

 3. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Trexan, tabletter**

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

 29892

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Trexan

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Trexan 2,5 mg tabletter:

Hver tablet indeholder methotrexatdinatrium svarende til 2,5 mg methotrexat (vandfrit).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 77,8 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Trexan 10 mg tabletter:

Hver tablet indeholder methotrexatdinatrium svarende til 10 mg methotrexat (vandfrit).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 311,2 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter.

Trexan 2,5 mg tabletter:

 Gul, rund, ikke filmovertrukken, flad tablet med delekærv på den ene side og mærket med ORN 57, diameter 6 mm. Formålet med delekærven er at gøre det nemmere at sluge tabletten og dermed ikke at dele den i to lige store doser.

Trexan10 mg tabletter:

 Gul, kapselformet, konveks, ikke filmovertrukken, tablet mærket med ORN 59 på den ene side og delekærv på den anden side, længde på 14 mm og bredde på 6 mm.

 Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* *Antireumatisk:* Aktiv reumatoid artritis hos voksne patienter.
* *Mod psoriasis:* Alvorlig og genstridig invaliderende psoriasis, som ikke kan behandles tilfredsstillende med konventionel behandling som f.eks. lysbehandling, PUVA og retinoider og svær psoriasis artrit hos voksne patienter.
* *Cytostatisk:* Vedligeholdelsesbehandling ved akut lymfatisk leukæmi (ALL) hos voksne, unge og børn fra 3 år og derover.

**4.2 Dosering og administration**

 Methotrexat bør kun ordineres af læger med ekspertise i brugen af methotrexat og med fuld forståelse for de risici, der er forbundet med methotrexat-behandling.

|  |
| --- |
| **Vigtig advarsel om doseringen af Trexan (methotrexat):**Ved behandling af reumatiske sygdomme, psoriasis eller svær psoriasis artrit **må Trexan (methotrexat) kun tages én gang om ugen.** Doseringsfejl ved anvendelse af Trexan (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 omsorgsperson vil være i stand til at overholde dosisregimet med én ugentlig dosis.

 Patienter, som behandles for reumatiske sygdomme, psoriasis eller alvorlig psoriasis artrit, skal udtrykkelig gøres opmærksom på, at methotrexat **kun** indgives **én gang om ugen.** Den ordinerende læge bør angive administrationsdagen på recepten.

 Hos patienter med et tredje fordelingsrum (ascites, pleurale effusioner), er halveringstiden af methotrexat i plasma forlænget. Disse patienter kræver omhyggelig monitorering for toksicitet og kræver dosisreduktion eller i nogle tilfælde, seponering af methotreaxatbehandlingen (se pkt. 5.2 og 4.4).

 Reumatoid artritis

 Sædvanligvis er den optimale dosis mellem 7,5 og 15 mg en gang om ugen. Dosis kan justeres gradvist for at opnå optimal response, men bør ikke overstige 25 mg/uge. Doser, der overstiger 20 mg om ugen, kan være forbundet med signifikant stigning i toksicitet, især knoglemarvssuppression. Når respons på behandlingen er opnået, bør vedligeholdelsesdosis reduceres til den laveste mulige dosis, som i de fleste tilfælde opnås i løbet af 6 uger.

Psoriasis

 For at udelukke uventet toksisk effekt, anbefales det at give patienten en testdosis med 2,5-5 mg inden behandlingen påbegyndes. Hvis laboratorieprøverne er normale efter en uge, kan behandlingen påbegyndes. Den anbefalede startdosis er en enkeltdosis på 7,5-15 mg en gang om ugen. Den totale ugentlige dosis kan øges til 25 mg, hvis det er nødvendigt. Doser, der overstiger 20 mg om ugen, kan være forbundet med signifikant stigning i toksicitet, især knoglemarvssuppression. Herefter, bør dosis reduceres til den laveste mulige dosis, som i de fleste tilfælde opnås i løbet af 4-8 uger.

