

 12. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Methotrexate ”Orion”, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

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

 29193

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Methotrexate ”Orion”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 25 mg methotrexat.

1 fyldt injektionssprøjte med 0,3 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 7,5 mg methotrexat.

1 fyldt injektionssprøjte med 0,4 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 10 mg methotrexat.

1 fyldt injektionssprøjte med 0,6 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 15 mg methotrexat.

1 fyldt injektionssprøjte med 0,8 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 20 mg methotrexat.

1 fyldt injektionssprøjte med 1,0 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 25 mg methotrexat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Lægemidlet indeholder maksimalt 5,21 mg natrium pr. ml (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

Lægemidlet er en klar, gullig injektionsvæske, opløsning med en pH-værdi på 7,0 – 9,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter.
* Polyarthritiske former af alvorlig, aktiv juvenil idiopatisk arthritis (JIA) ved utilstrækkeligt respons på nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).
* Alvorlig genstridig, invaliderende psoriasis, som ikke responderer tilstrækkeligt på andre behandlingsformer, såsom lysbehandling, PUVA og retinoider, samt alvorlig arthritis psoriatica hos voksne patienter.
* Induktion af remission i moderat steroidafhængig Crohns sygdom hos voksne patienter i kombination med kortikosteroider og til vedligeholdelse af remission som monoterapi hos patienter, der har reageret på methotrexat.

**4.2 Dosering og administration**

|  |
| --- |
| **Vigtig advarsel om doseringen af Methotrexate ”Orion”** **(methotrexat)**Ved behandling af reumatiske sygdomme, psoriasis, psoriasisgigt og Crohn’s sygdom må Methotrexate ”Orion” (methotrexat) **kun bruges én gang om ugen**. Doseringsfejl ved anvendelse af Methotrexate ”Orion” (methotrexat) kan medføre alvorlige bivirkninger, herunder dødsfald. Læs dette punkt i produktresuméet meget omhyggeligt. |

Methotrexat bør kun ordineres af læger med ekspertise i brugen af methotrexat og med fuld forståelse for de risici, der er forbundet med methotrexat-behandling. Administrationen skal rutinemæssigt udføres af sundhedspersonale. Hvis den kliniske situation tillader det, kan den behandlende læge, i særlige tilfælde, uddelegere administrationen til patienten selv. I disse tilfælde er detaljeret administrationsvejledning af lægen en forudsætning.

Patienten skal udtrykkeligt informeres om, at administration er **én gang om ugen**. Det anbefales at fastsætte en fast dag om ugen som injektionsdag.

Elimination af methotrexat er nedsat hos patienter med et tredje fordelingsrum (ascites, pleuraeffusion). Sådanne patienter kræver særlig omhyggelig overvågning for toksicitet og kræver dosisreduktion eller, i nogle tilfælde, seponering af methotrexatadministration (se pkt. 5.2 og 4.4).

**Dosering**

Dosis til patienter med reumatoid arthritis

Den anbefalede initialdosis er 7,5 mg methotrexat **én gang om ugen**, administreret enten subkutant eller intramuskulært (se nedenfor under "Administration").

Afhængigt af den individuelle patients sygdomsaktivitet og patientens tolerance kan den initiale dosis øges gradvist med 2,5 mg pr. uge.

En ugentlig dosis bør normalt ikke overskride 25 mg. Doser over 20 mg/uge kan dog være forbundet med signifikant øget toksicitet, især knoglemarvssuppression. Behandlingsrespons kan forventes efter cirka 4-8 uger.

Når det ønskede terapeutiske resultat er opnået, bør dosis reduceres gradvist til den lavest mulige effektive vedligeholdelsesdosis.

Dosis til patienter med psoriasis vulgaris og arthritis psoriatica

Det anbefales, at en testdosis på 5 – 10 mg administreres parenteralt en uge før behandlingsstart for at påvise idiosynkratiske bivirkninger.

Den anbefalede initiale dosis er 7,5 mg methotrexat én gang om ugen administreret enten subkutant eller intramuskulært.

Dosis skal øges gradvist, men bør normalt ikke overstige en ugentlig dosis på 25 mg methotrexat. Doser, som overstiger 20 mg ugentlig kan associeres med signifikant stigning i toksicitet, især knoglemarvssuppression.

Behandlingsrespons kan forventes efter cirka 2 – 6 uger. Når det ønskede terapeutiske resultat er opnået, bør dosis reduceres gradvist til den lavest mulige effektive vedligeholdelsesdosis.

Dosis bør øges efter behov, men bør normalt ikke overstige den anbefalede maksimale dosis på 25 mg ugentlig. I enkeltstående tilfælde kan en højere dosis klinisk set retfærdiggøres, men bør ikke overstige et maksimum på 30 mg methotrexat ugentlig, fordi toksiciteten vil stige signifikant.

Dosering til voksne patienter med Crohns sygdom

* Induktionsbehandling: 25 mg/uge administreret intramuskulært eller subkutant. Når patienter har reageret tilstrækkeligt på kombinationsbehandling, bør kortikosteroiderne nedtrappes. Svar på behandling kan forventes efter 8 til 12 uger.
* Vedligeholdelsesbehandling: 15 mg/uge administreret intramuskulært eller subkutant som monoterapi, hvis patienten er i remission.

**Særlige populationer**

Anvendelse til ældre patienter

Hos ældre patienter bør dosisreduktion overvejes på grund af nedsat lever- og nyrefunktion, samt lave folatreserver, som forekommer med fremskreden alder.

