

5. april 2024

PRODUKTRESUMÉ

for

Methotrexate "Pfizer", injektions-/infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
9121

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Methotrexate "Pfizer"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Methotrexat 25 mg/ml

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Natriumchlorid: 89,14 mg pr. 20 ml hætteglas

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektions-/infusionsvæske, opløsning.
Gul til orange opløsning med pH 7.0-9.0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Visse maligne lidelser.

4.2 Dosering og administration
Præparatet kan gives intravenøst, intramuskulært og intratekalt.

Doseringen er individuel og baseres på patientens legemsoverflade eller -vægt. Hvis patienten er svært overvægtig eller lider af kraftig væskeophobning, bør doseringen baseres på et estimat af den ideelle legemsvægt.

I lavdosisområdet gives 10-40 mg pr. m² legemsoverflade 1-2 gange ugentlig, i reglen kombineret med andre præparater.

I højdosisområdet anvendes 500 mg-5 g pr. m² legemsoverflade som i.v. injektion eller infusion.

Højdosisbehandling med præparatet efterfølges af indgift af 15 mg folininsyre (leucovorin) pr. m² legemsoverflade hver 6. time i 1-3 døgn. Første folininsyre-dosis gives almindeligvis 24 timer efter påbegyndt indgift af methotrexat.

Se i øvrigt nedenstående doseringsskema og skema over folininsyredosering ved højdosis methotrexatbehandling.

Doseringsskema. Maligne sygdomme

Dosis (mg/m ²)	Administrationsvej	Hyppighed	Folinin-rescue
Standarddosis 30-50 15×5 dage	Intravenøs bolus Intravenøs bolus, intramuskulært	Ugentligt Hver 2.-3. uge	- -
Mellem dosis 50-150 240 500-1000	Intravenøs støddosis Intravenous infusion Intravenous infusion (36-48 timer)	Hver 2.-3. uge Hver 4.-7. dag 2-3 uger	- + +
Højdosis 1000-12000	Intravenøs (1-24 timer)	Hver 1.-3. uge	+

Folininsyredosering ved højdosis methotrexat-behandling

Methotrexatdosis	Methotrexat koncentration ved 48 timer (M)	Tid (timer efter methotrexat)	Folininsyredosering	
			mg/m ² Hver 6. time	Antal af doser
50-250 mg/kg over 6 timer	$<5 \times 10^{-7}$	48	15	7
	$\geq 5 \times 10^{-7}$	48	15	8
	$\geq 1 \times 10^{-6}$	48	100	8
	$\geq 2 \times 10^{-6}$	48	200	8
	$\geq 5 \times 10^{-6}$	96	Fortsæt tidligere behandling indtil koncentrationen er $\leq 5 \times 10^{-7}$	

Inklusive præhydrering i 12 timer med 1,5 l/m² væske med 10 meq bikarbonat og 20 meq kalciumchlorid/l for at opnå alkalisk diurese (urinen bør have pH $\geq 7,0$).

Intratekal administration

Voksne

Hvis nødvendigt skal Methotrexate ”Pfizer”, som er ukonserveret, fortyndes yderligere med sterilt, ukonserveret fortyndingsmiddel, f.eks. 0,9% natriumchloridopløsning.

De følgende er repræsentative anbefalinger til intratekal administration, og kan ændres baseret på specifikke behandlinger, der tager individuelle patientbehov i betragtning.

Udtag et volumen cerebrospinalvæske svarende til det volumen methotrexat-opløsning, der skal administreres.

Maksimalt anbefalet enkeltdosis er 15 mg svarende til 0,6 ml Methotrexate "Pfizer", injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Administrer 10-15 mg (0,4 ml – 0,6 ml) methotrexat intratekalt 2 gange om ugen indtil cerebrospinalvæsken er klar, derefter 1 ugentlig dosis i 2-6 uger, efterfulgt af månedlige doser.

Alternativt administreres 1 dosis på 10 mg/m² (absolut maksimaldosis på 15 mg må ikke overskrides) med 2-5 dages interval indtil cerebrospinalvæsken normaliseres. 1 eller flere yderligere doser kan administreres ugentlig i 2 uger og herefter månedligt.

Methotrexat standarddosis er 12,5 mg (svarende til 0,5 ml).

Pædiatrisk population

Anbefalet dosisforslag (intratekalt) til børn baseret på alder i stedet for legemsoverflade, idet volumen af cerebrospinalvæske nærmer sig voksenalværdier tidligere end legemsoverfladearealet gør. Til børn anvendes følgende konstante doser:

Alder	Dosis
< 1 år	6 mg
1 år	8 mg
2 år	10 mg
> 3 år	12 mg

Ældre

Det bør overvejes at anvende relativt lavere doser hos ældre, da disse ofte kan have nedsat lever- og nyrefunktion samt nedsat folatniveau. Samtidig bør ældre monitoreres omhyggeligt for symptomer på toksicitet (se pkt. 4.4). Se skema herunder, dosisnedsættelse ved nedsat nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion

Methotrexate udskilles i stor udstrækning via nyrerne og bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3 og 4.4). Dosis bør justeres for at undgå akkumulering. Se skema herunder for anbefalede startdoser hos patienter med nedsat nyrefunktion. Yderligere justering af dosis kan blive nødvendigt på grund af stor individuel variation i pK-værdier.

Skema for dosisnedsættelse af methotrexatdoser <100 mg/m² ved nedsat nyrefunktion

Kreatininclearance (ml/min)	% af dosis, som skal administreres
>60	100
30-59	50
<30	Methotrexat må ikke administreres.

