

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methotrexaat Accord 25 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2 ml oplossing bevat 50 mg methotrexaat.
20 ml oplossing bevat 500 mg methotrexaat.
40 ml oplossing bevat 1.000 mg methotrexaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

4,801 mg/ml (0,208 mmol/ml) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute lymfatische leukemie, profylaxe van meningeale leukemie, non-Hodgkinlymfoom, osteogeen sarcoom, als adjuvante therapie en bij gevorderde borstkanker, gemetastaseerde of recidief van hoofd- en-halskanker, choriocarcinoom en soortgelijke aandoeningen van de trofoblast, gevorderde blaaskanker.

4.2 Dosering en wijze van toediening

WAARSCHUWINGEN

De **dosering moet zorgvuldig worden aangepast** op basis van de lichaamsoppervlakte als methotrexaat wordt gebruikt voor de behandeling van **tumorale aandoeningen**.

Er zijn fatale gevallen van intoxicatie gerapporteerd na toediening van **verkeerd berekende doses**. Medisch personeel en patiënten moeten volledig ingelicht worden over de toxische effecten.

De behandeling moet worden gestart door of worden uitgevoerd in overleg met een arts met een significante ervaring met behandeling met cytostatica.

Methotrexaat kan intramusculair, intraveneus, intra-arterieel of intrathecaal worden toegediend. De dosering wordt doorgaans berekend per m² lichaamsoppervlakte of op basis van het lichaamsgewicht. Bij toediening van meer dan 100 mg methotrexaat moet daarna altijd folinezuur worden toegediend (zie calciumfolinaatrescue).

De aanbevelingen voor het gebruik en de dosering van methotrexaat in de verschillende indicaties verschillen sterk. Doseringen die vaak werden gebruikt in de verschillende indicaties, worden hieronder weergegeven. Geen van die doseringen kan momenteel worden beschouwd als zijnde een

standaardbehandeling. Aangezien het gebruik en de aanbevolen doseringen bij behandeling met methotrexaat in hoge en lage dosering variëren, kunnen alleen de meest gebruikte richtlijnen worden gegeven. De thans gepubliceerde protocollen moeten worden geraadpleegd voor de dosering en de wijze en de sequentie van toediening.

Methotrexaat kan worden gegeven in een klassieke lage dosering, een intermediaire dosering of een hoge dosering en kan intrathecaal worden toegediend.

Klassieke behandeling met een lage dosering: 15-50 mg/m² lichaamsoppervlakte per week intraveneus of intramusculair in één of meer doses. 40-60 mg/m² lichaamsoppervlakte (voor hoofd-en-halskanker) eenmaal per week als een intraveneuze bolusinjectie.

Behandeling met een intermediaire dosering: tussen 100 mg/m² en 1.000 mg/m² lichaamsoppervlakte als een enkele dosis. Bij gevorderd plaveiselcel- en blaascarcinoom kunnen intermediaire doseringen van methotrexaat tot 100-200 mg/m² worden gebruikt (zie calciumfolinaatrescue).

Behandeling met een hoge dosering: bij diverse maligne aandoeningen zoals een maligne lymfoom, acute lymfatische leukemie, osteogeen sarcoom en gemetastaseerd choriocarcinoom kunnen doseringen van 1.000 mg methotrexaat of meer per m² lichaamsoppervlakte worden gebruikt, toegediend over een periode van 24 uur. De toediening van folinezuur moet beginnen met 10-15 mg (6-12 mg/m²), toe te dienen 12-24 uur na de start van de behandeling met methotrexaat (zie verder het behandelingsprotocol, zie calciumfolinaatrescue).

Calciumfolinaatrescue

Aangezien het toedieningsschema van de calciumfolinaatrescue sterk afhangt van de dosering en de wijze van toediening van methotrexaat in intermediaire of hoge dosering, zal het methotrexaatprotocol het toedieningsschema van de calciumfolinaatrescue bepalen. Daarom kan men zich het best baseren op het toegepaste protocol van methotrexaat in intermediaire of hoge dosering om de dosering en wijze van toediening van calciumfolinaat te bepalen.

Naast toediening van calciumfolinaat maken maatregelen om een vlotte excretie van methotrexaat te verzekeren (zorgen voor hoge diurese en alkalinisering van de urine) integraal deel uit van de behandeling met een calciumfolinaatrescue. De nierfunctie moet worden gevolgd door dagelijkse meting van het serumcreatinine.

Volwassenen

Acute lymfatische leukemie (ALL)

Methotrexaat wordt in lage dosering toegediend in het kader van complexe behandelingsschema's om een remissie te handhaven bij volwassenen met een acute lymfatische leukemie. De gebruikelijke enkelvoudige doses bedragen 20-40 mg/m² methotrexaat. De onderhoudsdosering bij ALL is 15-30 mg/m² een- of tweemaal per week.

Andere voorbeelden:

- 3,3 mg/m² in combinatie met een ander cytostaticum eenmaal per dag gedurende 4-6 weken.
- 2,5 mg/kg per week
- Schema met een hoge dosering van 1 tot 12 g/m² (i.v. 1-6 uur) om de 1-3 weken
- 20 mg/m² in combinatie met andere cytostatica eenmaal per week.

Borstkanker

Een cyclische combinatie met cyclofosfamide, methotrexaat en fluorouracil is gebruikt als adjuvante behandeling na radicale mastectomie bij primaire borstkanker met positieve oksellymfeklieren. De dosering van methotrexaat is 40 mg/m² intraveneus op de eerste en de achtste dag van de cyclus. De behandeling wordt om de 3 weken herhaald. Methotrexaat in een intraveneuze dosering van 10-60 mg/m² kan worden gebruikt in een cyclisch combinatieschema met andere cytostatica bij de behandeling van gevorderde borstkanker.

Osteosarcoom

Een effectieve adjuvante chemotherapie veronderstelt toediening van meerdere cytotoxische chemotherapeutische middelen. Naast methotrexaat in hoge dosering met calciumfolinaatrescue kunnen doxorubicine, cisplatine en een combinatie van bleomycine, cyclofosfamide en dactinomycine (BCD) worden gegeven. Methotrexaat wordt gebruikt in hoge dosering (8.000 - 12.000 mg/m²) eenmaal per week. Als de dosis niet volstaat om op het einde van het infuus een echte serumconcentratie van 10⁻³ mol/l te bereiken, mag de dosering bij de volgende toediening worden verhoogd tot 15 g/m². Een calciumfolinaatrescue is noodzakelijk. Methotrexaat werd ook gebruikt als enige behandeling bij een gemetastaseerd osteosarcoom.

Ouderen

Een verlaging van de dosering moet worden overwogen bij oudere patiënten gezien de verminderde lever- en nierfunctie en de lagere folaatreserves, die worden waargenomen op hogere leeftijd.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van methotrexaat bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Het toedieningsschema moet worden aangepast volgens de creatinineklaring en de serummethotrexaatconcentraties.