 Patienten skal informeres om alle de involverede risici, og sundhedspersonalet bør være særlig opmærksom på forekomsten af levertoksicitet, ved at udføre leverfunktionsprøver, inden methotrexatbehandlingen påbegyndes. Prøverne skal gentages under behandlingen som beskrevet i pkt. 4.4 under ”Anbefalede undersøgelser og sikkerhedsforanstaltninger”. Målet med behandlingen bør være at reducere dosis til det lavest mulige og med den længst mulige hviletid. Brugen af methotrexat kan gøre det muligt at vende tilbage til konventionel behandling, hvilket anbefales.

Cytostastisk

Dosering ved akut lymfoblast leukæmi

Methotrexat i lav dosering anvendes til vedligeholdelsesbehandling af ALL hos børn på 3 år og derover og hos unge og voksne i kombination med andre cytostatiske lægemidler som led i komplekse protokoller. Gældende behandlingsprotokoller bør følges. Almindeligt anerkendte enkeltdoser ligger i området 20-40 mg /m² legemsoverflade og

gives sædvanligvis én gang om ugen.

Hvis methotrexat anvendes i kombination med et kemoterapi-regime, skal der ved fastlæggelse af dosis tages hensyn til eventuelt overlappende toksicitet af de andre lægemidler. Højere doser bør gives parenteralt.

 Pædiatrisk population

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af methotrexat hos pædiatriske patienter. Behandlingen bør følge de aktuelle publicerede behandlingsprotokoller for børn (se pkt. 4.4). Dosis baseres sædvanligvis på patientens legemsoverfladeareal, og vedligeholdelsesbehandlingen er langvarig.

Anvendelse til børn under 3 år frarådes på grund af utilstrækkelig dokumentation for virkning og sikkerhed i denne population (se pkt. 4.4).

 **Særlige populationer**

Anvendelse til ældre patienter

Methotrexat bør anvendes med ekstrem forsigtighed til ældre patienter. Dosisreduktion bør overvejes på grund af nedsat lever- og nyrefunktion, samt lave folatreserver, som forekommer med fremskreden alder.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Methotrexat bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3 og 4.4). Dosis bør justeres som følger:

*Dosisanbefaling:*

Creatinin clearance (ml/min) Dosis

≥ 60 100 %

30 – 59 50 %

< 30 Methotrexate må ikke anvendes

Patienter med nedsat leverfunktion

Methotrexat bør anvendes med stor forsigtighed, hvis overhovedet, til patienter med betydelig aktuel eller tidligere leversygdom, specielt hvis årsagen er alkohol. Methotrexat er kontraindiceret til patienter med betydelig nedsat leverfunktion, se pkt. 4.3 og 4.4.

Anvendelse til patienter med et tredje fordelingsrum (pleural effusion, ascites)

Da methotrexats halveringstid kan være op til 4 gange længere end normalt, hos patienter med et tredje fordelingsrum, kan dosisreduktion eller, i nogle tilfælde, seponering af methotrexatbehandlingen være påkrævet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Særlig bemærkning

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

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

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for methotrexat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Alvorlig nedsat leverfunktion
* Alkoholmisbrug
* Alvorlig nedsat nyrefunktion
* Allerede eksisterende bloddyskrasi såsom knoglemarvshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anæmi
* Alvorlige, akutte eller kroniske infektioner og immundefektsygdomme
* Stomatitis, sår i mundhulen og kendt aktiv gastrointestinal ulcussygdom
* Amning (se pkt. 4.6)
* Samtidig vaccination med levende vacciner bør ikke gives under methotrexatbehandling.

 Desuden for ikke-onkologiske indikationer

* Graviditet (se pkt. 4.6)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Dosering til behandling af reumatoid arthritis, psoriasis og svær psoriasisartrit:

 Patienterne skal tydeligt informeres, at ved behandling af reumatoid arthritis, psoriasis eller svær psoriasisartrit er administrationen én gang om ugen.

Den ordinerende læge bør angive administrationsdagen på recepten.