Skema for dosisnedsættelse af methotrexatdoser >100 mg/m² ved nedsat nyrefunktion

Kreatininclearance (ml/min)	% af dosering
>80	100
≈80	75
≈60	63
<60	Methotrexat må ikke administreres.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for methotrexat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Knoglemarvssuppression.
- Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 30 ml/min) for methotrexat-doser $<100 \text{ mg/m}^2$, samt moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 60 ml/min) for methotrexatdoser $>100 \text{ mg/m}^2$ (se pkt. 4.2).
- Svært nedsat leverfunktion.
- Amning (se pkt. 4.6).
- Ved intratekal brug må der ikke anvendes fortyndingsmidler med konservering.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Methotrexate "Pfizer" bør kun anvendes under tilsyn af en læge med særligt kendskab til antineoplastisk behandling. Methotrexate "Pfizer" kan forårsage toksiske reaktioner, som kan være dødelige. Patienten bør informeres om risici og være under medicinsk tilsyn. Patienten bør også informeres om symptomerne på toksicitet og om at kontakte lægen straks disse opstår.

Ved langtidsbehandling af non-malign sygdom bør methotrexat ikke anvendes ved følgende sygdomme/lidelser. Ved antineoplastisk behandling bør patienterne følges nøje.

- aktivt mavesår.
- leversygdom.
- kronisk infektion.
- alkoholisme.

Patienter med bloddyskrasi, nedsat nyrefunktion, ulcus ventriculi, ulcus duodeni, ulcerøs kolit, ulcerøs stomatit, svækkelse pga. diarre, pleuraekssudat og ascites samt små børn og ældre bør vurderes nøje. Eliminationen af methotrexat hos ældre kan være nedsat.

Høje doser bør ikke anvendes ved tilstedeværende ascites eller pleuraekssudater. Methotrexat elimineres langsomt fra tre-kompartiment områder (f.eks. pleuraekssudater, ascites). Dette medfører forlænget halveringstid og uforudsigelig toksicitet. Det anbefales at fjerne væskeansamlinger inden behandling og at monitorere patienter med udtalte væskeansamlinger.

Patienternes tilstand bør vurderes før og under behandlingen, så tegn på mulige toksiske virkninger eller bivirkninger kan opdages og vurderes hurtigst muligt. I vurderingen forud for behandling bør fuldstændig blodanalyse, samt lever- og nyrefunktionsundersøgelser og røntgen af thorax indgå samt testning for hepatitis B og C.

Følgende kræver særlig opmærksomhed og tæt opfølgning:

- *Infektioner:* Methotrexat har immunsuppressiv virkning, hvilket kan føre til alvorlige og i nogle tilfælde fatale infektioner. Behandling med antibiotika kan være nødvendig. Methotrexat skal anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med aktiv infektion og er normalt kontraindiceret til patienter med kendt eller laboratoriepåvist immundefektsyndrom. Der kan opstå potentielt dødelige infektioner, herunder *Pneumocystis jiroveci* pneumoni, under behandling med methotrexat. *Pneumocystis jiroveci* bør overvejes hos patienter med lungesymptomer.

- *Gastrointestinale bivirkninger:* Symptomer på gastrointestinal toksicitet, som sædvanligvis først viser sig som kvalme, diarre eller stomatitis resulterende i dehydrering, skal medføre afbrydelse af behandlingen og understøttende behandling bør iværksættes. Fortsat behandling kan føre til hæmorrhagisk enterit og død som følge af intestinal perforation.
- *Levertoksicitet:* Methotrexat kan have levertoksisk effekt og kronisk levertoksicitet (fibrose og cirrose) kan opstå efter forlænget behandling og efter høje kumulative doser. Leverskader og leverfunktionsnedsættelse i anamnesen kræver særlig opmærksomhed og samtidig anvendelse af andre hepatotoksiske stoffer bør undgås, herunder indtagelse af alkohol.
Forbigående stigning i transaminaser til 2 eller 3 gange den øverste grænse af normalt ses hyppigt og kræver normalt ikke ændring i behandlingen. I tilfælde med vedvarende stigning i leverrelaterede enzymer bør en reduktion af dosis eller seponering af behandlingen overvejes.
Der ses ofte histologiske ændringer ved leverbiopsi efter langvarig brug, der er set fibrose og cirrose, sidstnævnte uden forudgående symptomer eller abnorme levertal. Ved mild grad af ændringer (Roenigk grad I, II, IIIa) kan behandlingen fortsætte og patienten monitoreres. Behandlingen bør afbrydes hos patienter med vedvarende abnorme leverfunktionstest, der ikke ønsker leverbiopsi samt hos patienter som udviser moderate til alvorlige ændringer (Roenigk grad IIIb eller IV).
Methotrexat kan reaktivere hepatitis B-infektion eller forværre hepatitis C-infektion, hvilket kan resultere i dødsfald. Reaktivering af hepatitis B-infektion er forekommet efter ophør af behandling med methotrexat.
- *Lungetoksicitet:* Methotrexat kan forårsage lungetoksicitet, herunder akut eller kronisk interstitiel pneumonitis, ikke-specifik pneumonitis og pleural effusion. Symptomer på dette kan f.eks. være tør uproduktiv hoste, hoste, brystmerter, feber, dyspnø, hypoxæmi og infiltrater, som kan ses på røntgenbilleder. Lungetoksicitet kan opstå på alle tidspunkter under behandling, og kan kræve afbrydelse af behandlingen og nøje undersøgelse.
- 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.
- *Neurotoksicitet:* Der er set kronisk leukoencefalopati hos patienter, som er blevet behandlet med gentagne doser af højdosis methotrexat med folininsyretilskud også uden kranial bestråling.
Der er også set leukoencefalopati hos patienter i behandling med oral methotrexat. Afbrydelse af behandlingen medfører ikke altid komplet restitution.
Et forbigående neurologisk syndrom er set hos patienter i højdosisbehandling. Manifestationer af dette syndrom kan vise sig som ændret adfærd, fokale sensomotoriske symptomer herunder forbigående blindhed og unormale reflekser. Årsagen er ikke kendt. CNS-toksicitet efter intratekal administration af methotrexat kan klassificeres således: Akut kemisk araknoiditis, subakut myelopati og kronisk leukoencefalopati. CNS-toksicitet kan være progressiv og dødelig. Risikoen for leukoencefalopati øges ved