- Als de creatinineklaring (ml/min) > 50 is, mag 100% van de dosis van MTX worden gegeven
- Als de creatinineklaring (ml/min) 20-50 is, mag 50% van de dosis van MTX worden gegeven
- Als de creatinineklaring (ml/min) < 20 is, mag MTX niet worden gegeven.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

De grootste voorzichtigheid is geboden bij gebruik van methotrexaat als het al überhaupt mag worden gebruikt, bij patiënten met een significante bestaande of vroegere leverziekte, vooral indien veroorzaakt door alcohol. Methotrexaat is gecontra-indiceerd als de bilirubinespiegel > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) is.

Pediatrie patiënten

Methotrexaat moet bij pediatrie patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt. De behandeling dient de huidig gepubliceerde behandelingsprotocollen voor kinderen te volgen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Alcoholabusus.

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 20 ml/min, zie rubriek 4.2).

Vooraf bestaande bloeddyscrasie zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie.

Ernstige, acute of chronische infecties zoals tuberculose en hiv.

Ulcera van de mondholte en bekende actieve gastro-intestinale-ulcusziekte.

borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er werd fatale toxiciteit gerapporteerd bij intraveneuze en intrathecale toediening van een verkeerd berekende dosis. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het berekenen van de dosis (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Gezien het risico op ernstige toxische reacties (die fataal kunnen zijn) mag methotrexaat alleen worden gebruikt bij levensbedreigende neoplastische aandoeningen. Er zijn sterfgevallen gerapporteerd tijdens behandeling van maligniteit met methotrexaat. De arts moet de patiënt inlichten over de risico's van de behandeling en de patiënt moet constant door de arts worden gevolgd.

Vruchtbaarheid

Er is gemeld dat methotrexaat bij de mens tijdens en gedurende korte tijd na stopzetting van de behandeling oligospermie, menstruele disfunctie en amenorroe veroorzaakt en een nadelig effect op de vruchtbaarheid veroorzaakt met invloed op de spermatogenese en oögenese tijdens de periode van toediening – effecten die reversibel lijken te zijn na stopzetting van de behandeling.

Teratogeniciteit – Risico voor de voortplanting

Methotrexaat veroorzaakt bij de mens embryotoxiciteit, spontane abortus en foetale defecten. Om die reden moeten de mogelijke risico's van effecten op de voortplanting, miskraam en aangeboren afwijkingen worden besproken met vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6). In niet-oncologische indicaties moet, voordat Methotrexaat Accord wordt gebruikt, worden bevestigd dat de patiënt niet zwanger is. Als vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden behandeld, moeten zij tijdens de behandeling en gedurende ten minste zes maanden daarna effectieve anticonceptie gebruiken.

Voor anticonceptieadvies voor mannen zie rubriek 4.6.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Er zijn gevallen gemeld van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij patiënten die methotrexaat toegediend kregen, meestal in combinatie met andere immunosuppressiva. PML kan fataal zijn en moet worden overwogen bij de differentiaaldiagnose bij patiënten met een immunosuppressie met nieuwe neurologische symptomen of verergering van bestaande symptomen.

Tumorlysesyndroom

Zoals andere cytostatica kan methotrexaat een tumorlysesyndroom veroorzaken bij patiënten met een snel groeiende tumor. Een geschikte ondersteunende behandeling en farmacologische maatregelen kunnen dergelijke complicaties voorkomen of verlichten.

Methotrexaat en NSAID's

Onverwachte, ernstige (waaronder fatale) beenmergdepressie, aplastische anemie en gastro-intestinale toxiciteit zijn gerapporteerd bij concomitante behandeling met methotrexaat (gewoonlijk in een hoge dosering) en niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Fotosensitiviteit

Fotosensitiviteit in de vorm van extreme reacties van zonnebrand is waargenomen bij sommige personen die methotrexaat gebruikten (zie rubriek 4.8). Blootstelling aan fel zonlicht of UV-straling moet worden vermeden, tenzij dit medisch geïndiceerd is. Patiënten moeten geschikte maatregelen nemen om zichzelf tegen fel zonlicht te beschermen.

Concomitante behandeling met methotrexaat en radiotherapie kan het risico op necrose van weke delen en osteonecrose verhogen.

Intrathecale en intraveneuze toediening van methotrexaat kan resulteren in acute encefalitis en acute encefalopathie, mogelijk met een fatale afloop. Er zijn gevallen gerapporteerd van cerebrale herniatie bij patiënten met een periventriculair lymfoom in het CZS die methotrexaat intrathecaal kregen.

Methotrexaat en pleura-uitstorting/ascites

Methotrexaat wordt traag geëlimineerd uit vochtcollecties (bijv. pleura-uitstorting, ascites). Dat resulteert in een langere terminale halfwaardetijd en onverwachte toxiciteit. Bij patiënten met een significante vochtcollectie worden drainage van het vocht voor de behandeling wordt gestart, en monitoring van de plasmaconcentraties van methotrexaat aanbevolen.

In geval van stomatitis, diarree, hematemese of zwarte stoelgang moet de behandeling met methotrexaat worden stopgezet gezien het gevaar op hemorragische enteritis of overlijden als gevolg van darmperforatie of uitdroging (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Aandoeningen waarbij er foliumzuurdeficiëntie is, kunnen het risico op methotrexaattoxiciteit verhogen.

In combinatie met intrathecale toediening of bij behandeling met hoge doses mag methotrexaat niet worden vermengd met oplossingen die conserveermiddelen bevatten (zie ook 6.6).

Oplossingen van methotrexaat die het conserveermiddel benzylalcohol bevatten, worden niet aanbevolen voor gebruik bij zuigelingen. Een gaspingsyndroom met fatale afloop werd gerapporteerd bij zuigelingen na intraveneuze behandeling met oplossingen die het conserveermiddel benzylalcohol bevatten. Symptomen zijn een snel optreden van respiratoire problemen, hypotensie, bradycardie en cardiovasculaire collaps.

Infectie of immunologische aandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van methotrexaat in geval van een actieve infectie en methotrexaat is gewoonlijk gecontra-indiceerd bij patiënten met een manifeste suppressie van de immuunrespons of als laboratoriumtests wijzen op immunodeficiëntie.

Pneumonie (die in sommige gevallen kan leiden tot ademhalingsfalen) kan optreden. Mogelijk fatale opportunistische infecties waaronder *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie kunnen optreden bij behandeling met methotrexaat. Als een patiënt longsymptomen vertoont, moet worden gedacht aan de mogelijkheid van *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (zie rubriek 4.8).

Immunisatie

Methotrexaat kan interfereren met de uitslagen van immunologische tests. De immunisatie na een vaccinatie kan minder effectief zijn bij behandeling met methotrexaat. Bijzondere voorzichtigheid is geboden in geval van inactieve, chronische infecties (bijv. Herpes zoster, tuberculose, hepatitis B of hepatitis C) gezien mogelijke activering. Immunisatie met levende virussen wordt normaliter niet aanbevolen.