Dosis til patienter med nedsat nyrefunktion

Methotrexat bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion. Dosis bør justeres på følgende måde:

|  |  |
| --- | --- |
| Kreatininclearance (ml/ min) | Dosering |
| ≥ 60  | 100% |
| 30 – 59 | 50 % |
| < 30  | Methotrexat må ikke anvendes |

Se pkt. 4.3.

Patienter med nedsat leverfunktion

Methotrexat bør administreres med stor forsigtighed, hvis overhovedet, til patienter med signifikant aktuel eller tidligere leversygdom, især hvis det er forårsaget af alkohol. Hvis bilirubin er > 5 mg/dl (85,5 mmol/l), er methotrexat kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Anvendelse til patienter med et tredje fordelingsrum (pleuraeffusion, ascites)

Fordi methotrexats halveringstid kan være op til 4 gange længere end den normale længde hos patienter med et tredje fordelingsrum kan dosisreduktion eller, i nogle tilfælde, seponering af administration af methotrexat være påkrævet (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Dosis til børn og unge i alderen under 16 år med polyarthritiske former for juvenil idiopatisk arthritis.

Den anbefalede dosis er 10 – 15 mg/m² legemsoverflade (BSA) én gang om ugen. Ved behandlingsresistente tilfælde kan den ugentlige dosis øges op til 20 mg/m2 legems­overflade én gang om ugen. Imidlertid er en øget overvågningsfrekvens indiceret, når dosis øges.

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

Anvendelse til børn i alderen under 3 år frarådes, fordi der ikke foreligger tilstrækkelige data om virkning og sikkerhed hos denne befolkningsgruppe (se pkt. 4.4).

**Varighed og administration**

Methotrexat kan gives subkutant eller intramuskulært. Egnetheden af intramuskulær injektion skal vurderes individuelt og afhænger af det subkutane vævs individuelle tykkelse.

Kun til engangsbrug.

Den overordnede behandlingsvarighed fastsættes af lægen.

Patienterne skal undervises og oplæres i korrekt injektionsteknik, hvis de skal selvinjicere methotrexat. Den første injektion af Methotrexate Orion bør udføres under direkte medicinsk overvågning.

Bemærk

Hvis der skiftes fra oral anvendelse til parenteral anvendelse, kan det være nødvendigt at nedsætte dosis pga. methotrexats varierende biotilgængelighed efter peroral administration.

Folsyre- eller folinsyretilskud kan ske i henhold til gældende behandlingsretningslinjer.

**4.3 Kontraindikationer**

Methotrexate ”Orion” er kontraindiceret ved:

* Overfølsomhed over for methotrexat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Alvorlig nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)
* Alkoholmisbrug
* Alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 30 ml/min, se pkt. 4.2 og 4.4)
* Allerede eksisterende bloddyskrasi såsom knoglemarvshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anæmi
* Alvorlige, akutte eller kroniske infektioner, såsom tuberkulose og hiv
* Stomatitis, sår i mundhulen og kendt aktiv gastrointestinal ulceration
* Graviditet og amning (se pkt. 4. 6)
* Samtidig vaccination med levende vacciner.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Patienterne skal informeres tydeligt om, at Methotrexate ”Orion” skal administreres **én gang om ugen**, ikke hver dag. Patienter skal informeres grundigt om, at behandlingen kun skal tages én gang om ugen, og at forkert anvendelse af methotrexat kan føre til alvorlige og endda fatale reaktioner.

Patienter i behandling skal overvåges på hensigtsmæssig vis under behandling, så tegn på mulige toksiske virkninger eller bivirkninger kan opdages og evalueres med minimal forsinkelse. Særlig tæt overvågning er indiceret ved patienter der skal have stråleterapi (navnlig af pelvis), nedsat funktion af det hæmatopoietiske system (f.eks. efter forudgående stråle- eller kemoterapi), nedsat almentilstand samt høj alder eller meget unge børn.

Methotrexat bør derfor kun administreres af, eller under overvågning af læger, der har viden om og erfaring med anvendelse af antimetabolitbehandling. På grund af risikoen for alvorlige eller endog fatale toksiske reaktioner skal patienterne informeres grundigt af den behandlende læge om risici (inklusiv tidlige tegn og symptomer på toksicitet) og de anbefalede sikkerhedsforanstaltninger. Patienter skal informeres om straks at kontakte lægen, hvis de får symptomer på overdosering, og at symptomerne (herunder jævnlige laboratorieprøver) for en overdosis skal overvåges.

Doser over 20 mg/uge kan være forbundet med signifikant øget toksicitet, især knoglemarvssuppression.

Patienter med nedsat nyrefunktion skal behandles med særlig forsigtighed på grund af den langsomme udskillelse af methotrexat, og methotrexat bør kun anvendes i lave doser (se pkt. 4.2 og 4.3).

Hvis methotrexat overhovedet anvendes hos patienter med signifikant leversygdom, skal det ske med stor forsigtighed, især ved alkoholforårsaget leversygdom (se pkt. 4.2 og 4.3).

Der skal undgås kontakt med hud og slimhinder med methotrexat injektionsvæske.

Fertilitet og reproduktion

Fertilitet

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

Teratogenicitet - reproduktionsrisiko

Hos mennesker medfører methotrexat desuden embryotoksicitet, abort og fosterdefekter.