kombination af intratekal methotrexat og kranial strålebehandling. Der skal monitoreres for symptomer på neurotoksicitet efter intratekal administration af methotrexat. Intratekal og intravenøs administration af methotrexat kan føre til akut encefalitis og akut encefalopati med dødelig udgang.

Der er set patienter med periventrikulære CNS-lymfomer, som udviklede cerebellar herniering efter intratekal administration af methotrexat.

Der er set tilfælde af neurologiske bivirkninger rangerende fra hovedpine til paralyse, koma og slagtilfældelignende tilstande især hos børn og unge efter intratekal administration af methotrexat i kombination med intravenøs cytarabin.

- *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.
- *Hudtoksicitet:* På grund af risiko for fototoksicitet skal patienten undgå sollys og solarium. Der er set alvorlige og af og til dødelige hudreaktioner, som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) efter enkelt- eller flere doser af methotrexat. Behandling med methotrexat samtidig med strålebehandling kan øge risikoen for vævsnekrose og osteonekrose. Psoriasiselementer kan forværres ved samtidig udsættelse for ultraviolet stråling.
- *Nyretoksicitet:* Methotrexat udskilles primært via nyrerne, og ved nyreinsufficiens skal dosis evt. reduceres. Høje doser kan forårsage udfældning af methotrexat eller dets metabolitter i de renale tubuli og dermed øge risiko for alvorlige nyreskader. Det anbefales at forebygge ved alkalisering af urinen og sikring af høj diurese.

Da methotrexat hovedsageligt udskilles via nyrerne, kan der ved nedsat nyrefunktion forventes forhøjede koncentrationer, hvilket kan resultere i alvorlige bivirkninger.

Der skal monitoreres oftere, hvis der er en risiko for nedsat nyrefunktion (f.eks. hos ældre). Dette gælder især ved samtidig administration af lægemidler, som har indvirkning på udskillelsen af methotrexat eller forårsager nyreskade (f.eks. NSAID), eller som potentielt kan hæmme hæmatopoiesen.

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

Samtidig anvendelse af protonpumpehæmmere og methotrexat skal undgås især hos patienter med nedsat nyrefunktion.

- *Knoglemarvssuppression:* Methotrexat kan forårsage knoglemarvssuppression som kan opstå pludseligt, selv ved lave doser. Ethvert udtalt fald i antallet af leukocytter eller trombocytter bør medføre øjeblikkelig indstilling af administrationen af methotrexat, og passende understøttende behandling bør initieres. Methotrexat kan forårsage anæmi, aplastisk anæmi og pancytopeni. Methotrexat bør ikke anvendes hos patienter med utilstrækkelig hæmatopoiese (se pkt. 4.5). Nadir for cirkulerende leukocytter, neutrofile granulocytter og trombocytter indtræder almindeligvis 5-13 dage efter i.v.-startdosis (med regenerering mellem dag 14 og dag 28). Leukocytter og neutrofile granulocytter

udviser af og til to fald, et efter 4-7 dage og et sekundært nadir efter 12-21 dage efterfulgt af regenerering. Behandling med methotrexat ved neoplastiske sygdomme bør kun fortsættes, såfremt forventet fordel er større end risikoen for alvorlig myelosuppression.

- *Højdosishandling:* Ved højdosishandling skal der samtidig gives folininsyre. Serumkoncentrationen af methotrexat er en værdifuld indikator for, hvor længe folininsyrebehandlingen bør fortsættes. Folininsyremangel kan øge toksiciteten af methotrexat.
- *Tumorlysesyndrom:* Methotrexat kan inducere tumorlysesyndrom hos patienter med hurtigt voksende tumorer. Eventuelle komplikationer af tumorlysesyndrom kan minimeres profylaktisk eller farmakologisk.

Forsigtighed anbefales ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion idet nedsat nyrefunktion forringer eliminationen.

Nyrefunktionen bør monitoreres med nyrefunktionsprøver og urinalyser. Hvis serumkreatinin er forhøjet, bør dosis nedsættes. Methotrexat bør ikke anvendes ved kreatininclearance under 30 ml/min. Methotrexatdoser på $>100 \text{ mg/m}^2$ må ikke gives, hvis kreatininclearance er under 60 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.3).

Behandling med methotrexatdoser på $>100 \text{ mg/m}^2$ bør ikke initieres, hvis urinens pH er under 7,0. Alkalisering af urinen skal testes ved gentagen pH-måling (mindst 6,8) i mindst de første 24 timer efter initiering af methotrexat.

Immunsuppressiv effekt

Respons på vaccine kan være reduceret under behandling med methotrexat. Vaccination med en levende vaccine bør undgås.