 Den ordinerende læge skal sikre, at patienterne forstår, at methotrexat-tabletter kun bør tages én gang om ugen.

 Patienterne bør oplyses om vigtigheden af, at de overholder kun at tage lægemidlet én gang om ugen.

 Advarsler

 Methotrexat må kun anvendes af læger med erfaring inden for anti-metabolisk kemoterapi.

 Samtidig administration af hepatotoksiske eller hematotoksisk DMARD’er (sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, f.eks. leflunomid) anbefales ikke.

 På grund af mulighed for fatale eller alvorlige toksiske reaktioner, bør patienten informeres af lægen om alle risici og være under konstant opsyn. Under behandlingen skal patienterne monitoreres på passende vis, så tegn på mulige toksiske virkninger og bivirkninger opdages og vurderes så hurtigt som muligt.

 Særlig tæt overvågning er indiceret efter forudgående stråleterapi (navnlig af pelvis), nedsat funktion af det hæmatopoietiske system (f.eks. efter forudgående stråle- eller kemoterapi), påvirket almentilstand og høj alder samt hos meget unge børn.

 På grund af risikoen for svære eller endda dødelige toksiske reaktioner skal lægen informere patienterne grundigt om de mulige risici (herunder tidlige symptomer på toksicitet) og de anbefalede sikkerhedsforanstaltninger. Patienterne skal informeres om straks at kontakte lægen, hvis de får symptomer på overdosering, og at overvågning (herunder jævnlige laboratorieprøver) er nødvendig ved symptomer på overdosering.

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

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

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

 Fertilitet og reproduktion

 Fertilitet

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

 Teratogenicitet – reproduktionsrisiko

 Methotrexat medfører desuden embryotoksicitet, abort og fostermisdannelser hos mennesker. Den mulige betydning for reproduktionsevnen, spontan abort og medfødte misdannelser bør derfor drøftes med kvindelige patienter i den fødedygtige alder (se pkt. 4.6). I ikke-onkologiske indikationer skal graviditet være udelukket, før Trexan 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 behandlingen initieres eller genoptagelse af behandling efter en resititutionsperiode*

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

 *Under behandlingen*

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

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

* Undersøgelse af mundhulen og svælget for *slimhindeforandringer.*
* *Komplet blodtælling* med differentialtælling og trombocyttælling. Methotrexat-induceret suppression af hæmatopoiesen kan opstå pludseligt og ved tilsyneladende sikre doser. Ethvert alvorligt fald i leukocyt- eller trombocyttal er indikation for øjeblikkelig behandlingsafbrydelse og passende understøttende behandling. Patienterne skal opfordres til at fortælle lægen om alle tegn og symptomer, der tyder på infektion. Blodtal og trombocyttal skal monitoreres tæt hos patienter, der samtidig anvender hæmatotoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid).
* *Leverfunktionsprøver* − der skal udøves særlig opmærksomhed for udvikling af levertoksicitet. Behandling bør ikke initieres og bør seponeres, hvis der er vedvarende eller signifikante abnormiteter i leverfunktionsprøver, andre ikke-invasive undersøgelser af leverfibrose eller leverbiopsier.

Der er indberettet midlertidige stigninger i transaminaser til to eller tre gange den øvre normalgrænse med en hyppighed på 13 – 20%. Vedvarende stigning af leverenzymer og/eller fald i serumalbumin kan være tegn på svær hepatotoksicitet. I tilfælde af en vedvarende stigning i leverenzymer bør det overvejes at reducere dosis eller seponere behandlingen.

Histologiske ændringer, fibrose og mere sjældent levercirrose, kan ikke forudgås af unormale leverfunktionsprøver. Der er tilfælde af cirrose, hvor transaminaser er normale. Derfor bør ikke-invasive diagnostiske metoder til monitorering af levertilstand overvejes ud over leverfunktionsprøver. Leverbiopsi bør overvejes på individuel basis under hensyntagen til patients komorbiditet, sygehistorie og risici forbundet med biopsi. Risikofaktorer for levertoksicitet omfatter tidligere overdreven alkoholindtagelse, vedvarende forhøjelse af leverenzymer, historie med leversygdom, familiehistorie med arvelige leversygdomme, diabetes mellitus, fedme og tidligere kontakt med hepatotoksiske lægemidler eller kemikalier og langvarig methotrexat behandling.