Derfor bør de mulige risici for påvirkning af reproduktionsevnen, spontan abort og medfødte misdannelser drøftes med kvindelige, fertile patienter (se pkt. 4.6). Graviditet skal være udelukket, før Methotrexate ”Orion” anvendes. Hvis kønsmodne kvinder behandles, skal de anvende sikker prævention under og i mindst seks måneder efter behandlingen.

Se præventionsrådene til mænd i pkt. 4.6.

Anbefalede undersøgelser og sikkerhedsforanstaltninger:

**Før påbegyndelse af methotrexatbehandling** eller genoptagelse heraf efter en pause:

Fuldstændig blodtælling med differentialblodtælling og trombocytter, leverenzymer, bilirubin, serumalbumin, røntgen af thorax og lever- og nyrefunktionstest. Hvis klinisk indiceret, skal tuberkulose og hepatitis udelukkes.

**Under behandling** (mindst én gang om måneden i de første seks måneder og derefter hver tredje måned):

Øget overvågningshyppighed bør også overvejes, når dosis øges.

1. Undersøgelse af mundhulen og svælget for slimhindeforandringer.

2. Fuldstændig blodtælling med differentialblodtælling og trombocytter. Hæmopoietisk suppression induceret af methotrexat kan opstå pludseligt og med tilsyneladende sikre doser. I tilfælde af udtalt fald i leukocyt- eller trombocyttal skal behandlingen øjeblikkelig seponeres og passende understøttende behandling iværksættes. Patienterne skal instrueres i, at de skal rapportere alle tegn og symptomer, som tyder på infektion. Patienter, der tager hæmatotoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid) samtidigt, bør overvåges tæt med blodtælling og trombocytter.

3. Leverfunktionsprøver:

Behandlingen bør ikke initieres eller bør seponeres, hvis der er vedvarende eller signifikante abnormiteter i leverfunktionsprøver, andre ikke-invasive undersøgelser af leverfibrose eller leverbiopsier.

Midlertidige stigninger i transaminaser til to eller tre gange den øvre normalgrænse er blevet rapporteret hos patienter med en frekvens på 13 – 20 %. Vedvarende forhøjelse af leverenzymer og/eller fald i serumalbumin kan være tegn på alvorlig hepatotoksicitet. I tilfælde af vedvarende stigning i leverenzymer bør det overvejes at reducere dosis eller afbryde behandlingen. Histologiske ændringer, fibrose og mere sjældent levercirrose kan ikke forudgås af unormale leverfunktionstests. Der er tilfælde i cirrose, hvor transaminaser er normale. Derfor bør ikke-invasive diagnostiske metoder til monitorering af levertilstand overvejes ud over leverfunktionstests. Leverbiopsi bør overvejes på individuel basis under hensyntagen til patientens komorbiditet, sygehistorie og risici forbundet med biopsi. Risikofaktorer for levertoksicitet omfatter, tidligere overdreven alkoholindtagelse, vedvarende forhøjelse af leverenzymer, leversygdom i anamnesen, familiehistorie med arvelige leversygdomme, diabetes mellitus, fedme og tidligere kontakt med hepatotoksiske lægemidler eller kemikalier og langvarig methotrexatbehandling.

Yderligere hepatotoksiske lægemidler bør ikke gives under behandling med methotrexat, medmindre det er strengt nødvendigt. Indtagelse af alkohol bør undgås (se pkt. 4.3 og 4.5). Tættere monitorering af leverenzymer bør udføres hos patienter, der samtidig tager andre hepatotoksiske lægemidler.

Der bør udvises øget forsigtighed hos patienter med insulinafhængig diabetes mellitus, da der i isolerede tilfælde er set levercirrose uden nogen forhøjelse af transaminaser under behandling med methotrexat.

4. Nyrefunktionen bør overvåges ved hjælp af nyrefunktionstest og urinanalyse (se også pkt. 4.2 og 4.3):

Da methotrexat hovedsageligt elimineres renalt, kan der forventes øgede serumkoncentrationer i tilfælde af nyreinsufficiens, hvilket kan forårsage alvorlige bivirkninger. Methotrexat dosis skal reduceres hos patienter med nyreinsufficiens. Behandling med moderat høje og høje doser af methotrexat bør ikke initieres ved urin pH mindre end 7. Alkalisering af urinen skal testes med gentagne pH-målinger (værdier ≥ 6,8) i mindst 24 timer efter initiering af methotrexatbehandling.

Alvorlig nyreinsufficiens er kontraindiceret med methotrexatbehandling (se pkt. 4.3).

Overvågning bør udføres hyppigere, hvis nyrefunktionen er kompromitteret (f.eks. hos ældre). Dette gælder især, når der samtidigt administreres lægemidler, som påvirker udskillelsen af methotrexat, der forårsager nyreskader (f.eks. non-steroide antiinflammatoriske lægemidler) eller som potentielt kan medføre nedsat hæmatopoiese. Dehydrering kan også forstærke methotrexats toksicitet.

5. Vurdering af luftveje: Patienten skal udspørges om eventuelle lungedysfunktioner. Om nødvendigt udføres lungefunktionstest. Akut eller kronisk interstitiel pneumonitis, ofte forbundet med blodeosinofili, kan forekomme, og der er blevet rapporteret dødsfald. Symptomerne omfatter typisk dyspnø, hoste (især tør ikke-produktiv hoste), brystsmerter og feber, som patienterne skal undersøges for ved hver kontrolundersøgelse. Patienterne skal informeres om risikoen for pneumonitis og tilrådes at kontakte deres læge omgående, hvis de udvikler vedvarende hoste eller dyspnø.