Laboratorietestning

Lungefunktionstest bør udføres ved mistanke om lungesygdom (f.eks. interstitiel pneumonitis).

Methotrexatkoncentration

Omhyggelig monitorering af plasmakoncentrationen kan signifikant nedsætte toksicitet og mortalitet ved efterfølgende justering af dosis af methotrexat og iværksættelse af folininsyre-behandling se pkt. 4.9.

Patienter med følgende lidelser: pleuraekssudat, ascites, gastrointestinal obstruktion, tidligere cisplatinbehandling, dehydrering, sur urin og nedsat nyrefunktion, er prædisponerede for at udvikle forhøjet eller forlængede methotrexatkoncentrationer og kan have gavn af rutinemæssig monitorering.

Visse patienter har nedsat methotrexatclearance. Det er vigtigt, at disse patienter bliver identificeret indenfor 48 timer, idet methotrexattoksicitet ikke altid er reversibel, hvis ikke supplerende behandling med folininsyre iværksættes indenfor 42-48 timer.

Monitoring af methotrexatkoncentrationen bør indeholde bestemmelse af methotrexatniveau efter 24, 48 og 72 timer samt vurdering af hastigheden, hvormed koncentrationen falder (for at kunne afgøre hvor længe der skal fortsættes med folininsyre-behandlingen).

Særlige patientgrupper

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning er dokumenteret for pædiatriske patienter.

Der er set beregningsfejl af dosis til intravenøs- og intratekal administration (især hos unge). Se dosisberegning i pkt. 4.2.

Præmature og nyfødte med lav fødselsvægt kan have en større risiko for at udvikle toksicitet. Dette produkt indeholder ikke benzylalkohol. Hvis der benyttes en høj dosis, eller hvis methotrexat administreres intratekalt, bør der ikke bruges et fortyndingsmiddel, der indeholder benzylalkohol. Der kan i stedet benyttes en 0,9% natriumchloridopløsning uden konserveringsmiddel.

Alvorlig neurotoksicitet, som manifesterer sig som generaliserede eller fokale krampeanfald, er set med uventet øget hyppighed hos pædiatriske patienter med akut lymfoblastisk leukæmi, som blev behandlet med intravenøs methotrexat.

Ekstravasation bør undgås, da methotrexat er vævsirriterende. Ved tegn eller symptomer på ekstravasation under intravenøs administration af methotrexat skal infusionen omgående stoppes. Patientens smerter kan lindres ved at nedkøle området og holde det nedkølet i 24 timer. Patienten bør følges nøje i den efterfølgende tid, da nekroser kan optræde flere uger senere. Ved ekstravasation skal plastikkirurg tilkaldes med henblik på evt. excision.

Patienter, som behandles med lave doser af methotrexat, kan udvikle maligne lymfomer. Der kan forekomme spontan remission, når behandlingen med methotrexat afbrydes. Det er derfor muligt, at cytotoksisk behandling ikke er nødvendig. Behandlingen med methotrexat skal stoppes, hvis denne uønskede hændelse opstår. Derefter indledes en passende behandling, hvis der ikke forekommer remission.

Der er set øget toksicitet hos patienter i 24-timers infusionsbehandling med methotrexat, og som samtidig fik blodtransfusion, sandsynligvis som følge af høje serumkoncentrationer af methotrexat.

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 spermatogenesis og oogenesis 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 Methotrexate "Pfizer" 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.

Methotrexate “Pfizer” indeholder natrium

Methotrexate ”Pfizer” (1 ml og 2 ml hætteglas)

Indeholder mindre end 1 mmol (23 mg natrium) pr. hætteglas. Patienter, som er på diæt med lavt natriumindhold, kan informeres om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

Methotrexate “Pfizer” (20 ml hætteglas)

Hvert 20 ml hætteglas indeholder 89,14 mg natrium, svarende til 4,457% af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Hvis den maksimale daglige dosis af Methotrexate “Pfizer” resulterer i et indtag af natrium på over 17 mmol, anses denne som ”højdosering” natrium. Dette bør tages i betragtning, når Methotrexate ”Pfizer” administreres til patienter, som er på diæt med kontrolleret natriumindhold.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Methotrexat anvendes sædvanligvis i kombination med andre cytostatika. Additiv toksicitet kan forventes ved kombinationskemoterapi med lægemidler, der har samme farmakologiske virkning, især med hensyn til knoglemarvshæmning, renal-, gastrointestinal- og lungetoksicitet (se pkt. 4.4).

Der er set øgning af nefrotoksicitet når højdosering methotrexat administreres i kombination med potentielt nefrotoksisk kemoterapi som f.eks. cisplatin.

Intravenøst indgivet cytarabin i kombination med intratekalt indgivet methotrexat kan øge risikoen for alvorlige neurologiske bivirkninger som hovedpine, paralyse, koma og leukoencephalopati (se pkt. 4.4).

Der kan forekomme interaktion med terapeutisk strålebehandling.

Non-steroidale antiinflammatoriske (NSAID) stoffer kan nedsætte den renale clearance af methotrexat og føre til alvorlig toksicitet. Samtidig administration af NSAID med højdosering methotrexat øger og forlænger plasmakonzentrationen af methotrexat, hvilket kan medføre dødsfald pga. alvorlig hæmatologisk (knoglemarvssuppression og aplastisk anæmi) og gastrointestinal toksicitet. Kombinationen bør undgås. Der bør udvises forsigtighed ved administration af lave doser af methotrexat samtidig med NSAID.