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 under methotrexatbehandling blev udviklet levercirrose i isolerede tilfælde uden nogen forhøjelse af transaminaser.

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

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

* *Vurdering af luftveje* – patienten skal overvåges for symptomer på lungedysfunktioner. Om nødvendigt udføres lungefunktionstest. Lungerelaterede symptomer (især tør, uproduktiv hoste) eller udvikling af uspecifik pneumonitis under methotrexat-behandling kan være tegn på potentielt farlig beskadigelse og kan nødvendiggøre behandlingsafbrydelse og nøje overvågning. Ved methotrexat-induceret lungesygdom er der typisk feber, hoste, dyspnø eller hypoxæmi, skønt det kliniske billede varierer. Der skal tages røntgen af thorax for at udelukke infektion. Akut eller kronisk interstitiel pneumoni kan forekomme, ofte ledsaget af eosinofili, og dødelige tilfælde er beskrevet. Patienterne skal informeres om risikoen for pneumoni og tilrådes straks at kontakte lægen, hvis de får 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.

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

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

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

 Der skal udvises særlig forsigtighed ved nedsat lungefunktion.

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

 *Nyrefunktionsnedsættelse og patienter med risiko for nyrefunktionsnedsættelse*

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

 Hvis der er risiko for nyrefunktionsnedsættelse (f.eks. hos ældre), skal der monitoreres hyppigere. Dette gælder navnlig ved samtidig administration af lægemidler, som har indvirkning på udskillelsen af methotrexat eller forårsager nyreskade (f.eks. NSAID), eller som potentielt kan hæmme hæmatopoiesen (se pkt. 4.5).

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

 *Immunsystem*

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

 *Malignt lymfom*

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

 *Pleuraeffusion eller ascites*

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

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

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

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

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

 *Tilskud af folsyre*

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

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

 *Vitaminprodukter*

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

 *Fotosensitivitet*

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

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

 *Hudtoksicitet*

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

 *Encefalopati/leukoencefalopati*

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

 *Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)*

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

Tabletterne indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption, galactoseintolerans, Lapp lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke tage denne medicin.

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

Farmakodynamiske interaktioner

*Hepatotoksiske midler*

Grundet den potentielle toksiske effekt på leveren bør yderligere hepatotoksiske lægemidler ikke bruges samtidig med methotrexat. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør patienterne overvåges nøje for tegn og symptomer på levertoksicitet, herunder nøje overvågning af leverenzymer. Indtagelse af alkohol bør undgås eller minimeres (se pkt. 4.4).

Potentielle hepatotoksiske midler inkluderer f.eks. retinoider (f.eks. aciretin, etrenitat), azathioprin og leflunimod.

*Hæmatotoksiske midler*

Hæmatotoksiske lægemidler bør ikke tages samtidig med methotrexatbehandling. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør patienterne overvåges nøje for tegn og symptomer på hæmatotoksicitet, herunder nøje overvågning af blodtælling og trombocytter (se pkt. 4.4).

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

Hvis patienten (tidligere) er blevet behandlet med lægemidler med mulige uønskede virkninger på knoglemarven (f.eks. sulfonamider, trimethoprim/sulfamethoxazol, chloramphenicol, pyrimethamin) skal risikoen for hæmatopoietiske forstyrrelser tages i betragtning. Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret akut megaloblastisk pancytopæni ved samtidig behandling med folatantagonister, såsom trimethoprim/sulfamethoxazol.

*Lægemidler, der påvirker niveauet af folsyre, og folsyreindeholdende vitaminpræparater*

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

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

Selv om kombinationen af methotrexat og sulfasalazin kan øge effekten af methotrexat og som følge heraf medføre flere bivirkninger på grund af hæmningen af folsyresyntesen gennem sulfasalazin, er disse bivirkninger kun observeret i sjældne individuelle tilfælde i løbet af adskillige studier.