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

Methotrexat skal seponeres hos patienter med lungesymptomer og en grundig undersøgelse (herunder røntgen af thorax) skal gennemføres for at udelukke en infektion og tumorer. Hvis der er mistanke om methotrexatinduceret lungesygdom, bør en behandling med kortikosteroider initieres og methotrexatbehandlingen bør ikke genstartes.

Lungesymptomer kræver en hurtig diagnose og seponering af methotrexat. Methotrexatinduceret lungesygdom, for eksempel pneumonitis, kan opstå akut på et vilkårligt tidspunkt under behandlingen. Det er ikke altid komplet reversibel og er indberettet ved alle dosisniveauer (herunder lave doser på 7,5 mg/uge).

6. Methotrexat kan, på grund af dets virkning på immunsystemet, nedsætte responset på vaccinationer og påvirke resultatet af immunologiske undersøgelser. På grund af risiko for aktivering skal der udvises særlig forsigtighed ved tilstedeværelse af inaktive, kroniske infektioner (f.eks. herpes zoster, tuberkulose, hepatitis B eller C). Samtidig vaccination med levende vacciner må ikke foretages (se pkt. 4.3).

Maligne lymfomer kan forekomme hos patienter, der får lave doser methotrexat, og methotrexat skal i givet fald seponeres. Hvis lymfomet ikke viser tegn på spontan regression, skal en cytotoksisk behandling initieres.

I sjældne tilfælde er samtidig administration af folatantagonister såsom trimethoprim/sulfamethoxazol blevet rapporteret at forårsage en akut megaloblastisk pancytopeni.

Elimination af methotrexat er nedsat hos patienter med et tredje fordelingsrum (ascites, pleuraeffusion). Sådanne patienter kræver særlig omhyggelig overvågning for toksicitet og kræver dosisreduktion eller, i nogle tilfælde, seponering af methotrexatadministration. Pleuraeffussion og ascites bør drænes før initiering af methotrexatbehandling (se pkt. 5.2).

Diarré og ulcerativ stomatitis kan være toksiske virkninger og kræver afbrydelse af behandlingen, da hæmorragisk enteritis og død på grund af intestinal perforation i modsat fald kan forekomme. Hvis der optræder hæmatemesis, sortfarvet afføring eller blod i afføringen skal behandlingen stoppes.

Derudover kan andre tilstande der forårsager dehydrering, såsom emesis, diarré eller stomatitis forstærke toksiciteten af methotrexat, grundet de øgede niveauer af det aktive indholdsstof. I disse tilfælde bør behandlingen stoppes indtil symptomerne forsvinder. Det er vigtigt, at bestemme enhver forøgelse af det aktive indholdsstof indenfor 48 timer af behandlingen, da der ellers kan opstå irreversibel toksicitet.

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 methotrexat 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.

7. Anvendelse til børn i alderen under 3 år frarådes, fordi der ikke foreligger tilstrækkelige data om virkning og sikkerhed hos denne befolkningsgruppe (se pkt. 4.2).

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.

Strålingsinduceret dermatitis og solskoldning kan fremkomme på ny under methotrexatbehandling (recall-reaktion). Psoriasislæsioner kan forværres under UV-bestråling og samtidig administration af methotrexat.

Der er rapporteret alvorlige og til tider fatale dermatologiske reaktioner, herunder toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) eller Stevens-Johnsons syndrom, efter enkeltdoser eller gentagne doser af methotrexat.

Der er rapporteret om encefalopati/leukoencefalopati hos onkologiske patienter, der fik methotrexatbehandling, og det kan ikke udelukkes, at sådanne hændelser kan opstå ved ikke-onkologiske indikationer.

*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.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfri.

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

**Farmakodynamiske interaktioner**

*Hepatotoksiske lægemidler*

Pga. den potentielle toksiske effekt på leveren, bør yderligere hepatotoksiske lægemidler ikke bruges samtidig med behandling med methotrexat. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør patienter overvåges nøje for tegn og symptomer på levertoksicitet inklusive tættere monitorering af leverenzymer (se pkt. 4.4). Indtagelse af alkohol bør undgås eller minimeres.

Potentielle hepatotoksiske lægemidler inkluderer f.eks. retinoider (f.eks. aciretin, etrenitat, azathioprin) og leflunomid.

*Hæmatotoksiske lægemidler*

Hæmatotoksiske lægemidler bør ikke tages samtidig med behandling med methotrexat. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør patienter overvåges nøje for tegn og symptomer på hæmatotoksicitet inklusive tæt monitorering af blodtal og blodpladetal.

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

I tilfælde af (for-)behandling med lægemidler, som kan have bivirkninger på knoglemarven (f.eks. sulfonamider, trimethoprim-sulfamethoxazol, chloramphenicol, pyrimethamin), skal der tages højde for risikoen for udtalte forstyrrelser af hæmatopoiesen. Samtidig administration af folatantagonister såsom trimethoprim-sulfamethoxazol er i sjældne tilfælde blevet rapporteret til at forårsage akut megaloblastisk pancytopeni.

*Lægemidller, der påvirker folatniveauerne og folinsyreindeholdende vitaminprodukter*

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

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

Selvom kombinationen af methotrexat og sulfasalazin kan forstærke methotrexats virkning ved sulfasalazinrelateret hæmning af folsyresyntese og dermed resultere i øget risiko for bivirkninger, er sådanne bivirkninger kun observeret i sjældne tilfælde hos enkelte patienter i adskillige studier.