Protonpumpehæmmere

Samtidig administration af protonpumpehæmmere og methotrexat kan nedsætte methotrexatclearance og føre til forhøjede plasmakonzentrationer med kliniske symptomer på methotrexattoksicitet, som også kan ses ved overdosering. Samtidig brug af protonpumpehæmmer og højdosering methotrexat skal undgås især hos patienter med nedsat nyrefunktion.

L-asparaginase har antagonistisk effekt over for methotrexat.

Methotrexat øger plasmakonzentrationen af mercaptopurin. Denne kombination kan derfor kræve dosisjustering.

Der er set øget risiko for levertoksicitet, når methotrexat gives samtidig med etretinat.

Methotrexat kan nedsætte immunforsvaret og vaccination med levende virus bør derfor undgås.

Antibiotika

Ciprofloxacin nedsætter renal tubulær transport. Kombinationen skal monitoreres omhyggeligt.

Penicillin og sulfonamider kan nedsætte renal clearance af methotrexat. Der er set hæmatologisk og gastrointestinal toksicitet ved kombination med høj- og lavdosis methotrexat.

Orale antibiotika som f.eks. tetracyclin, chloramphenicol og ikke-absorberbare bredspektrede antibiotika kan nedsætte intestinal absorption af methotrexat eller interferere med enterohepatisk cirkulation ved at hæmme tarmfloraen og bakteriemetabolisme af methotrexat.

Samtidig administration af folatantagonister, som trimethoprim/sulphamethoxazol, øger risikoen for knoglemarvstoksicitet. Kombinationen bør undgås.

Samtidig anvendelse af pyrimethamin kan øge den toksiske virkning af methotrexat pga. antifolatvirkningen.

Levertoksiske lægemidler

Den potentielt øgede levertoksicitet, når methotrexat administreres sammen med andre levertoksiske lægemidler, er ikke undersøgt. Men levertoksicitet er set i sådanne tilfælde. Patienter, der behandles med methotrexat og andre potentielt levertoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid, azathioprin, sulfasalazin, retinoider) bør overvåges omhyggeligt for mulig risiko for levertoksicitet.

Dinitrogenoxid anæstetika til inhalation

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

Probenecid

Probenecid nedsætter renal tubulær transport. Kombinationen skal monitoreres omhyggeligt.

Vitaminer

Vitaminpræparater og orale jernpræparater indeholdende folinsyre samt derivater heraf kan ændre respons på methotrexat. Folatmangel kan dog øge toksiciteten af methotrexat.

Amiodaron

Amiodaron har induceret sår på huden hos psoriasispatienter i methotrexatbehandling.

Lægemidler med høj affinitet til plasmaproteiner

Methotrexat er delvist bundet til plasmaproteiner, derfor kan toksiciteten øges ved samtidig indgift af andre stoffer med høj proteinbinding, eksempelvis:

- sulfonylurinstoffer
- aminobenzosyre
- salicylsyrederivater

- phenylbutazon
- phenytoin
- sulfonamider
- penicillin
- tetracyclin
- probenecid
- chloramphenicol
- cholestyramin.

Leflunomid

Patienter, som samtidig tager andre levertoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid), bør kontrolleres med særlig omhu pga. øget risiko for pancytopeni.

Røde blodlegemer

Der skal udvises forsigtighed, når røde blodlegemer og methotrexat indgives samtidig. Patienter, som har fået 24-timers methotrexatinfusion efterfulgt af en transfusion, har udvist øget toksicitet sandsynligvis pga. forlænget høj plasmakoncentration af methotrexat.

Methoxalen og ultraviolet lys

Der er set hudcancer hos et lille antal patienter med psoriasis eller mycosis fungoides (kutan T-cellelymfom), som fik samtidig behandling med PUVA-terapi (methoxalen og ultraviolet lys).

Theophyllin

Methotrexat kan nedsætte clearance af theophyllin. Plasmakoncentrationen af theophyllin skal monitoreres ved samtidig brug med methotrexat.

Antireumatiske lægemidler

Stigning i de toksiske virkninger af methotrexat forventes normalt ikke, når methotrexat gives samtidig med antireumatiske midler (f.eks. guldsalte, penicillamin, hydroxychloroquin, sulfasalazin, azathioprin, cyclosporin).

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 sygdomsmatchedede 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 sygdomsmatchedede patienter, der var blevet behandlet med andre lægemidler end methotrexat.

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

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

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

Fertilitet

Methotrexat påvirker spermatogenesisen og oogenesisen 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).

Amning:

Methotrexat må ikke anvendes i ammeperioden.

Methotrexat udskilles i modermælken og da udskillelsen er betydelig, er en påvirkning af det ammede barn sandsynlig ved indgift af terapeutiske doser til moderen. Behandlingen skal enten seponeres eller amningen ophøre.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Methotrexate "Pfizer" kan på grund af bivirkninger (f.eks. svimmelhed og træthed) påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

4.8 Bivirkninger

Forekomst og sværhedsgrad af bivirkninger er generelt afhængig af dosis og doseringsfrekvens.

Ved lave doser er de mest almindelige bivirkninger; ulcerøs stomatit, leukopeni, kvalme/opkastning og mavegener. Andre hyppige bivirkninger er utilpashed, usædvanlig træthed, kulderystelser og feber, svimmelhed og nedsat infektionsresistens. Sår i mundslimhinden er sædvanligvis et tidligt tegn på toksicitet. Ved høje doser og efter langtidsbehandling ses knoglemarvshæmning, leverskade, azotæmi, nyresvigt og neurotoksicitet.