Monitoring van de behandeling

Patiënten die worden behandeld met methotrexaat, moeten van dichtbij worden gevolgd zodat toxische effecten onmiddellijk kunnen worden gedetecteerd. Voor de start van de behandeling moeten de volgende onderzoeken worden uitgevoerd: volledig bloedbeeld met differentiële formule en bepaling van het aantal bloedplaatjes, leverenzymen, tests voor hepatitis B- en hepatitis C-infectie, nierfunctietests en röntgenfoto's van de longen. Zelfs met lage doseringen kan methotrexaat toxische effecten veroorzaken en daarom is het belangrijk behandelde patiënten zorgvuldig te volgen. De meeste bijwerkingen zijn reversibel als ze vroeg worden gedetecteerd.

Na het starten van de behandeling of als de dosering wordt veranderd of tijdens perioden dat er een hoger risico op verhoogde spiegels van methotrexaat is (bijv. bij uitdroging), moet een monitoring worden uitgevoerd.

Zo nodig moet een beenmergbiopsie worden uitgevoerd.

Monitoring van de serumspiegel van methotrexaat kan de toxiciteit van methotrexaat significant verlagen en routinemonitoring van de serumspiegel van methotrexaat is noodzakelijk, afhankelijk van de dosering of het behandelingsprotocol.

Leukopenie en trombocytopenie treden gewoonlijk 4-14 dagen na toediening van methotrexaat op. In zeldzame gevallen kan de leukopenie recidiveren 12-21 dagen na toediening van methotrexaat. De behandeling met methotrexaat mag alleen worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen het risico op ernstige beenmergdepressie (zie rubriek 4.2).

Hematopoëtische suppressie: Methotrexaat kan het hematopoëtische stelsel abrupt onderdrukken en bij gebruik van ogenschijnlijk veilige doses. In geval van een significante daling van het aantal

leukocyten of bloedplaatjes moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet een geschikte ondersteunende behandeling worden ingesteld. Patiënten moeten weten dat ze alle tekenen en symptomen die kunnen wijzen op een infectie, moeten rapporteren. Bij patiënten die nog andere hematotoxische geneesmiddelen innemen (bijv. leflunomide), moet het aantal bloedcellen en plaatjes nauwgezet worden gevolgd.

Leverfunctietests: Bijzondere aandacht moet worden besteed aan het optreden van levertoxiciteit. De behandeling mag niet worden gestart of moet worden stopgezet als er afwijkingen zijn bij leverfunctietests of een leverbiopsie of als dergelijke afwijkingen optreden tijdens de behandeling. Dergelijke afwijkingen verdwijnen normaliter binnen twee weken; daarna kan de arts beslissen om de behandeling te hervatten. Verder onderzoek is vereist om na te gaan of hepatotoxiciteit voldoende kan worden gedetecteerd met seriële bepalingen van de levertests of de propeptide van type III-collageen hepatotoxiciteit. Daarbij moet een onderscheid worden gemaakt tussen patiënten zonder en patiënten met risicofactoren, bijv. een voorgeschiedenis van overmatige alcoholconsumptie, persisterende stijging van leverenzymen, geschiedenis van leverziekte, familiale antecedenten van erfelijke leveraandoening, diabetes mellitus, obesitas en een vroeger contact met hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën en een langdurige behandeling met methotrexaat of cumulatieve doses van 1,5 g of meer.

Screening op leverenzymen in het serum: een voorbijgaande stijging van de transaminasen tot twee- of driemaal de bovenste limiet van de normaalwaarden werd gerapporteerd met een frequentie van 13-20%. In geval van een constante stijging van leverenzymen, moet worden overwogen om de dosering te verlagen of de behandeling stop te zetten.

Insulinedependente diabetes

Patiënten met een insulinedependente diabetes moeten zorgvuldig worden gevolgd omdat levercirrose en een stijging van de transaminasen kunnen optreden.

Gezien het mogelijke toxische effect op de lever mogen geen andere hepatotoxische geneesmiddelen worden gegeven tijdens behandeling met methotrexaat *tenzij het duidelijk noodzakelijk is* en moet alcoholconsumptie worden vermeden of sterk worden verminderd (zie rubriek 4.5). Bij patiënten die concomitant andere hepatotoxische geneesmiddelen innemen (bijv. leflunomide), moeten de leverenzymen vaker worden gevolgd. Dat moet ook worden overwogen bij gelijktijdige toediening van hematotoxische geneesmiddelen.

Bij patiënten die methotrexaat in lage dosering krijgen, kan een maligne lymfoom optreden; in dat geval moet methotrexaat worden stopgezet. Als het lymfoom niet spontaan regresseert, moet een cytotoxische behandeling worden gestart.

Nierfunctie: bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de behandeling met methotrexaat worden gevolgd door middel van nierfunctietests en urineonderzoek omdat een verminderde nierfunctie de eliminatie van methotrexaat vermindert, wat kan resulteren in ernstige bijwerkingen.

In geval van mogelijke nierinsufficiëntie (bijv. bij oudere patiënten) moet de nierfunctie nauwgezet worden gevolgd. Dat is vooral zo bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die invloed hebben op de excretie van methotrexaat, de nieren kunnen beschadigen (bijv. niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen) of die een hematopoëtische stoornis kunnen veroorzaken. Ook uitdroging kan de toxiciteit van methotrexaat potentiëren. Alkalinisering van de urine en een goede diurese worden aanbevolen.

Ademhalingssysteem: Acute of chronische interstitiële pneumonitis, vaak gepaard gaande met eosinofilie in het bloed, kan optreden en er zijn sterfgevallen gerapporteerd. Symptomen omvatten typisch dyspneu, hoest (vooral een droge, niet-productieve hoest) en koorts. Bij elke follow-upvisite moeten de patiënten daarop worden onderzocht. Patiënten moeten worden ingelicht over het risico op pneumonitis en moeten de raad krijgen om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als ze een persisterende hoest of dyspneu ontwikkelen.

Daarnaast is pulmonale alveolaire hemorrhagie gemeld bij gebruik van methotrexaat voor

reumatologische en daarmee samenhangende indicaties. Dit voorval kan ook gepaard gaan met vasculitis en andere comorbiditeiten. Wanneer pulmonale alveolaire hemorrhagie wordt vermoed, moet onmiddellijk onderzoek worden overwogen om de diagnose te bevestigen.

Methotrexaat moet worden stopgezet bij patiënten met longsymptomen en er moet een grondig onderzoek (met inbegrip van een röntgenfoto van de thorax) worden uitgevoerd om een infectie uit te sluiten. Bij vermoeden van door methotrexaat veroorzaakt longlijden moet een behandeling met corticosteroiden worden gestart en mag de behandeling met methotrexaat niet worden hervat. In geval van longsymptomen moet snel een diagnose worden gesteld en moet de behandeling met methotrexaat worden stopgezet. Pneumonitis kan met alle doseringen optreden.

Vitaminepreparaten of andere producten die foliumzuur, folinezuur of -derivaten bevatten, kunnen de werkzaamheid van methotrexaat verlagen.

