasis og psoriasisartrit.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration absorberes methotrexat i mave-tarm-kanalen. Ved administration af lave doser (7,5 mg/m² til 80 mg/m² legemsoverfladeareal) er methotrexats gennemsnitlige biotilgængelighed cirka 70 %, men der kan være betydelige inter- og intraindividuelle variationer (25-100 %).

Den maksimale serumkoncentration opnås i løbet af 1-2 timer. Absorptionen mættes ved doser over 30 mg/m2.

Fordeling

Methotrexat har en serumproteinbindingsgrad på cirka 50 %. Efter fordelingen samles det primært i leveren, nyrerne og milten i form af polyglutamater, der kan forblive der i uger eller måneder.

Den gennemsnitlige terminale halveringstid er 6-7 timer, men varierer betydeligt (3-17 timer). Halveringstiden kan være op til fire gange længere hos patienter med et tredje fordelingskompartment (pleuraeffusion, ascites).

Biotransformation

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

Elimination

Udskillelsen sker primært i uomdannet form via glomerulær filtration og aktiv sekretion i de proksimale tubuli via nyrerne.

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

Eliminationen er markant forsinket hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat elimination hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke dokumenteret for nuværende.

Methotrexat krydser placentabarrieren hos rotter og aber.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Kronisk toksicitet

I kroniske toksicitetsstudier hos mus, rotter og hunde blev der set toksiske virkninger i form af gastrointestinale læsioner, myelosuppression og hepatotoksicitet.

Mutagent og karcinogent potentiale

I langtidsstudier hos rotter, mus og hamstere blev der ikke set tegn på, at methotrexat har tumorigent potentiale. Methotrexat forårsager gen- og kromosommutationer in vitro og in vivo.

Der er en formodet mutagen virkning hos mennesker.

Reproduktionstoksicitet

Der er set teratogene virkninger hos fire arter (rotter, mus, kaniner, katte). Hos rhesusaber blev der ikke set de samme misdannelser som hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydroxid (E524)

Lactosemonohydrat

Majsstivelse, pregelatineret

Magnesiumstearat (E572)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

24 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning af alu/PVC/PVDC: 30 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Sikker håndtering

Personer, der håndterer methotrexat, skal vaske hænder før og efter administration af en dosis. For at reducere eksponeringsrisikoen skal forældre og omsorgspersoner bruge engangshandsker i forbindelse med håndtering af methotrexat.

Kontakt med hud og slimhinder skal undgås. Hvis methotrexat kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skal der omgående vaskes grundigt med vand og sæbe.

Kvinder, der er gravide, planlægger at blive gravide eller ammer, bør ikke håndtere methotrexat.

Forældre, omsorgspersoner og patienter skal rådes til at opbevare methotrexat utilgængeligt for børn, helst i et aflåst skab.

Utilsigtet indtagelse kan medføre død hos børn.

De sædvanlige forsigtighedsregler vedrørende håndtering af cytostatika skal overholdes.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70604

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-