Vitaminpræparater eller andre produkter indeholdende folsyre, folinsyre eller derivater heraf kan nedsætte virkningen af methotrexat.

*Ciclosporin*

Ciclosporin kan potensere methotrexats virkning og toksicitet. Kombination medfører risiko for excessiv immunsuppression med risiko for lymfoproliferation.

**Farmakokinetiske interaktioner**

*Interaktioner, der kan øge niveauerne af methotrexat*

Hyppig monitorering af patienter er nødvendig, især hvis høje doser af methotrexat gives samtidig med lægemidler, der reducerer methotrexats proteinbinding, elimination af methotrexat eller som forårsager nyreskade. Hvis samtidig brug ikke kan undgås, bør dosisjustering af methotrexat overvejes. Monitorering af serumniveauerne af methotrexat kan være nyttigt.

Probenecid, svage organiske syrer, såsom loop-diuretika og pyrazoler (phenylbutazon) kan reducere eliminationen af methotrexat og højere serumkoncentrationer kan forventes at inducere højere hæmatologisk toksicitet.

Methotrexat er bundet til plasmaproteiner, og bestemte lægemidler, såsom orale antidiabetika, thiaziddiuretika, sulfonamider, phenytoin, barbiturater, beroligende midler, orale antikonceptiva, amidopyrin-derivater, doxorubicin, p-aminobenzoesyre og nogle antibiotika såsom penicillin, tetracycliner, chloramphenicol, mindsker denne binding, som kan føre til øget toksicitet, når de anvendes samtidig.

Der er også risiko for øget toksicitet, når lavdosis methotrexat og non-steroide antiinflammatoriske lægemidler eller salicylater kombineres. NSAID’er kan føre til nyreskader.

Samtidig administration af methotrexat og levetiracetam er blevet rapporteret til at sænke clearance af methotrexat, hvilket resulterer i øget/forlænget methotrexatkoncentration i blodet til potentielle toksiske niveauer. Niveauer af methotrexat og levetiracetam i blodet skal nøje overvåges hos patienter der behandles med begge lægemidler.

Samtidig administration af protonpumpehæmmere såsom omeprazol eller pantoprazol kan forårsage interaktioner: Samtidig administration af methotrexat og omeprazol har forårsaget forsinket renal elimination af methotrexat. I ét tilfælde er der rapporteret om hæmmet renal elimination af metabolitten 7-hydroxymethotrexat med myalgi og kulderystelser ved samtidig administration af pantoprazol.

Penicilliner, (f.eks. amoxicillin), glycopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin og cefalotin kan i enkelte tilfælde reducere methotrexats renale clearance, således at øgede serumkoncentrationer af methotrexat med samtidig hæmatologisk- og gastrointestinal toksicitet kan forekomme.

Anvendelsen af procarbazin samtidig med højdosis methotrexatbehandling øger risikoen for nedsat nyrefunktion. Forsinket clearance af methotrexat bør også overvejes i kombination med andre cytostatika.

*Interaktioner, som kan reducere niveauerne af methotrexat*

Samtidig brug af enzyminducerende antikonvulsiva (carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, primidon) kan sænke methotrexateksponeringen og hæmme dens terapeutiske effekt. I tilfælde af samtidig brug, bør justering af methotrexatdosis overvejes. Monitorering af serumniveauer af methotrexat kan være nyttigt.

Colestyramin kan øge den ikke-renale udskillelse af methotrexat ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb. Hvis administration af colestyramin ikke kan undgås, bør doseringerne af colestyramin og methotrexat foregå med så stort mellemrum som muligt.

Orale antibiotika såsom tetracycliner, chloramphenicol og ikke-absorberbare bredspektrede antibiotika kan påvirke den enterohepatiske cirkulation på grund af hæmning af tarmfloraen eller undertrykkelse af bakteriemetabolisme.

*Methotrexats effekter på andre lægemidler*

Methotrexat øger plasmaniveauerne af mercaptopurin. Kombinationen af methotrexat og mercaptopurin kan derfor kræve dosisjustering.

Opmærksomheden skal være rettet imod farmakokinetiske interaktioner mellem methotrexat og 5-fluoruracil (forøget halveringstid af 5-fluoruracil). Hvis samtidig administration er nødvendig, bør patienten monitoreres for tegn på 5-fluorouraciltoksicitet og dosisjusteringer bør overvejes om nødvendigt.

*Stråleterapi*

Stråleterapi samtidig med behandling med methotrexat kan øge risikoen for nekrose af bløddele og knogler.

*Theophyllin og koffein*

Methotrexat kan nedsætte theophyllins clearance. Derfor bør theophyllin-niveauerne overvåges under samtidig administration af methotrexat.

Overdreven indtagelse af drikke, der indeholder koffein- eller theophyllin (kaffe, læskedrikke der indeholder 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.

*Infektionsrisiko og vacciner*

Vaccination med levende vacciner kan forårsage alvorlige og fatale infektioner hos patienter der er i behandling med kemoterapeutika (se pkt. 4.3). 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).