Kinderen

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van methotrexaat bij pediatrische patiënten. De behandeling moet de thans gepubliceerde behandelingsprotocollen voor kinderen volgen. Ernstige neurotoxiciteit, vaak in de vorm van veralgemeende of focale epilepsieaanvallen, is met een onverwacht hoge frequentie gerapporteerd bij pediatrische patiënten met een acute lymfatische leukemie die werden behandeld met methotrexaat intraveneus in intermediaire doseringen (1 g/m²). Symptomatische patiënten vertoonden gewoonlijk een leuko-encefalopathie en/of microangiopatische verkalkingen bij diagnostische beeldvormingsonderzoeken.

Ouderen

Gezien de achteruitgang van de lever- en de nierfunctie en de verminderde foliumzuurrezerves moeten bij oudere patiënten relatief lage doseringen worden overwogen. Deze patiënten moeten van dichtbij worden gevolgd op vroege tekenen van toxiciteit.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 345,59 mg natrium per maximale aanbevolen dagdosis, overeenkomend met 17,27% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ciprofloxacin

De excretie van methotrexaat is mogelijk verminderd (verhoogd risico op toxiciteit).

Niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (NSAID's)

NSAID-preparaten mogen niet worden gegeven voor of samen met de hoge doses methotrexaat die worden gebruikt bij de behandeling van aandoeningen zoals een osteosaroom. Er zijn gevallen gerapporteerd van verhoogde en langdurige serumspiegels van methotrexaat als gevolg van concomitante toediening van NSAID's en methotrexaat in hoge dosering, met sterfgevallen door ernstige hematologische en gastro-intestinale toxiciteit. NSAID-preparaten en salicylaten verminderen de tubulaire secretie van methotrexaat in diermodellen en kunnen de toxiciteit ervan verhogen via een verhoging van de methotrexaatspiegels. Voorzichtigheid is geboden bij concomitante behandeling met NSAID's en lage doseringen van methotrexaat.

Distikstofoxide

Het gebruik van distikstofoxide versterkt het effect van methotrexaat op het folaatmetabolisme en heeft verhoogde toxiciteit tot gevolg, zoals ernstige onvoorspelbare myelosuppressie, en stomatitis en in geval van intrathecale toediening verhoogde ernstige onvoorspelbare neurotoxiciteit. Hoewel dit effect kan worden gereduceerd door toediening van calciumfolinaat, moet het gelijktijdige gebruik van distikstofoxide en methotrexaat worden vermeden.

Leflunomide

Methotrexaat in combinatie met leflunomide kan het risico op pancytopenie verhogen.

Probenecide

Probenecide vermindert het tubulaire transport en gebruik van probenecide samen met methotrexaat moet worden vermeden.

Penicillines

Penicillines kunnen de renale klaring van methotrexaat verlagen. Hematologische en gastro-intestinale toxiciteit zijn waargenomen in combinatie met hoge en lage doseringen van methotrexaat.

Orale antibiotica

Orale antibiotica zoals tetracycline, chlooramfenicol en niet-absorbeerbare breedspectrumantibiotica kunnen de intestinale absorptie van methotrexaat verlagen of interfereren met de enterohepatische circulatie door remming van de darmflora en zodoende het metabolisme van methotrexaat door bacteriën. In geïsoleerde gevallen verhoogde trimethoprim/sulfametoxazol de beenmergdepressie bij patiënten die werden behandeld met methotrexaat, waarschijnlijk door een verminderde tubulaire secretie en/of een additief antifolaateffect.

Chemotherapeutische producten

Een toename van de renale toxiciteit kan worden waargenomen als hoge doses methotrexaat worden gegeven in combinatie met potentieel nefrotoxische chemotherapeutische middelen (bijv. cisplatine).

Radiotherapie

Gelijktijdig gebruik van methotrexaat en radiotherapie kan het risico op necrose van de weke delen en osteonecrose verhogen.

Cytarabine

Concomitante behandeling met cytarabine en methotrexaat kan het risico op ernstige neurologische bijwerkingen verhogen, variërend van hoofdpijn tot paralyse, coma en CVA-achtige episoden.

Hepatotoxische producten

Het risico op toegenomen hepatotoxiciteit als methotrexaat tegelijk met andere hepatotoxische producten wordt toegediend, is niet onderzocht. Er werd echter hepatotoxiciteit in dergelijke gevallen gerapporteerd. Patiënten die een concomitante behandeling krijgen met geneesmiddelen met een bekend hepatotoxisch effect (bijv. leflunomide, azathioprine, sulfasalazine, retinoïden), moeten zorgvuldig worden gevolgd op tekenen van toename van de hepatotoxiciteit.

Hemotoxische producten

Toediening van aanvullende hemotoxische geneesmiddelen vergroot de kans op ernstige hemotoxische bijwerkingen van methotrexaat. Gelijktijdige toediening van metamizol en methotrexaat kan het hemotoxische effect van methotrexaat verergeren, vooral bij ouderen. Daarom moet gelijktijdige toediening worden vermeden.

Theofylline

Methotrexaat kan de klaring van theofylline verlagen. De theofyllinespiegels moeten daarom worden gecontroleerd tijdens concomitante behandeling met methotrexaat.

Mercaptopurine

Methotrexaat verhoogt de hoeveelheid mercaptopurine in het plasma. In geval van combinatie van methotrexaat en mercaptopurine kan dan ook een aanpassing van de dosering vereist zijn.

Geneesmiddelen met een sterke plasma-eiwitbinding

Methotrexaat wordt gedeeltelijk gebonden aan serumalbumine. Andere sterk gebonden geneesmiddelen zoals salicylaten, fenylbutazon, fenytoïne en sulfonamiden kunnen de toxiciteit van methotrexaat verhogen door verdringing van de bindingsplaatsen.

Furosemide

Concomitante toediening van furosemide en methotrexaat kan resulteren in verhoogde spiegels van methotrexaat door competitieve remming van de tubulaire secretie.

Vitamines

Vitaminepreparaten die foliumzuur of -derivaten bevatten, kunnen de respons op systemisch toegediend methotrexaat verminderen, maar aandoeningen waarbij er een tekort is aan foliumzuur, kunnen het risico op methotrexaatotoxiciteit verhogen.

Protonpompremmers

Gegevens uit de literatuur wijzen erop dat gelijktijdige toediening van protonpompremmers en methotrexaat, vooral in hoge doses, hogere plasmaspiegels en langere aanwezigheid in het plasma van methotrexaat en/of diens metaboliet tot gevolg kan hebben, wat mogelijk tot toxiciteit van methotrexaat kan leiden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor vrouwen

Vrouwen mogen gedurende de behandeling met methotrexaat niet zwanger worden, en tijdens de behandeling met methotrexaat en gedurende ten minste 6 maanden daarna moet effectieve anticonceptie worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Voorafgaand aan de start van de behandeling moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, worden geïnformeerd over het risico op misvormingen in verband met methotrexaat en moet een bestaande zwangerschap met zekerheid worden uitgesloten door passende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld een zwangerschapstest. Gedurende de behandeling moeten zwangerschapstesten worden herhaald als dit klinisch noodzakelijk is (bijv. nadat anticonceptie niet is gebruikt). Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen, moeten advies krijgen over zwangerschapspreventie en -planning.