Virkningen af methotrexat kan blive nedsat ved samtidig administration af folinsyre eller vitaminpræparater med folsyre eller folsyrederivater (se pkt. 4.4).

*Ciclosporin*

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

Farmakokinetiske interaktioner

*Interaktioner, der kan øge niveauet af methotrexat*

Regelmæssig overvågning af patienter er særlig nødvendig hvis høje methotrexatdoser gives samtidig med lægemidler, der reducerer methotrexats proteinbinding, elimination eller forårsager nyreskader. Hvis samtidig brug ikke kan undgås, bør dosisjustering af methotrexat overvejes. Overvågning af serumniveauer af methotrexat kan være brugbart.

Probenecid og svage organiske syrer, som loop diuretika, og pyrazoler (phenylbutazon) kan reducere eliminationen af methotrexat, hvorved højere serumkoncentrationer kan antages, hvilket kan medføre hæmatologisk toksicitet.

Methotrexat bindes til plasmaproteiner og visse lægemidler, såsom antidiabetika, thiazide diuretika, sulfonamider, phenytoin, barbiturater, beroligende midler, orale kontraceptiva, amidopyrinderivativer, doxorubicin, p-aminobenzoesyre, visse antibiotika såsom penicilliner (f.eks. amoxicillin), tetracycliner, chloramphenicol mindsker bindingen hvilket kan føre til øget toksicitet ved samtidig brug.

Der er også mulighed for øget toksicitet når lavdosis methotrexat og NSAIDer eller salicylater kombineres. NSAIDer kan forårsage nyreskade.

Nedsat methotrexatclearance, som resulterer i øget/forlænget eksponering til methotrexat i blodet til potentielle toksiske niveauer er blevet rapporteret ved samtidig administration af levetiracetam og methotrexat. Niveauer af methotrexat og levetiracetam i blodet bør overvåges nøje hos patienter, der behandles med de to lægemidler samtidigt.

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

Penicilliner (f.eks. amoxicillin), glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin og cefalotin kan i enkelte tilfælde nedsætte den renale clearance af methotrexat, hvilket kan øge serumkoncentrationen af methotrexat og forårsage hæmatologisk og gastrointestinal toksicitet.

Anvendelse af procarbazin under methotrexat-højdosisbehandling øger risikoen for nedsat nyrefunktion. Ved kombination med andre cytostatiske lægemidler skal muligheden for forsinket clearance af methotrexat tages i betragtning.

*Interaktioner, der kan sænke niveauet af methotrexat*

Samtidig anvendelse af enzyminducerende antikonvulsiva (carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, primidon) kan sænke methotrexateksponeringen og forringe den terapeutiske effekt. Dosisjustering af methotrexat bør overvejes ved samtidig brug. Overvågning af serumniveauer af methotrexat kan være brugbart.

Cholestyramin kan øge den non-renale elimination af methotrexat ved at forstyrre det enterohepatiske kredsløb. Hvis anvendelse af cholestyramin ikke kan undgås, bør doser af cholestyramin og methotrexat adskilles så meget som muligt.

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

*Methotrexats effekter på andre andre lægemidler*

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

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

*Theophyllin og koffein*

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

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

*Infektionsrisiko og vacciner*

Vaccination af patienter, der får kemoterapeutika, med levende vacciner, kan føre til alvorlige og fatale infektioner (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 må vaccination med levende vacciner ikke foretages (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.

*Stråleterapi*

Stråleterapi under methotrexatbehandling kan øge risikoen for bløddels- og knoglenekrose (se pkt. 4.8).

**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 3 måneder efter seponering. Mænd bør ikke donere sæd under behandling med methotrexat og i 3 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, især ved de doser, der typisk anvendes ved onkologiske indikationer.