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder/prævention hos kvinder

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

Prævention hos mænd

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

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

Graviditet

Methotrexat er kontraindiceret under graviditet ved ikke-onkologiske indikationer (se pkt. 4.3). Hvis der opstår graviditet under eller op til seks måneder efter behandling med methotrexat, bør patienten rådgives om risikoen for, at behandlingen skader barnet, og det bør ved ultralydsscanninger bekræftes, at fosterudviklingen er normal.

Methotrexat har udvist reproduktionstoksicitet i dyreforsøg, navnlig i første tredjedel af drægtighedsperioden (se pkt. 5.3). Det er påvist, at methotrexat er teratogent for mennesker, idet der er rapporteret om fosterdød, aborter og/eller medfødte anomaliteter (f.eks. i kraniet/ansigtet, hjertet/blodkarrene, centralnervesystemet og ekstremiteterne).

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

* Der er rapporteret om spontane aborter hos 42,5 % af de gravide kvinder, der blev behandlet med methotrexat i lave doser (mindre end 30 mg pr. uge), sammenholdt med en rapporteret forekomst på 22,5 % hos sygdomsmatchede patienter, der blev behandlet med andre lægemidler end methotrexat.
* Alvorlige fødselsdefekter sås hos 6,6 % af de levendefødte børn af kvinder, der var blevet behandlet med methotrexat i lave doser (mindre end 30 mg/uge) under graviditeten, sammenholdt med ca. 4 % af de levendefødte børn af sygdomsmatchede patienter, der var blevet behandlet med andre lægemidler end methotrexat.

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

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

Amning

Methotrexat udskilles i human mælk og kan medføre toksicitet hos barnet, der ammes. Behandlingen er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Hvis anvendelse under amning bliver nødvendig, skal amning afbrydes inden behandlingen.

Fertilitet

Methotrexat påvirker spermatogenesen og oogenesen og kan medføre nedsat fertilitet. Der er rapporter om, at methotrexat hos mennesker medfører oligospermi, menstruel dysfunktion og amenorré. Disse bivirkninger synes at være reversible efter seponering af behandlingen i de fleste tilfælde.

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

 Ikke mærkning.

CNS-symptomer såsom træthed og svimmelhed kan forekomme under behandlingen, og derfor kan methotrexat i mindre eller moderat grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i enkelte tilfælde.

**4.8 Bivirkninger**

 Generelt set er hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkninger af methotrexat (MTX) relateret til dosis, dosisfrekvens, administrationsvej og eksponeringsvarighed.

De mest alvorlige bivirkninger for methotrexat er knoglemarvssuppression, pulmonal toksicitet, hepatotoksicitet, renaltoksicitet, neurotoksicitet, tromboemboliske hændelser, anafylaktisk chok og Stevens-Johnsons syndrom.

De hyppigste bivirkninger af methotrexat 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 bivirkninger er leukopeni, anæmi, trombocytopeni, hovedpine, træthed, døsighed, pneumoni, interstitiel alveolitis/pneumonitis ofte ledsaget af eosinofili, sår i munden, diarré, eksantem, erytem og pruritus.

De fleste bivirkninger er reversible, hvis de opdages tidligt. Hvis bivirkninger opstår, bør dosis nedsættes eller behandlingen afbrydes, og der bør træffes passende modforanstaltninger. Dette inkluderer administration af calciumfolinat. Eventuel genoptagelse af methotrexatbehandling bør kun ske med særlig forsigtighed, efter nøje overvejelse af behandlingsbehovet og med skærpet overvågning for, om bivirkningen vender tilbage.

De mest relevante bivirkninger er suppression af det hæmatopoietiske system og gastrointestinale lidelser.

Følgende kategorier er anvendt til opdeling af bivirkninger efter hyppigheder:

Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 og < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 og < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 og < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Infektioner og parasitære sygdomme

Sjælden:Infektion (herunder reaktivering af latent kronisk infektion), sepsis. *Pneumocystis jiroveci* pneumoni.

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper):

Meget sjælden: Lymfomer (se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor).

Blod og lymfesystem

Almindelig: Leukopeni, anæmi, trombocytopeni.

Ikke almindelig: Pancytopeni

Meget sjælden: Agranulocytose, alvorlige tilfælde af knoglemarvsdepression, lymfoproliferative sygdomme (se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor)

Ikke kendt: Eosinofili.

Immunsystemet

Sjælden: Allergiske reaktioner, anafylaktisk chok

Ikke kendt: Anafylaktisk reaktion, immunsuppression.

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: Udvikling af diabetes mellitus.

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: Depression, konfusion

Sjælden: Humørsvingninger

Nervesystemet

Almindelig: Hovedpine, træthed, døsighed.

Ikke almindelig: Svimmelhed

Meget sjælden: Smerte, muskulær asteni, paræstesi/hypoæstesi, ændringer i smagssansen (metalsmag), kramper, meningitis, akut aseptisk meningitis, lammelse.

Ikke kendt: Encefalopati/leukoencefalopati.

Øjne

Sjælden: Synsforstyrrelser, konjunktivitis.

Meget sjælden: Nedsat syn, retinopati.

Hjerte

Sjælden: Perikarditis, perikardiel effusion, perikardiel tamponade.

Vaskulære sygdomme

Sjælden: Hypotension, tromboemboliske hændelser.

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Pneumoni, interstitiel alveolitis/pneumonitis som ofte er forbundet med eosinofili (se pkt. 4.4). Symptomer der indikerer potentielt svær lungeskade (interstitiel pneumonitis), er: tør, ikke-produktiv hoste, åndenød og feber (se pkt. 4.4).