Anticonceptie bij mannen

Het is niet bekend of methotrexaat aanwezig is in sperma. Methotrexaat is genotoxisch gebleken in dieronderzoek. Het risico op genotoxische effecten op spermacellen kan daarom niet volledig worden uitgesloten. Beperkt klinisch bewijs wijst niet op een verhoogd risico op misvormingen of een miskraam na paternale blootstelling aan lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week). Voor hogere doses zijn er onvoldoende gegevens om de risico's op misvormingen of een miskraam na paternale blootstelling te kunnen schatten.

Als voorzorgsmaatregel wordt seksueel actieve mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners aanbevolen betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 3 maanden na de stopzetting van methotrexaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende ten minste 3 maanden na de stopzetting van methotrexaat.

Zwangerschap

Methotrexaat wordt gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap in niet-oncologische indicaties. Als tijdens de behandeling met methotrexaat en tot zes maanden daarna een zwangerschap optreedt, moet medisch advies worden gegeven over het met de behandeling verband houdende risico op schadelijke effecten voor het kind en moeten echoscopische onderzoeken worden uitgevoerd om de normale ontwikkeling van de foetus te bevestigen.

In dieronderzoek bleek methotrexaat reproductietoxiciteit te veroorzaken, vooral tijdens het eerste trimester (zie rubriek 5.3). Aangetoond is dat methotrexaat bij de mens teratogeen is; er is gemeld dat methotrexaat foetale sterfte, miskramen en/of aangeboren afwijkingen (bijv. craniofaciaal, cardiovasculair, van het centrale zenuwstelsel en van de ledematen) veroorzaakt.

Methotrexaat is een krachtige teratogene stof bij de mens, met een verhoogd risico op spontane abortussen, intra-uteriene groeivertraging en aangeboren afwijkingen bij blootstelling tijdens de zwangerschap.

- Spontane abortussen zijn gemeld bij 42,5% van de zwangere vrouwen die werden blootgesteld aan behandeling met lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week), tegenover een gerapporteerd percentage van 22,5% bij op ziekte gematchte patiënten die werden behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.
- Ernstige aangeboren afwijkingen traden op bij 6,6% van de levendgeborenen bij vrouwen die werden blootgesteld aan behandeling met lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week) tijdens de zwangerschap, tegenover ongeveer 4% van de levendgeborenen bij op ziekte gematchte patiënten die werden behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.

Over blootstelling aan methotrexaat tijdens de zwangerschap in hogere doses dan 30 mg/week zijn onvoldoende gegevens beschikbaar, maar naar verwachting zal er sprake zijn van hogere percentages van spontane abortussen en aangeboren afwijkingen, vooral in doses die vaak in oncologische indicaties worden gebruikt.

Wanneer de behandeling met methotrexaat voorafgaand aan de conceptie werd stopgezet, werd melding gemaakt van normale zwangerschappen.

Bij gebruik in oncologische indicaties mag methotrexaat niet tijdens de zwangerschap worden toegediend, met name tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Per geval moet het voordeel van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de foetus. Als het geneesmiddel wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt terwijl zij methotrexaat gebruikt, dient de patiënt geïnformeerd te worden over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Methotrexaat gaat in zodanige hoeveelheden over in de moedermelk dat er een risico is voor het kind, ook bij gebruik van therapeutische doseringen. Borstvoeding moet daarom worden stopgezet voorafgaand aan behandeling met methotrexaat.

Vruchtbaarheid

Methotrexaat heeft invloed op de spermatogenese en oögenese en kan de vruchtbaarheid verminderen. Er is gemeld dat methotrexaat bij de mens oligospermie, menstruele disfunctie en amenorroe veroorzaakt. Deze effecten lijken in de meeste gevallen reversibel te zijn na stopzetting van de behandeling. In oncologische indicaties wordt vrouwen die zwanger willen worden genetische consultatie geadviseerd, indien mogelijk voordat de behandeling wordt gestart. Mannen zouden advies moeten inwinnen over de mogelijkheid om sperma op te slaan voordat de behandeling wordt gestart. Methotrexaat kan namelijk in hogere doses genotoxisch zijn (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aangezien vermoeidheid en duizeligheid kunnen optreden als bijwerkingen, kan het reactie- en beoordelingsvermogen daaronder lijden. Daar moet rekening mee worden gehouden, bijvoorbeeld bij het rijden of het uitvoeren van werk dat een hoge mate van precisie vergt.

4.8 Bijwerkingen

Behandeling met conventionele en hoge doseringen

De frequentie en de ernst van bijwerkingen hangen af van de toegediende dosering, de duur van blootstelling en de wijze van toediening, maar er werden bijwerkingen gezien met alle doseringen en bijwerkingen kunnen op ieder moment tijdens de behandeling optreden. De meeste bijwerkingen zijn reversibel als ze in een vroeg stadium worden gedetecteerd. Als er ernstige reacties optreden, moet de dosering worden verlaagd of moet de behandeling worden stopgezet en moeten geschikte maatregelen worden gestart (zie 4.9). Als de behandeling met methotrexaat wordt hervat, dient dat te gebeuren met de nodige voorzichtigheid na zorgvuldige evaluatie van de verdere noodzaak van toediening van het geneesmiddel. Verhoogde waakzaamheid is geboden wat een eventueel recidief van toxiciteit betreft. De frequentste bijwerkingen zijn ulceratieve stomatitis, leukopenie, nausea en opzetting. Andere frequente bijwerkingen zijn zich onwel voelen, ongewone vermoeidheid, rillingen en koorts,

duizeligheid en verminderde weerstand tegen infecties. Een behandeling met folinezuur tijdens een behandeling met hoge doseringen kan een aantal bijwerkingen tegengaan of verlichten. Een tijdelijke onderbreking van de behandeling wordt aanbevolen als er tekenen zijn van leukopenie.

Orgaan- /systeemklas se	Ze er vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot <1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot <1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot <1/1.000)	Ze er zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Herpes zoster			Sepsis, opportunistische infecties (kunnen in sommige gevallen fataal zijn), infecties veroorzaakt door het cytomegalievirus	
Hartaandoeni ngen				Pericarditis, pericarduitstorti ng pericardtampon ade		
Bloed- en lymfestelsela aandoeningen		Leukopenie, trombocytopeni e en anemie	Pancytopenie, agranulocytose, hematopoëtische stoornissen	Megaloblastisch e anemie	Ernstig gevallen van beenmergdepres sie, aplastische anemie, lymfadenopathi e, eosinofilie en neutropenie , lymfo- proliferatieve aandoeningen	Bloedingen hematoom
Immuunsyste emaandoenin gen			Anafylactoïde reacties, allergische vasculitis		Immunosuppres sie, hypogammaglo bulinemie	
Psychische stoornissen					Insomnia, cognitieve disfunctie	Psychose
Zenuwstelsel aandoeningen		Hoofdpijn, vermoeidheid, sufheid	Vertigo, verwardheid, depressie, epilepsieaanvallen , convulsie, encefalopathie	Sterk verminderde visus, stemmingsstoor nissen, parese, effect op de spraak zoals dysartrie en afasie, myelopathie	Pijn, spierzwakte of paresthesie van de extremiteten, myasthenie, veranderingen van de smaakzin (metaalsmaak), meningisme (paralyse, braken), acute aseptische meningitis	
Oogaandoeni ngen				Gezichtsstoornis sen, wazig zicht	Conjunctivitis, retinopathie/voo rbijgaande blindheid/gezich tsverlies, periorbitaal oedeem, blefaritis,	