Bivirkninger er opført efter systemorganklasse og hyppighed. Se pkt. 4.4 angående medicinsk vigtige bivirkninger og langtidskonsekvenser herunder dem, der skyldes højdosisbehandling og høje kumulative doser (f.eks. levertoksicitet).

Systemorganklasse	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Opportunistiske infektioner som pneumocystis jiroveci og furunkulose, herpes zoster. Sepsis. Infektioner (herunder letal sepsis), pneumonia, nocardiose, histoplasmose, cryptococcosis, herpes simplex hepatitis, dissemineret herpes simplex, cytomegalovirus infektion (inklusive cytomegalovirus pneumoni), reaktivering af hepatitis B infektion, forværring af hepatitis C infektion.

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Lymfom (herunder reversible lymfom). Forøget risiko for udvikling af sekundære tumorer, herunder malignt lymfom. Tumorlysesyndrom.
Blod og lymfesystem Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Knoglemarvsdepression (leukopeni, neutropeni, anæmi, trombocytopeni). ¹ Pancytopeni. Megaloblastær anæmi. Aplastisk anæmi, eosinofili, lymfadenopati, agranulocytose, lymfoproliferative sygdomme.
Immunsystemet Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Anafylaktiske reaktioner, allergiske reaktioner. Hypogammaglobulinæmi.
Metabolisme og ernæring Meget almindelig ($\geq 1/10$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Appetitløshed. Diabetes.
Psykiske forstyrrelser Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Depression, konfusion. Humørændringer, forbigående kognitiv dysfunktion. Tab af libido.
Nervesystemet Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Paræstesi, hovedpine. *Efter intratekal administration: Kemisk araknoiditis (med hovedpine, rygsmerter, nakkestivhed, svimmelhed). Afasi, parese og hemiparese, encefalopati/leukoencefalopati, konvulsioner, svimmelhed. Kognitiv dysfunktion, døsigthed, hypotoni, dysartri. *Efter intratekal administration: Paræstesi, nekrotisk leukoencefalopati (konfusion, stupor, krampeanfald, ataksi, demens,

Meget sjælden (<1/10.000)	søvnighed). Meningismus, muskelasteni, smerter og paræstesi i ekstremiteter, usædvanlige fornemmelser i kraniet, kranienervforstyrrelser, smagsforstyrrelser (metalsmag), paræstesi/hypoæstesi. *Efter intratekal administration: Paraplegi og øget intrakranielt tryk.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Neurotoksicitet.
Øjne Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Sløret syn, alvorlige synsændringer, øjengener.
Meget sjælden (<1/10.000)	Forbigående blindhed/synstab, konjunktivitis.
Øre og labrynt Meget sjælden (<1/10.000)	Tinnitus.
Hjerte Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Hypotension.
Meget sjælden (<1/10.000)	Perikardiel effusion, perikardiel tamponade, perikarditis.
Vaskulære sygdomme Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hæmoragi.
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Vaskulitis.
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Trombo-emboliske hændelser (cerebral trombose, arteriel trombose, pulmonær embolisme, dyb venetrombose, tromboflebitis, retinal venetrombose).
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Interstitiel pneumonitis ² , pleuraekssudat, næseblod.
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Interstitiel fibrose/kronisk interstitiel lungesygdom, hoste, dyspnø, brystsmerter, eosinofile lungeinfiltrater, hypoxi, bronkial astma, faryngitis.
Meget sjælden (<1/10.000)	Et syndrom med lungesmerter og pleural fortykkelse (efter høje doser).
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Alveolitis.
Mave-tarmkanalen Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Kvalme, mavesmerter og opkastning.

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ulceration/blødning i mundslimhinden, mucositis (stomatitis ³ , gingivitis, glossitis), diarre.
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Pankreatitis, gastrisk erosion, ulceration/blødning i GI slimhinden undtaget mundslimhinden, nedsat appetit.
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Intestinal perforation, abdominalt ubehag, enteritis, melæna.
Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Hæmatemese, toksisk megacolon.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Non-infektøs peritonitis.
Lever og galdeveje Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Forhøjet leverenzymniveau.
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Akut og kronisk levertoksicitet, kronisk hepatisk fibrose/cirroze (ved langtidsbehandling og højkumulative doser).
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Akut hepatitis.
Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Nedsat serumalbumin.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Leversvigt.
Hud og subkutant væv Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens-Johnson syndrom, alopeci.
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Erytema multiforme, erytematøs udslæt, hud ulceration/nekrose, acne, ekkymose, fotosensitivitet, hud- depigmentering/hyperpigmentering, smertefuld forværring af psoriasissymptomer, urticaria, pruritus.
Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Furunkulose, teleangiectasi, petekkier, dermatitis, akut paronykie, pigmentændringer i negle.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, hudeksfoliation/eksfoliativ dermatitis.
Knogler, led, muskler og bindevæv Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Artralgi, myalgi, osteoporose.

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Stressfrakturer.
Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Aseptisk knoglenekrose, øget antal noduli rheumatici.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Osteonekrose i kæberne (sekundært til lymfoproliferative sygdomme)
Nyrer og urinveje Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Nyresvigt (akut og kronisk), nefropati, nedsat nyrefunktion, vandladningsforstyrrelser.
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Oliguri, anuri, elektrolytforstyrrelser.
Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Azotæmi, cystitis, vaginitis, hæmaturi.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Proteinuri.
Graviditet, puerperium og den perinatale periode Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Fosterskade.
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Abort.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Fosterdød.
Det reproduktive system og mammae Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Nedsat fertilitet, defekt spermatogenese, forbigående oligospermi, defekt oogenese.
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Menstruationsforstyrrelser, oligomenorré.
Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Udflåd fra skeden, impotens.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Urogenital dysfunktion.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Feber, kulderystelser, utilpashed, træthed, nekrose.
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Hæmmet sårheling, knuder.
Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Pludselig død.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Ødem.
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Recall fænomener efter stråle- eller solskadet hud.