Ikke almindelige: Pharyngitis.

Sjælden: Lungefibrose, åndenød og bronkial astma, pleural effusion.

Ikke kendt: Epistaxis, pulmonal alveolær blødning.

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: Stomatitis, dyspepsi, kvalme, appetitløshed, abdominalsmerter.

Almindelig: Orale ulcerationer, diarré.

Ikke almindelig: Gastrointestinale ulcera og blødning, enteritis, opkastning, pankreatitis.

Sjælden: Gingivitis.

Meget sjælden: Hæmatemese, hæmatorré, toksisk megacolon.

Lever og galdeveje (se pkt. 4.4)

Meget almindelig: Forhøjede transaminaser (ASAT, ALAT), alkalisk phosphatase og bilirubin.

Ikke almindelig: Cirrose, fibrose og fedtdegeneration af leveren, fald i serumalbumin.

Sjælden: Akut hepatitis.

Meget sjælden: Leversvigt.

Hud og subkutane væv

Almindelig: Eksantem, erytem, pruritus.

Ikke almindelig: Reaktioner på fotosensitivitet, hårtab, stigning i reumatiske knuder, herpes zoster, vaskulitis, herpetiforme hududslæt, nældefeber.

Sjælden: Øget pigmentering, akne, ekkymose, petekkier, allergisk vaskulitis.

Meget sjælden: Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), øget pigmentændringer af negle, akut paronychion, furunkulose, telangiektasi.

Ikke kendt: Hidradenitis, erythema multiforme, onykolyse, hudeksfoliation/eksfoliativ dermatitis.

Psoriasislæsioner kan forværres ved samtidig UV-terapi. Stråledermatitis og solforbrænding kan vende tilbage (”recalled”).

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Arthralgi, myalgi, osteoporose.

Sjælden: Stressfraktur

Ikke kendt: Osteonekrose i kæberne (sekundært til lymfoproliferative sygdomme).

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig: Inflammation og ulceration i urinblæren, nedsat nyrefunktion, forstyrret vandladning.

Sjælden: Nyresvigt, oliguri, anuri, elektrolytforstyrrelser.

Ikke kendt: Proteinuri

Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Inflammation og ulceration i vagina.

Meget sjælden: Manglende libido, impotens, gynækomasti, oligospermi, nedsat menstruation, vaginalt udflåd.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Sjælden: Feber, infektion, nedsat sårheling, hypogammaglobulinæmi.

Meget sjælden: Lokal skade (dannelse af steril abscess, lipodystrofi) på injektionsstedet efter intramuskulær eller subkutan administration.

Ikke kendt: Kuldegysninger, asteni, nekrose på injektionsstedet, ødem.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lymfomer/lymfoproliferative sygdomme: Der er rapporteret om enkelte tilfælde af lymfomer og andre lymfoproliferative sygdomme, der i en række tilfælde fortog sig efter seponering af methotrexatbehandlingen.

Forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger afhænger af dosisniveau og administrationshyppigheden. Det er imidlertid strengt nødvendigt, at patienterne kontrolleres regelmæssigt af lægen med korte mellemrum, da alvorlige bivirkninger kan forekomme selv ved lave doser.

Subkutan applikation af methotrexat er lokalt veltolereret. Kun lette lokale hudreaktioner blev observeret med faldende hyppighed i løbet af behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering

Methotrexats toksicitet påvirker hovedsageligt det hæmatopoietiske system.

Behandling af overdosering

Calciumfolinat er det specifikke antidot til neutralisering af methotrexats toksiske bivirkninger.

I tilfælde af utilsigtet overdosering bør en dosis calciumfolinat svarende til eller højere end overdosis af methotrexat administreres intravenøst eller intramuskulært inden for en time, og denne dosering skal fortsætte, indtil serumniveauerne af methotrexat er under 10-7mol/l.

I tilfælde af massiv overdosering kan hydrering og urinalkalinisation være nødvendig for at forebygge udfældning af methotrexat og/eller dets metabolitter i de renale tubuli. Hverken hæmodialyse eller peritoneal dialyse er vist at forbedre methotrexatelimination. Der er rapporteret om effektiv clearance af methotrexat ved akut periodisk hæmodialyse ved hjælp af en high flux-dialysemaskine.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressive, andre immunosuppressive. ATC-kode: L04AX03.

Antireumatisk lægemiddel til behandling af kroniske, inflammatoriske reumatiske sygdomme og polyarthritiske former for juvenil idiopatisk arthritis. Immunmodulerende og antiinflammatorisk lægemiddel.

Virkningsmekanisme

Methotrexat er en folsyreantagonist, der tilhører gruppen af cytotoksiske stoffer, der er kendt som antimetabolitter. Det virker ved kompetitiv hæmning af enzymet dihydrofolatreduktase og hæmmer derved DNA- og RNA-syntesen. Det er endnu ikke klarlagt, om methotrexats virkning ved behandling af psoriasis, arthritis psoriatica, reumatoid arthritis og Crohns sygdom skyldes en antiinflammatorisk eller en immunsupprimerende virkning, og i hvilken grad en methotrexatinduceret stigning i den ekstracellulære adenosinkoncentration ved inflammerede steder bidrager til disse virkninger.