					waterige ogen, fotofobie	
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Individuele gevallen van lymfoom dat in een aantal gevallen is verminderd na stopzetting van de behandeling met methotrexaat.		Tumorlysisyndroom	
Bloedvataandoeningen			Vasculitis	Hypotensie, trombo-embolische complicaties (zoals arteriële trombose, trombose van de hersenen, tromboflebitis, diepe veneuze trombose, trombose van de vena centralis retinae, longembolie)		Hersenoedeem, petechiën
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumandoeningen		Pulmonale complicaties door interstitiële alveolitis/pneumonitis en sterfte als gevolg daarvan (ongeacht de dosering en de duur van behandeling met methotrexaat). Typische symptomen zijn: algemeen ziektegevoel; droge kriebelhoest; kortademigheid verergerend tot dyspneu in rust, pijn in borstkas, koorts. Als dergelijke complicaties worden vermoed, moet de behandeling met methotrexaat onmiddellijk worden stopgezet en moeten infecties (waaronder een pneumonie) worden uitgesloten.	Longfibrose	Faryngitis, apneu, bronchiaal astma	Pneumocystis Jiroveci-pneumonie, kortademigheid, chronisch obstructief longlijden. Infecties waaronder pneumonie werden ook waargenomen. Pleura-uitstorting	Acuut longoedeem
Maag-darmstelselandoeningen	Verlies van eetlust, nausea, braken, buikpijn, ontsteking	Diarree (vooral tijdens de eerste 24-48 uur na toediening van methotrexaat).	Gastro-intestinale bloeding en ulcera, pancreatitis	Gingivitis, enteritis, melena (bloederige stoelgang), malabsorptie	Hematemese (bloed braken), toxisch megacolon	Toxisch megacolon

	en ulceraties van het slijmvlies van de mond en de keel (vooral tijdens de eerste 24-48 uur na toediening van methotrexaat), stomatitis, dyspepsie					
Lever- en galaandoeningen	Stijging van leverenzymen (ALAT, ASAT, alkalische fosfatase en bilirubine)		Ontwikkeling van leververvetting, -fibrose en -cirrose (treedt vaak op ondanks regelmatige monitoring van normale leverenzymwaarden); diabetische complicaties; daling van serumalbumine.	Acute hepatitis en hepatotoxiciteit.	Heractivering van chronische hepatitis, acute leverdegeneratie. Bovendien werden Herpes simplexhepatitis en leverinsufficiëntie waargenomen (zie ook de opmerkingen betreffende leverbiopsie in rubriek 4.4).	Metabole stoornis
Huid- en onderhuidsaandoeningen		Exantheem, erytheem, jeuk	Urticaria, verhoogde pigmentatie van de huid, haaruitval, toename van reumatoïde noduli, gordelroos, pijnlijke letsels van plaque psoriasis; ernstige toxische reacties: vasculitis, herpetiforme uitslag van de huid, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), fotosensitiviteitsreacties.	Toegenomen gepigmenteerde veranderingen van nagels, acne, petechiën, ecchymosen, erythema multiforme, erythemateuze huiduitslag.	Furunculose, teleangiëctasieën, acute paronychia. Voorts zijn nocardiose, histoplasmose, cryptococose en gedissemineerde Herpes simplex gerapporteerd. Allergische vasculitis, hidradenitis	Huidschilfering/exfoliatieve dermatitis, huidnecrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Osteoporose, gewrichtspijn, spierpijn	Stressfractuur		Osteonecrose van de kaak (als gevolg van lymfoproliferatieve aandoeningen)
Nier- en urinewegaandoeningen			Ontsteking en ulceratie van de blaas (mogelijk met hematurie), dysurie.	Nierfalen, oligurie, anurie, azotemie, hyperurikemie, verhoogde serumspiegel	Proteïnurie	

				van creatinine en ureum		
Voortplantingssysteem- en borstaandoeningen			Ontsteking en ulceratie van de vagina		Verlies van libido, impotentie, oligospermie, gestoorde menstruatie, vaginale afscheiding, onvruchtbaarheid, gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Ernstige allergische reacties leidend tot anafylactische shock		Koorts, slechte wondheling	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Diabetes Mellitus		

Ook werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd, maar hun frequentie is niet vastgesteld: Pneumocystis jiroveci-pneumonie (met inbegrip van reversibele gevallen), foetale dood, schade aan de foetus, abortus.

Systemische orgaantoxiciteit

Lymfoom

Bij patiënten die een behandeling met een lage dosering krijgen, kan een maligne lymfoom optreden, dat in remissie kan gaan na stopzetting van de behandeling met methotrexaat en daarom is misschien geen cytotoxische behandeling vereist. Methotrexaat moet eerst worden stopgezet en als het lymfoom niet regresseert, moet een geschikte behandeling worden gestart.

Hematologisch

Methotrexaat kan de hematopoëse onderdrukken en anemie, aplastische anemie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie en/of trombocytopenie veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van methotrexaat aan patiënten met een maligniteit en onderliggende factoren die invloed hebben op de hematopoëse. Bij de behandeling van neoplastische aandoeningen mag een behandeling met methotrexaat alleen worden gegeven als de potentiële gunstige effecten opwegen tegen het risico op beenmergsuppressie.

Longen

Longziekte veroorzaakt door methotrexaat waaronder acute of chronische interstitiële pneumonitis, is een potentieel gevaarlijke complicatie, die op ieder moment tijdens het verloop van de behandeling kan optreden. Die bijwerking werd gerapporteerd met lage doseringen en is niet altijd volledig reversibel. Er zijn sterfgevallen gerapporteerd. Tekenen van longaantasting of symptomen zoals een droge niet-productieve hoest, koorts, pijn in de borstkas, dyspneu, hypoxemie en infiltraat op een röntgenfoto van de longen of aspecifieke pneumonitis die optreden in samenhang met een behandeling met methotrexaat, kunnen getuigen van een potentieel ernstige beschadiging. De behandeling moet dan worden stopgezet en de patiënt moet zorgvuldig worden onderzocht. Longveranderingen kunnen optreden met alle doseringen. De mogelijkheid van infectie (met inbegrip van pneumonie) moet worden uitgesloten.

Gastro-intestinaal

Bij optreden van braken, diarree of stomatitis met daardoor uitdroging moet de behandeling met methotrexaat worden stopgezet tot de patiënt is hersteld. Hemorragische enteritis en overlijden door darmperforatie kunnen optreden. Grote voorzichtigheid is geboden bij gebruik van methotrexaat bij patiënten met een peptisch ulcus of colitis ulcerosa. Stomatitis kan worden voorkomen of verlicht door mondspoelingen met folinezuur.