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

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

Amning

Methotrexat udskilles i human mælk og kan medføre toksicitet hos det ammende barn. Behandlingen er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Amning skal derfor 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. Hvad angår onkologiske indikationer, anbefales kvinder, der ønsker at blive gravide, at søge rådgivning på et genetisk rådgivningscenter, om muligt før behandlingen. Mænd bør søge rådgivning om sæddeponering, før behandlingen igangsættes, da methotrexat kan være genotoksisk ved høje doser (se pkt. 4.4).

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

 Forekomst og sværhedsgrad af bivirkninger afhænger af dosis, administrationshyppighed, administrationsmåde samt behandlingsvarighed.

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

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

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

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

 Tabel over bivirkninger

 Hyppigheden af bivirkningerne er klassificeret som følgende: 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).

|  | Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Infektioner | Opportunistis-ke infektioner | Herpes zoster, sepsis.Reaktivering af inaktiv kronisk infektion | *Pneumocystis jiroveci-*pneumoni | Sepsis, som medfører død.  |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper) |  |  | Lymfom1 |  |  |  |
| Blod og lymfesystem |  | Leukopeni, trombocytopeni, anæmi | Knoglemarvs-depression, pancytopeni, agranulocytose, hæmatopoietiske lidelser | Megaloblastisk anæmi | Hypogamma-globulinæmi,aplastisk anæmi, lymfoprolife-rative sygdomme, neutropeni, lymfadenopati | Eosinofili, |
| Immunsystemet |  |  | Anafylaktis-ke reaktioner, allergiske reaktioner, anafylaktisk shock |  | Immunosuppression |  |
| Metabolisme og ernæring  |  |  | Diabetes mellitus |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  |  | Depression, konfusion | Humørsvingninger | Søvnløshed |  |
| Nervesystemet |  | Hovedpine, svimmel-hed, træthed, døsighed | Kramper, vertigo | Hemiparese, parese | Cerebralt ødem,akut aseptisk meningitis med menin-gisme (lammelse, opkastning), irritation, dysatri, afasi, letargi, Transitorisk let kognitiv dysfunktion, dysartri, usædvanlige fornemmelser i kraniet, smerter, muskulær asteni, paræstesi/hypæstesi, smagsændringer (metalsmag) | Encefalopati,leukoencefalopati |
| Øjne |  |  |  | Svære synsforstyrrelser | Konjunctivitis, nedsat syn, retinopati |  |
| Hjerte |  |  |  | Perikardiel effusion, perikarditis, perikardietamponade |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Næseblødning | Hypotension, thromboembo-liske hændelser | Vaskulitis |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Interstitiel alveolitis/pneumonitis (kan være fatal) | Interstitiel fibrose | Respirationsparalyse, dyspnø, pharyngitis2, bronkial astma | Kronisk interstitiel obstruktiv lung sygdom (KOL), pleuritis, tør hoste, pleuraeksudat | Alveolitis,Pulmonal alveolær blødning3 |
| Mave-tarm-kanalen4 | Stomatitis, appetitløs-hed, kvalme, opkast, dyspepsi, abdominal smerte | Mundsår, diarré | Gastrointestinale ulcera og blødning | Pancreatitis, gingivitis, enteritis, melæna | Toksisk megacolon,hæmatemese |  |
| Lever og galdeveje | Forhøjet alkalisk phosphatase og bilirubin.Forhøjede transaminaser (ALAT, ASAT) |  | Cirrose, fibrose og fedtlever degeneration, nedsat serumalbumin | Hepatotoksicitet, akut hepatitis  | Reaktivering af kronisk hepatitis, leversvigt |  |
| Hud og subkutane væv |  | Erythem, exantem, pruritus, alopeci | Allergisk vaskulitis, herpeslignende huderuptioner, Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, stigning i noduli rheumatici, øget hudpigmentering, nedsat sårheling, reaktioner på fotosensitivitet | Hyperpigmentering af negle, akne, petekkier, depigmentering urticaria, erythema multiforme, smertefuld skade på psoriatiske læsioner, hudulceration, onykolyse | Akut paronyki, telangiectasia, furunkulose, ekkymose, hidradenitis,  | Hudeksfoliation/eksfoliativ dermatitis |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Osteoporose, arthralgi, myalgi | Stressfraktur |  | Osteonekrose i kæberne (sekundært til lymfoproliferative sygdomme) |
| Nyrer og urinveje |  |  | Forstyrret vandladning.Inflammation og ulceration af urinblæren (kan være med hæmaturi), nedsat nyrefunktion, nefropati | Oliguri, anuri, elektrolytforstyrrelser | Dysuri, azotæmi, cystitis, hæmaturi, proteinuri |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Vaginal inflammation og ulceration | Impotens, nedsat menstruation | Tab af libido, dannelse af defekte oocyter eller sædceller, forbigående oligospermi, infertilitet, vaginalt udflåd, vaginal blødning, gynækomasti |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |  | Kulderystelser |  | Feber | Asteni, ødem |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  |  |  |  |  | Øget risiko for toksiske reaktioner (blød vævsnekrose, osteonekrose) under stråle-behandling, psoriasis læsioner kan blive værre fra samtidig udsættelse for methotrexat og ultraviolet stråling |