*Bivirkninger efter intratekal administration af methotrexat er generelt klassificeret i tre grupper, akut, subakut og kronisk.

Den akutte form er kemisk araknoidit i form af hovedpine, ryg- og skuldersmerter, nakkestivhed og feber.

Den subakutte form kan omfatte parese (sædvanligvis forbigående), paraplegi, nerverlammelse og cerebellar dysfunktion. Den kroniske form er leukoencefalopatisk i form af irritabilitet, konfusion, ataksi, spasticitet, nu og da konvulsion, demens, somnolens, koma og sjældent død.

Det er eftervist at kombination med kranial stråling og intratekal methotrexat øger forekomsten af leukoencefalopati.

¹ Leukopeni og trombocytopeni kan forekomme med højere frekvens ved højdosisbehandling.

² Methotrexat induceret lungesygdom er en potentiel alvorlig bivirkning, som kan forekomme akut på et hvilket som helst tidspunkt i behandlingen. Denne er ikke altid fuld reversibel og kan være dødelig. Lungesymptomer (specielt en tør ikke produktiv hoste) kan kræve afbrydelse af behandlingen og omhyggelige undersøgelser.

³ Stomatit ses hyppigere ved højdosis behandling eller i forbindelse med methotrexattoksicitet på grund af længerevarende vævseksponering af methotrexat; tegn og symptomer opstår sædvanligvis 3-5 dage efter høj-dosisbehandling.

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

4.9 Overdosering

Erfaring efter markedsføring tyder på, at overdosering oftest sker ved intratekal administration, men ses også efter intravenøs eller intramuskulær administration.

Symptomer:

Symptomerne svarer til de beskrevne bivirkninger. Symptomer på fatal forgiftning er anoreksi, tiltagende vægttab, blodig diaré, leukopeni, depression og koma.

Efter intratekal overdosis er symptomerne oftest relateret til centralnervesystemet f.eks.

hovedpine, kvalme og opkastning, kramper eller krampeanfald og akut toksisk encefalopati.

Nogle tilfælde var asymptomatiske. Dødsfald er set efter intratekal overdosis. I disse tilfælde sås cerebellar herniering associeret med forhøjet intrakranielt tryk samt akut encefalopati.

Behandling:

Som specifik antidot kan anvendes folininsyre (leucovorin) 10-20 mg pr. m² legemsoverflade givet i 3-5 døgn eller længere tid, afhængig af serumkoncentrationen af methotrexat og af udskillelsesforholdene.

Methotrexat-doser over 100 mg kræver altid antidotbehandling.

Folininsyre kan administreres oralt, intramuskulært eller ved intravenøs bolus injektion eller infusion. I tilfælde af fejlagtig overdosering kan en dosis folininsyre i enten tilsvarende mængde eller højere end den fejlagtige methotrexatdosis administreres inden for en time og doseres kontinuert indtil serumniveau af methotrexat er under 10^{-7} M. Hvis tiden mellem overdoseringen og administration af folininsyre øges, falder antidoteffekten af folininsyre. Komplet profylakse mod bivirkninger kræver, at folininsyre gives senest 24 timer efter start af methotrexat, men senere indsat behandling kan være med til at afbøde fortsatte bivirkninger. Monitorering af serumkoncentrationen af methotrexat er vigtig for at fastlægge den optimale dosis og behandlingsvarighed af folininsyre.

I tilfælde af massiv overdosering kan det være nødvendigt med væsketilførsel og alkalisering af urinen for at undgå udfældning af methotrexat og metabolitterne i urinvejene.

Anden understøttende terapi, som blodtransfusion og renal dialyse, kan være nødvendig, men det er ikke vist at fremskynde elimineringen af methotrexat. Effektiv fjernelse af methotrexat kan foretages med akut, intermitterende high-flux-dialyse.

Fejlagtig intratekal overdosering kræver intensiv understøttende behandling, højdosis intravenøs folininsyre, alkalisering af urinen og hurtig drænage af cerebrospinalvæsken samt ventrikulolumbar perfusion.

4.10 Udlevering **A**

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Folsyre-analoger. ATC-kode: L 01 BA 01.

Methotrexat er en antimetabolit og en folinsyreanalog. Præparatet udøver sin cytotoksiske virkning via en kompetitiv hæmning af enzymet dihydrofolatreduktase, der katalyserer omdannelsen af folinsyre til tetrahydrofolat, som er nødvendig for purin- og pyrimidinbiosyntesen, hvorved DNA-syntesen, repair og replikation påvirkes. Lægemidlet synes også at øge intracellulær deoxyadenosintrifosfat, som menes at inhibere ribonukleotid reduktion og enzymet polynukleotidligase, som er involveret i DNA-syntese samt -repair. Methotrexat virker mest effektivt på prolifererende celler og celler, der omsættes hurtigt, f.eks. tumorevæv, knoglemarv, føtalceller, mundslimhinde, mavearmslimhinde, celler involveret i spermatogenese samt celler i urinblæren.