Lever

Methotrexaat houdt een risico in op acute hepatitis en chronische (fibrose en cirrose) hepatotoxiciteit. Chronische toxiciteit is mogelijk fataal en treedt vaak op na een langetermijngebruik (doorgaans na 2 jaar of langer) en na een totale cumulatieve dosis van meer dan 1,5 g. In studies bij psoriasispatiënten was de hepatotoxiciteit evenredig aan de cumulatieve dosis en werd hepatotoxiciteit gepotentieerd door alcoholisme, overgewicht, diabetes en de leeftijd.

Een tijdelijke verslechtering van leverenzymwaarden wordt vaak gezien na behandeling met methotrexaat en vergt gewoonlijk geen aanpassing van de behandeling. Abnormale leverwaarden en/of een daling van het serumalbuminegehalte kunnen wijzen op ernstige hepatotoxiciteit.

Methotrexaat heeft een heractivering van hepatitis B-infecties en een exacerbatie van hepatitis C-infecties veroorzaakt, in sommige gevallen met fatale afloop. Sommige gevallen van heractivering van hepatitis B zijn opgetreden na stopzetting van methotrexaat. Er moeten klinische en laboratoriumtests worden uitgevoerd om een eventueel optreden van leverlijden bij patiënten met een vroegere hepatitis B- of hepatitis C-infectie te onderzoeken. Op grond van die onderzoeken kan een behandeling met methotrexaat ongeschikt blijken voor sommige patiënten.

In geval van verminderde leverfunctie kunnen de bijwerkingen van methotrexaat (vooral stomatitis) toenemen.

Nieren

Methotrexaat kan nierbeschadiging veroorzaken die kan resulteren in acuut nierfalen. De nierfunctie kan bij behandeling met hoge doseringen dermate verslechteren dat de excretie van methotrexaat geremd wordt, waardoor systemische methotrexatoxiciteit kan optreden. Om nierfalen te voorkomen, worden alkaliserende van de urine en een adequate vochtinname (minstens 3 l/dag) aanbevolen. Meting van de serumspiegel van methotrexaat en de nierfunctie wordt aanbevolen.

Huid

Ernstige, in sommige gevallen fatale huidreacties met inbegrip van toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), Stevens-Johnsonsyndroom en erythema multiforme zijn gerapporteerd na enkele dagen orale, intramusculaire, intraveneuze of intrathecale behandeling met een eenmalige dosis of herhaalde doses methotrexaat. Stralingsdermatitis en zonnebrand kunnen verergeren tijdens gebruik van methotrexaat.

CZS

Er zijn gevallen gerapporteerd van leuko-encefalopathie na intraveneuze behandeling met methotrexaat bij patiënten die craniospinale radiotherapie hadden ondergaan. Ernstige neurotoxiciteit, vaak in de vorm van veralgemeende of focale epilepsieaanvallen, is gerapporteerd met een onverwachte toename in frequentie bij kinderen met acute lymfatische leukemie die werden behandeld met matig hoge doses van methotrexaat intraveneus (1 g/m²). Symptomatische patiënten vertoonden vaak leuko-encefalopathie en/of microangiopatische verkalkingen bij röntgenonderzoeken.

Chronische leuko-encefalopathie werd gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met herhaalde hoge doses methotrexaat samen met folinezuur, ook zonder concomitante radiotherapie van het hoofd. Stopzetting van de behandeling met methotrexaat resulteerde niet altijd in een volledig herstel. Ook werd leuko-encefalopathie gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met methotrexaat tabletten.

Er werd een voorbijgaand acuut neurologisch syndroom waargenomen bij patiënten die een behandeling met hoge doseringen kregen. Mogelijke verschijnselen van dat neurologische syndroom zijn een abnormaal gedrag, focale sensorimotorische symptomen waaronder voorbijgaande blindheid en abnormale reflexen. De juiste oorzaak is onduidelijk.

Er zijn gevallen gerapporteerd van neurologische bijwerkingen variërend van hoofdpijn tot paralyse, coma en CVA-achtige episoden, vooral bij kinderen en adolescenten die een concomitante medicatie kregen met cytarabine.

Intrathecale behandeling

De subacute neurotoxiciteit is gewoonlijk reversibel na stopzetting van methotrexaat.

Orgaan-/systeemklasse	Vaak (> 1/100)
------------------------------	--------------------------

Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, chemische arachnoïditis, subacute neurotoxiciteit, necrotiserende demyeliniserende leuko-encefalopathie
Maag-darmstelselaandoeningen	Nausea en braken
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts

Chemische arachnoïditis, die kan optreden enkele uren na intrathecale toediening van methotrexaat, wordt gekenmerkt door hoofdpijn, rugpijn, stijve nek, braken, koorts, meningisme en pleiocytose in het cerebrospinale vocht net zoals bij een bacteriële meningitis. De arachnoïditis verdwijnt doorgaans binnen enkele dagen.

Subacute neurotoxiciteit, frequent na vaak herhaalde intrathecale toediening, betreft hoofdzakelijk de motorische functies van de hersenen of het ruggenmerg. Paraparese/paraplegie met aantasting van één of meer wortels van ruggenmergzenuwen, tetraplegie, disfunctie van het cerebellum, paralyse van craniale zenuwen en epilepsieaanvallen kunnen optreden.

Necrotiserende demyeliniserende leuko-encefalopathie kan optreden enkele maanden of jaren na het starten van een intrathecale behandeling. De aandoening wordt gekenmerkt door een progressieve neurologische achteruitgang met sluipend begin, verwardheid, prikkelbaarheid en slaperigheid. Uiteindelijk kunnen een ernstige dementie, dysartrie, ataxie, spasticiteit, epilepsieaanvallen en coma optreden. De aandoening kan fataal zijn. Leuko-encefalopathie treedt vooral op bij patiënten die grote hoeveelheden intrathecally methotrexaat hebben gekregen in combinatie met radiotherapie van het hoofd en/of systemisch toegediend methotrexaat.

Na intrathecale toediening van methotrexaat moet de patiënt worden gevolgd op tekenen van neurotoxiciteit (ontsteking van de hersenvliezen, voorbijgaande of permanente parese, encefalopathie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering met het product betreft over het algemeen orale en intrathecale behandeling, maar er zijn ook gevallen van overdosering gerapporteerd na intraveneuze en intramusculaire toediening.

Meldingen van orale overdosering waren vaak te wijten aan accidentele dagelijkse inname in plaats van wekelijkse inname. Vaak gerapporteerde symptomen na een orale overdosis zijn symptomen en tekenen die worden gezien met farmacologische doses, vooral hematologische en gastro-intestinale reacties zoals leukopenie, trombocytopenie, anemie, pancytopenie, neutropenie, beenmergsuppressie, mucositis, stomatitis, mondulceratie, nausea, braken, gastro-intestinale ulceratie, maag-darmbloeding. In sommige gevallen werden geen symptomen gerapporteerd. Er zijn sterfgevallen als gevolg van een overdosering gerapporteerd. In die gevallen waren er ook meldingen van aandoeningen zoals sepsis of septische shock, nierfalen en aplastische anemie.