1 Kan være reversible (se pkt. 4.4).

2 Se pkt. 4.4.

3 Er indberettet ved anvendelse af methotrexat i reumatologiske og relaterede indikationer.

4 Alvorlige gastrointestinale bivirkninger kræver ofte dosisreduktion. Ulcerøs stomatitis og diarré kræver ophør med methotrexatbehandling på grund af risiko for ulcerativ enteritis og fatal intestinal perforation.

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

 Methotrexattoksicitet påvirker primært det hæmatopoietiske og gastrointestinale system. Symptomerne omfatter leukocytopeni, trombocytopeni, anæmi, pancytopeni, neutropeni, knoglemarvssuppression, mucositis, stomatitis, oral sårdannelse, kvalme, opkastning, gastrointestinal sårdannelse og gastrointestinal blødning. Visse patienter udviste ingen tegn på overdosering.

 Der er rapporteret tilfælde af dødsfald pga. sepsis, septisk shock, nyresvigt og aplastisk anæmi.

 Der er rapporteret om tilfælde af overdosering, undertiden dødelige, ved fejlagtig daglig (i stedet for ugentlig) indtagelse af oralt methotrexat. I den forbindelse er der ofte beskrevet symptomer i form af hæmatologiske og gastrointestinale reaktioner.

 Behandling

 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 den utilsigtede dosis methotrexat gives intravenøst eller intramuskulært i løbet af en time.

 Observation af serum methotrexat-koncentrationer er relevant til vurdering af den rigtige dosis af calciumfolinat og behandlingsvarigheden.

 I tilfælde af massiv overdosering kan hydrering og alkalisering af urinen være nødvendig for at undgå aflejringer af methotrexat og/eller dets metabolitter i de renale tubuli. Hverken hæmodialyse eller peritonealdialyse er påvist at forbedre eliminationen af methotrexat. Der er rapporteret om effektiv clearance af methotrexat med akut, periodisk hæmodialyse ved hjælp af et high-flux-dialyseapparat.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

 Methotrexat (4-amino-10-methylfolinsyre) er en folinsyreantagonist, som hæmmer reduktionen af folinsyre hvilket fører til nedsat cellulær proliferation. Methotrexat går ind i cellerne gennem en aktiv transportmekanisme af reducerede folater. Som et resultat af polyglutamination af methotrexat, hvilket er forårsaget af folylpolyglutamatenzym, øges varigheden af den cytotoksiske effekt af lægemidlet i cellen. Methotrexat er en fasespecifik substans, hvis primære virkning er rettet mod cellemitosens S-fase. Det virker generelt mest effektivt på aktivt prolifererende væv så som maligne celler, knoglemarv, føtale celler, hud epitel, oral og intestinal mucosa samt celler i urinblæren. Da proliferationen af maligne celler er hurtigere end for de fleste normale celler, kan methotrexat nedsætte hastigheden af proliferationen af maligne celler uden af forårsage skade på normalt væv.

