

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methotrexaat Nordic 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Methotrexaat Nordic 10 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Methotrexaat Nordic 12,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Methotrexaat Nordic 15 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Methotrexaat Nordic 17,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Methotrexaat Nordic 20 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Methotrexaat Nordic 22,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Methotrexaat Nordic 25 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 25 mg methotrexaat (als dinatriummethotrexaat)
1 voorgevulde spuit met 0,3 ml bevat 7,5 mg methotrexaat
1 voorgevulde spuit met 0,4 ml bevat 10 mg methotrexaat
1 voorgevulde spuit met 0,5 ml bevat 12,5 mg methotrexaat
1 voorgevulde spuit met 0,6 ml bevat 15 mg methotrexaat
1 voorgevulde spuit met 0,7 ml bevat 17,5 mg methotrexaat
1 voorgevulde spuit met 0,8 ml bevat 20 mg methotrexaat
1 voorgevulde spuit met 0,9 ml bevat 22,5 mg methotrexaat
1 voorgevulde spuit met 1,0 ml bevat 25 mg methotrexaat

Bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen in wezen ‘natriumvrij’.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Heldere, gele oplossing met een pH van 8,0 - 9,0 en een osmolaliteit van ongeveer 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Methotrexaat Nordic is geïndiceerd voor de behandeling van

- actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten
- polyartritische vormen van ernstige, actieve juveniele idiopathische artritis, wanneer de respons op NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) onvoldoende is gebleken
- ernstige, recalcitrante, invaliderende psoriasis die niet adequaat reageert op andere vormen van behandeling zoals fotherapie, PUVA en retinoïden, en ernstige artritis psoriatica bij volwassen patiënten.
- lichte tot matige vorm van de ziekte van Crohn, ofwel alleen of in combinatie met corticosteroïden bij volwassen patiënten die refractair zijn voor thiopurines of deze niet kunnen verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Methotrexaat mag alleen worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met een behandeling met methotrexaat en die volledig op de hoogte zijn van de risico's van een dergelijke behandeling.

Patiënten moeten de juiste injectietechniek aangeleerd krijgen en deze geoefend hebben om methotrexaat zelf toe te dienen. De eerste injectie met Methotrexaat Nordic moet worden uitgevoerd onder medisch toezicht.

Belangrijke informatie over de dosering van Methotrexaat Nordic (methotrexaat)

Methotrexaat Nordic (methotrexaat) mag bij de behandeling van reumatoïde artritis, actieve juveniele idiopathische artritis, psoriasis, arthritis psoriatica en de ziekte van Crohn **slechts 1 keer per week worden gebruikt**. Fouten in de dosering van Methotrexaat Nordic (methotrexaat) kunnen ernstige bijwerkingen tot gevolg hebben die dodelijk kunnen zijn. Lees deze rubriek van de Samenvatting van de productkenmerken uiterst zorgvuldig door.

Dosering

Dosering bij volwassenen patiënten met reumatoïde artritis

De aanbevolen aanvangsdosis is **eenmaal per week** 7,5 mg methotrexaat, subcutaan toegediend. Afhankelijk van de individuele activiteit van de ziekte en van de verdraagbaarheid door de patiënt, kan de aanvangsdosis worden verhoogd. Een wekelijkse dosis van 25 mg dient over het algemeen niet te worden overschreden. Doses van meer dan 20 mg/week kunnen echter in verband worden gebracht met significante toename in toxiciteit, met name beenmergsuppressie.

Respons op de behandeling is te verwachten na ongeveer 4-8 weken. Na het bereiken van het therapeutisch gewenste resultaat, dient de dosis geleidelijk te worden teruggebracht naar de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.

Dosering bij kinderen en adolescenten onder de 16 jaar met polyartritische vormen van juveniele idiopathische artritis:

De aanbevolen dosis is 10-15 mg/m² lichaamsoppervlak (BSA), eenmaal per week. In geval van onvoldoende werkzaamheid mag de wekelijkse dosis echter verhoogd worden tot 20 mg/ m² lichaamsoppervlak, eenmaal per week. Wanneer de dosis wordt verhoogd, is echter een verhoogde monitoringsfrequentie geïndiceerd. Parenterale toediening beperkt zich tot subcutane injectie.

Patiënten met JIA dienen altijd te worden doorverwezen naar een reumatoloog gespecialiseerd in het behandelen van kinderen/adolescenten.

Het gebruik in kinderen jonger dan 3 jaar wordt niet aanbevolen aangezien onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid in deze populatie (zie rubriek 4.4).

Dosering in patiënten met psoriasis vulgaris en arthritis psoriatica

Het verdient aanbeveling één week voor aanvang van de behandeling een testdosis van 5-10 mg parenteraal toe te dienen, om te controleren op idiosyncratische bijwerkingen.