Højdosis methotrexat efterfulgt af folininsyre er en del af behandlingen hos patienter med non-metastatisk osteosarkom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter i.m. indgift opnås hurtig og komplet absorption med maksimal serumkoncentration efter 0,25-2 timer.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det initiale fordelingsvolumen ca. 0,18 l/kg (18% af legemsvægten) og steady-state fordelingsvolumen er ca. 0,4-0,8 l/kg (40-80 % af legemsvægt). Methotrexat i serum er ca. 50 % proteinbundet.

Methotrexat diffunderer let ud i vævene, således at de højeste koncentrationer opnås i nyrer, galdeblære, milt, lever og hud. Det passerer også ind i cerebrospinalvæsken

Methotrexat optræder i spyt og modermælk og passerer placenta.

Biotransformation

Ved lave doser synes methotrexat ikke at metaboliseres i betydende grad. Efter højdosis behandling undergår methotrexat hepatisk og intracellulær metabolisme til polyglutamater, som kan tilbagedannes til methotrexate af hydrolaseenzymmer. Disse polyglutamater hæmmer dihydrofolatreduktase og thymidylatsyntase. Mindre mængder af methotrexatpolyglutamater kan forblive i væv i en længere periode.

Elimination

Halveringstiden for methotrexat er ca. 3-10 timer for patienter i lavdosis anti-neoplastisk behandling (mindre end 30 mg/m²) mens den for patienter, som får høje doser af methotrexat er 8-15 timer.

Hos pædiatriske patienter i behandling for akut lymfatisk leukæmi (6,3-30 mg/m²) er halveringstid 0,7-5,8 timer.

Renal udskillelse er den primære eliminationsvej og er afhængig af dosis og administrationsvej. Ved intravenøs administration udskilles 80-90 % af den administrerede dosis uændret via urinen indenfor 24 timer efterfulgt af 1-2% af daglig vedligeholdelsesdosis. Der er en begrænset biliær udskillelse på 10% eller mindre af indgivne dosis.

Den renale udskillelse sker ved glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion. Nedsat nyrefunktion eller samtidig behandling med andre lægemidler, kan øge plasmakoncentrationen af methotrexat betydeligt.

Gennemsnitlig methotrexatclearance er 12 l/time, men clearance er nedsat ved høje doser. Nedsat clearance er den overvejende årsag til methotrexats toksicitet. Toksiciteten er muligvis mere afhængig af varighed af eksponering end af den opnåede peak-koncentration.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Methotrexat er blevet undersøgt i carcinogenicitetsstudier med dyr uden signifikante resultater. Selv om det har været rapporteret, at methotrexat har forårsaget kromosomale skader i vævsceller hos dyr, samt knoglemarvsceller hos mennesker er den kliniske signifikans af dette usikker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid; natriumhydroxid; vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforligeligheder

Bør ikke blandes med ranitidin, droperidol eller metoclopramid, da det vil forårsage udfældning. Der er set uforligelighed med cytarabine, fluoruracil og prednisolon.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter anbrud: 12 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløst hætteglas af polypropylen forsynet med en EPDM (ethylen-propylen-dien-monomer) eller halobutylprop, der er forsejlet med en aluminiumhætte med flip-off top.

Hætteglas: 1x2 ml, 5x2 ml, 1x20 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Forlidelighed ved infusion:

Præparatet er blandbart med isotonisk glucoseinfusionsvæske, isotonisk natriumchlorid infusionsvæske, Ringer-klorid infusionsvæske, Macrodex 60 mg/ml med glucose og Rheomacrodex 100 mg/ml med glucose.

- Arbejdstilsynets regler om håndtering af cytostatika bør følges.
- Methotrexat må kun håndteres af personer, som er trænet i håndtering af cytostatika.
- Methotrexat bør ikke håndteres af gravide.
- Methotrexat bør tilberedes i en LAF-bænk (med vertikal luftstrøm).
- Bordet beskyttes med et plastbehandlet, absorberende papir til engangsbrug.
- Beskyttelseshandsker og overtrækstøj bør anvendes. Såfremt LAF-bænk ikke findes, suppleres med næsemundbind, ansigtsskærm og beskyttelsesbriller.
- Eventuel luft og overskudsvæske i sprøjten kan forsigtigt sprøjtes ud i et sterilt kompres inden injektion.
- Eventuelt spild kan neutraliseres med 5 % natriumhypochloritopløsning.
- Methotrexate "Pfizer" er klar til brug. Kan gives intramuskulært, intravenøst og intratekalt. Ved intratekal administration kan methotrexate, som er ukonservet, fortyndes yderligere med sterilt, ukonservet fortyndingsmiddel, f.eks. 0,9% natriumchloridopløsning.
- Kan også tilsættes følgende infusionsvæsker: Natriumchlorid 9 mg/ml og glucose 50 mg/ml.
- Beskyttes mod lys.
- Det anbefales at anvende et lukket overføringssystem til fremstilling af infusionsopløsninger.
- Affald (injektionsflasker, kompresser, injektionssprøjter) der har været i kontakt med injektionsvæsken, skal håndteres som risikoaffald.
- Hvis præparatet kommer i øjnene, skylles med store mængder koldt vand, og øjenlæge kontaktes med det samme.
- Hvis præparatet kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skylles med rigelige mængder vand, efterfulgt af omhyggelig vask.

Destruktion:

Alt udstyr, som har været i kontakt med injektionsvæsken (beskyttelseshandsker, ampuller og lignende), håndteres som risikoaffald og bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. **INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
8. **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**
15936
9. **DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
10. juli 1995
10. **DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
5. april 2024