Et klinisk studie af ugentlige injektioner af methotrexat i en gruppe patienter med kronisk aktiv Crohns sygdom (på trods af mindst tre måneders prednisonbehandling) viste, at methotrexat var mere effektiv end placebo til forbedring af symptomer og reduktion af kravene til prednison. I alt 141 patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til methotrexat (25 mg ugentligt) eller placebo. Efter 16 uger var 37 patienter (39,4 %) i klinisk remission i methotrexatgruppen sammenlignet med 9 patienter (19,4 %, p = 0,025;) i placebogruppen. Patienterne i methotrexatgruppen fik samlet set mindre prednison, og deres gennemsnitlige score på Crohns sygdomsaktivitetsindeks var signifikant lavere end i placebogruppen (henholdsvis p = 0,026 og p = 0,002). [Feagan et al (1995)]

Et klinisk studie i patienter, der var gået i remission efter 16 til 24 ugers behandling med 25 mg methotrexat, viste, at en lav dosis methotrexat opretholder remission. Patienter blev randomiseret til enten methotrexat i en dosis på 15 mg intramuskulært en gang ugentligt eller placebo i 40 uger. I uge 40 var 26 patienter (65 %) i remission i methotrexatgruppen, og færre havde brug for prednison til tilbagefald (28 %) sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 39 %; p = 0,04 og 58 %, p = 0,01). [Feagan et al (2000)]

De bivirkninger, der blev observeret i undersøgelserne udført med methotrexat for Crohns sygdom ved kumulative doser, har ikke vist en anden sikkerhedsprofil for methotrexat end den profil, der allerede er kendt. Derfor skal der tages tilsvarende forholdsregler ved brug af methotrexat til behandling af Crohns sygdom som ved andre reumatiske og ikke-reumatiske indikationer af methotrexat (se pkt. 4.4 og 4.6).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Biotilgængeligheden af subkutan, intravenøs og intramuskulær injektion er sammenlignelig og næsten 100 %.

Fordeling

Ca. 50 % af methotrexat er bundet til serumproteiner. Efter fordeling i kropsvæv, ses der især høje koncentrationer i form af polyglutamater i lever, nyrer og milt, som kan vedvare i uger eller måneder. Ved administration i små doser, passerer methotrexat over i kropsvæsken i små mængder.

Biotransformation

Ca. 10 % af den administrerede methotrexatdosis metaboliseres intrahepatisk. Den primære metabolit er 7-hydroxymethotrexat.

Elimination

Udskillelse sker hovedsageligt som uomdannet stof og primært renalt via glomerulær filtration og aktiv udskillelse i den proksimale tubulus.

Ca. 5 – 20 % methotrexat og 1 – 5 % 7 hydroxymethotrexat elimineres biliært. Der er udtalt enterohepatisk cirkulation.

Den terminale halveringstid er i gennemsnit 6-7 timer, og demonstrerer betydelig variation (3-17 timer). Halveringstiden kan forlænges til 4 gange den normale længde hos patienter med et tredje fordelingsrum (pleuraeffusion, ascites).

Særlige populationer

I tilfælde af nyreinsufficiens forsinkes eliminationen betydeligt. Nedsat elimination med hensyn til leverinsufficiens er ikke kendt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Kronisk toksicitet

Kroniske toksicitetsstudier med mus, rotter og hunde viste toksiske virkninger i form af gastrointestinale læsioner, myelosuppression og hepatotoksicitet.

Mutagent og karcinogent potentiale

Langtidsstudier med rotter, mus og hamstere viste ingen tegn på tumorigent potentiale for methotrexat. Methotrexat inducerer gen- og kromosommutationer både *in vitro* og *in vivo*. Der er mistanke om en mutagen virkning hos mennesker.

Reproduktionstoksicitet

Der er blevet identificeret teratogene virkninger hos fire dyrearter (rotter, mus, kaniner, katte). I rhesusaber er der ikke set misdannelser, der er sammenlignelige for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevar de fyldte injektionssprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Lægemidlet fås i fyldte injektionssprøjter med farveløst glas (type I) med 1 ml kapacitet med et stempel af chlorobutylgummi (type I) og fastgjort kanyle og kanylebeskytter.

0,3 ml fyldt injektionssprøjte, i pakninger med 1, 4, 5, 6, 10 eller 12

0,4 ml fyldt injektionssprøjte, i pakninger med 1, 4, 5, 6, 10 eller 12

0,6 ml fyldt injektionssprøjte, i pakninger med 1, 4, 5, 6, 10 eller 12

0,8 ml fyldt injektionssprøjte, i pakninger med 1, 4, 5, 6, 10 eller 12

1,0 ml fyldt injektionssprøjte, i pakninger med 1, 4, 5, 6, 10 eller 12

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel skal håndteres og bortskaffes på samme vis som andre cytotoksiske præparater i overensstemmelse med de lokale retningslinjer.

Ikke anvendte lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoksiske præparater.

Kvinder, som er gravide, planlægger graviditet eller ammer, bør ikke håndtere methotrexat.

Forældre, omsorgspersoner og patienter skal informeres om at opbevare methotrexat utilgængeligt for børn, helst i aflåst skab.

Utilsigtet indtagelse kan være dødelig for børn.

Alle, der håndterer methotrexat, bør vaske hænder før og efter administration af en dosis. Forældre og omsorgspersoner bør bruge engangshandsker, når de håndterer methotrexat, for at nedsætte risikoen for eksponering.

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

Spild skal straks tørres op.

Dette lægemiddel skal inspiceres visuelt før anvendelsen. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar og fri for partikler og beholderen er ubeskadiget.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 53849

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 15. april 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 12. marts 2025