 Calciumfolinat er en folinsyre, som anvendes til at beskytte normale celler fra den toksiske effekt af methotrexat. Calciumfolinat går ind i cellen gennem en specifik transportmekanisme, omdannes i cellen til aktive folater og ophæver hæmningen af DNA- og RNA-prækursor syntesen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Virkningen af oralt administreret methotrexat afhænger af dosens størrelse. Den maksimale koncentration i serum nås indenfor 1-2 timer. Normalt absorberes en dosis methotrexat på 30 mg/m2 eller derunder hurtigt og fuldstændigt. Biotilgængeligheden af oralt administreret methotrexat er høj (80-100%) i doser på 30 mg/m2 eller mindre. Ved doser over 30 mg/m2 bliver absorptionen ikke-lineær og ved doser over 80 mg/m2 ufuldstændig.

 Fordeling

 Cirka 50 % af methotrexat er proteinbundet. Efter fordelingen til kropsvæv kan høje koncentrationer findes især i leveren, nyrerne og milten i form af polyglutamat, som kan vedvare i uger eller måneder. Når methotrexat administreres i små doser, passerer stoffet over i kropsvæsken i meget små mængder.

 Biotransformation

 Cirka 10 % af den administrerede methotrexatdosis metaboliseres i leveren. Den primære metabolit er 7-hydroxymethotrexat.

 Elimination

 Udskillelse sker hovedsageligt som uomdannet stof og primært renalt via glomerulær filtration og aktiv udskillelse i proksimale tubuli. Cirka 5-20 % methotrexat og 1-5 % af 7-hydroxymethotrexat elimineres biliært. Der er udtalt enterohepatisk cirkulation.

 Den terminale halveringstid er i gennemsnit 6-7 timer, og der er betydelig variation (3‑17 timer). Halveringstiden kan forlænges op til 4 gange hos patienter med et tredje fordelingsrum (pleural effusion, ascites).

 Særlige populationer

 Hos patienter med nedsat nyrefunktion er eliminationen markant forlænget.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Kroniske toksicitetsforsøg udført med mus, rotter og hunde viste toksiske virkninger i form af gastrointestinale læsioner, myelosuppression og hepatotoksicitet. Dyreforsøg viser, at methotrexat hæmmer fertiliteten, og er embryo- og føtotoksisk. Der er identificeret teratogene virkninger hos fire dyrearter (rotter, mus, kaniner, katte). I rhesusaber er der ikke set misdannelser. Methotrexat er mutagent både *in vitro* og *in vivo.* Det er påvist at methotrexat forårsager kromosomale afvigelser i dyreceller samt i humane knoglemarvsceller, men den kliniske betydning af disse fund er ikke fastlagt. Karcinogenicitet i gnavere indikerer ikke en øget forekomst af tumorer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Lactosemonohydrat

 Mikrokrystallinsk cellulose

 Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

 Opbevar tabletbeholderen/blisteren i den ydre pakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 HDPE-beholder med låg af polypropylen (PP) med eller uden børnesikret mekanisme.

 2,5 mg: 10, 12, 24, 28, 30, 50 and 100 tabletter.

 10 mg: 10, 15, 25, 50 and 100 tabletter.

 PVC/Alu blisterpakning.

 2,5 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 og 120 tabletter.

 10 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 og 120 tabletter.

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. Alle, der håndterer methotrexat, bør vaske hænder før og efter administration af en dosis. Engangshandsker bør anvendes ved håndtering af methotrexat tabletter. Kvinder som er gravide, planlægger graviditet eller ammer, bør undgå at håndtere methotrexat tabletter, hvis muligt.

 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.

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

 Utilsigtet indtagelse kan være dødeligt for børn.

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

**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)**

 2,5 mg: 56359

 10 mg: 56360

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. august 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 3. marts 2025