De frequentste symptomen van intrathecale overdosering zijn CZS-symptomen zoals hoofdpijn, nausea en braken, epilepsieaanvallen of convulsies en acute toxische encefalopathie. In sommige gevallen werden geen symptomen gerapporteerd. Er zijn sterfgevallen gerapporteerd na een intrathecale overdosering. In die gevallen waren er ook meldingen van hernatie van het cerebellum met een verhoogde intracraniale druk en toxische encefalopathie.

Aanbevolen behandeling

Behandeling met een antidotum: Folinezuur moet parenteraal worden gegeven in een dosering die minstens even hoog is als de dosis van methotrexaat, en moet zo mogelijk binnen een uur worden toegediend. Folinezuur is geïndiceerd om de toxiciteit te verminderen en om het effect van een overdosis

methotrexaat tegen te gaan. De behandeling met folinezuur moet zo snel mogelijk worden gestart. Hoe langer het interval tussen de toediening van methotrexaat en de start van folinezuur, des te minder zal folinezuur het toxische effect onderdrukken. Monitoring van de serummethotrexaatconcentraties is noodzakelijk om de optimale dosering van folinezuur en de duur van de behandeling te kunnen bepalen.

In geval van een sterke overdosering kunnen vochttoediening en alkalisering van de urine vereist zijn om neerslag van methotrexaat en/of zijn metabolieten in de niertubuli te voorkomen. Noch standaardhemodialyse noch peritoneale dialyse verhoogt de eliminatie van methotrexaat. Acute intermitterende hemodialyse met gebruik van een zeer permeabele kunstnier kan worden geprobeerd bij een methotrexaatintoxicatie.

Bij een intrathecale overdosering kunnen intensieve systemische ondersteunende maatregelen vereist zijn zoals systemische toediening van hoge doses folinezuur, alkalische diurese, acute drainage van CSV en ventriculolumbale perfusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: foliumzuuranalogen.

ATC-code: L01BA01

Methotrexaat is een foliumzuurantagonist met een cytostatisch effect. Methotrexaat remt de omzetting van foliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur aangezien de verbinding een hogere affiniteit heeft voor het enzym dihydrofolaatreductase dan het natuurlijke substraat foliumzuur. Daardoor worden de DNA-synthese en de vorming van nieuwe cellen geremd. Methotrexaat is S-fasespecifiek. Actief prolifererende weefsels zoals maligne cellen, beenmerg, foetale cellen, epitheel en mond- en darmslijmvlies zijn doorgaans het gevoeligst voor methotrexaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening worden de piekserumconcentraties van methotrexaat bereikt na ongeveer 0,5-1 uur. Er is een sterke interindividuele en intra-individuele variatie, vooral bij herhaalde toediening. Verzadiging van de orale absorptie treedt op bij doses hoger dan 30 mg/m². Ongeveer de helft van het geabsorbeerde methotrexaat wordt gebonden aan plasmaproteïnen, maar de binding is reversibel en methotrexaat diffundeert gemakkelijk in de cellen, waarbij de hoogste concentraties worden bereikt in de lever, de milt en de nieren in de vorm van polyglutamaat, dat gedurende enkele weken of maanden kan worden gereteneerd. Methotrexaat gaat ook in mindere mate over in het cerebrospinale vocht. De halfwaardetijd is ongeveer 3 tot 10 uur bij een behandeling met lage doseringen en ongeveer 8 tot 15 uur bij een behandeling met hoge doseringen. De eliminatie uit het plasma is driefasisch en methotrexaat wordt grotendeels in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden binnen 24 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoek werd aangetoond dat methotrexaat de vruchtbaarheid verstoort en embryotoxisch, foetotoxisch en teratogeen is. Methotrexaat is mutageen in vivo en in vitro, maar de klinische betekenis daarvan is niet bekend aangezien carcinogeniciteitsstudies bij knaagdieren wisselende resultaten hebben opgeleverd. Bij onderzoek van de chronische toxiciteit bij muizen, ratten en honden werden toxische effecten waargenomen in de vorm van gastro-intestinale letsels, beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) (E 524)

Zoutzuur (voor aanpassing van de pH) (E 507)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gezien de afwezigheid van compatibiliteitsstudies mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons – 18 maanden

Injectieflacon na eerste opening - gebruik onmiddellijk na opening.

Na verdunning: 24 uur

Het is bewezen dat de verdunde oplossing chemisch en fysisch stabiel blijft gedurende 24 uur. Vanuit microbiologisch oogpunt moet de verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Als deze niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en -condities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag dit normaliter niet langer duren dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij de verdunning/restitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Voor bewaarcondities na verdunning zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voor 2 ml: injectieflacon van helder glas (USP type 1) afgesloten met een grijze butylrubber stop en een oranje aftrekdp.

Voor 20 ml en 40 ml: injectieflacon van helder glas (USP type 1) afgesloten met een grijze butylrubber stop en een lavendelblauwe aftrekdp.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon in een doos voor flacons van 2 ml, 20 ml en 40 ml

10 injectieflacons per verpakking voor flacons van 20 ml en 40 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing moet voor gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossing die nagenoeg geen partikels bevat, mag worden gebruikt.

Methotrexaat injectie mag verder worden verdund met een geschikt oplosmiddel zonder conserveermiddel zoals glucoseoplossing (5%) en natriumchlorideoplossing (0,9%).

Wat de verwerking betreft, moeten de volgende algemene aanbevelingen in acht worden genomen: het product mag alleen door getraind personeel worden gebruikt en toegediend; het vermengen van de oplossing moet plaatsvinden op een daarvoor bestemde plaats, die ontworpen is om het personeel en de omgeving te beschermen (bijv. veiligheidscabines); er moet beschermende kledij worden gedragen (met inbegrip van handschoenen, een veiligheidsbril en zo nodig een masker).

Zwanger personeel mag niet met Methotrexaat Accord 25 mg/ml oplossing voor injectie werken en het niet toedienen.

Methotrexaat mag niet in contact komen met de huid of slijmvliezen. In geval van contaminatie moet de desbetreffende streek onmiddellijk gedurende minstens tien minuten worden gespoeld met een grote hoeveelheid water.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Niet-gebruikte oplossing moet worden weggegooid. Afval moet zorgvuldig worden weggegooid in geschikte aparte containers, waarop de inhoud duidelijk vermeld staat (omdat lichaamsvocht en uitwerpselen van de patiënt ook aanzienlijke hoeveelheden antitumorale middelen kunnen bevatten. Er is voorgesteld om ook lichaamsvocht en uitwerpselen, evenals linnengoed dat erdoor is bevuild, te behandelen als gevaarlijk afval). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften, door verbranding.

Er moeten adequate procedures voorhanden zijn mocht er accidentele contaminatie plaatsvinden door morsen; blootstelling van personeelsleden aan antitumorale middelen moet worden genoteerd en gevolgd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 111355

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 augustus 2012
Datum van laatste hernieuwing: 9 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 26 november 2024