De aanbevolen aanvangsdosis is 7,5 mg methotrexaat eenmaal per week, hetzij subcutaan toegediend. De dosis dient geleidelijk verhoogd worden maar mag over het algemeen een wekelijkse dosis van 25 mg methotrexaat niet overschrijden. Doses van meer dan 20 mg per week kunnen in verband worden gebracht met een significante toename in toxiciteit, met name beenmergsuppressie. Respons op behandeling is over het algemeen te verwachten na ongeveer 2-6 weken. Na het bereiken van het therapeutisch gewenste resultaat, moet de dosis geleidelijk worden teruggebracht naar de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.

De dosis dient naar behoefte te worden verhoogd maar mag over het algemeen niet de maximum aanbevolen wekelijkse dosis van 25 mg overschrijden. In een paar uitzonderlijke gevallen kan een hogere dosis klinisch verantwoord zijn, maar dient een maximale wekelijkse dosis van 30 mg methotrexaat niet te overschrijden aangezien toxiciteit aanzienlijk zal toenemen.

Dosering in volwassen patiënten met de ziekte van Crohn:

- Inductiebehandeling: 25 mg/week subcutaan toegediend.

Een respons op de behandeling kan na ongeveer 8 tot 12 weken worden verwacht.

- Onderhoudsbehandeling: 15 mg/week subcutaan toegediend.

Dit product is niet geïndiceerd voor pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.1).

Patiënten met een verminderde nierfunctie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van methotrexaat. De dosis dient als volgt te worden aangepast:

Creatinineklaring (ml/min)	Dosis
≥ 60	100%
30 – 59	50%
< 30	Methotrexaat Nordic mag niet worden gebruikt

Patiënten met een verminderde leverfunctie:

Men dient uitermate voorzichtig te zijn bij het toedienen van methotrexaat, als het al wordt toegediend, aan patiënten die lijden of hebben geleden aan een significante leverziekte, met name als die is veroorzaakt door alcohol. Bij een bilirubinewaarde van meer dan 5 mg/ml (85,5 µmol/l) is methotrexaat gecontra-indiceerd.

Voor een volledige lijst van contra-indicaties, zie rubriek 4.3.

Gebruik bij oudere patiënten

Bij oudere patiënten dient men in verband met verminderde lever - en nierfunctie, en lagere folaatreserves die zich voordoen naarmate men ouder wordt, dosisreductie te overwegen.

Gebruik bij patiënten met een derde distributieruimte (pleurale effusie, ascites):

Doordat de halfwaardetijd van methotrexaat bij patiënten die een derde distributieruimte hebben, kan worden verlengd tot 4 maal de normale lengte, kan dosisreductie, of in sommige gevallen, stoppen met de toediening van methotrexaat, noodzakelijk zijn (zie rubrieken 5.2 en 4.4).

Duur en wijze van toediening:

Het geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Methotrexaat Nordic kan via subcutane toedieningsweg worden geïnjecteerd.

Zie ook rubriek 6.6. De totale duur van de behandeling wordt door de arts vastgesteld. Vóór gebruik moet de oplossing visueel worden gecontroleerd.

Alleen heldere oplossingen die nagenoeg geen deeltjes bevatten, mogen worden gebruikt.

Ieder contact van methotrexaat met huid of mucosa dient te worden vermeden. Bij contaminatie, dient de verontreinigde plek onmiddellijk te worden gespoeld met veel water. Zie rubriek 6.6.

Behandeling van reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis, ernstige psoriasis vulgaris en artritis psoriatica met Methotrexaat Nordic is langdurig.

Reumatoïde artritis

Respons op de behandeling in patiënten met reumatoïde artritis is te verwachten na 4-8 weken. Symptomen kunnen terugkeren na beëindiging van de behandeling.

Ernstige vormen van psoriasis vulgaris en artritis psoriatica

Respons op de behandeling is over het algemeen na 2-6 weken te verwachten. Afhankelijk van het klinische beeld en veranderingen in laboratoriumparameters, wordt de behandeling vervolgens voortgezet of beëindigd.

Ziekte van Crohn:

Een respons op de behandeling kan na ongeveer 8 tot 12 weken worden verwacht.

N.B. Bij switchen van orale naar parenterale toediening, kan een dosisreductie nodig zijn in verband met de variabele biologische beschikbaarheid van methotrexaat na orale toediening.

Aanvulling met foliumzuur of folinezuursupplementen kan worden overwogen, conform de huidige behandelingsrichtlijnen.

4.3 Contra-indicaties

Methotrexaat is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige leverinsufficiëntie met een bilirubinewaarde van meer dan 5 mg/dl (85.5 µmol/l) (zie ook rubriek 4.2)
- alcoholmisbruik
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min, zie ook rubriek 4.2 en 4.4)
- bestaande bloeddyscrasieën, zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie, of significante anemie
- immunodeficiëntie
- ernstige, acute of chronische infecties, zoals tuberculose en HIV
- stomatitis, ulcera in de mondholte en bekende actieve gastro-intestinale ulceratieve aandoening
- zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten duidelijk worden geïnformeerd dat de therapie **eenmaal per week** moet worden toegediend, en niet iedere dag.

Niet correcte toediening van methotrexaat kan leiden tot ernstige, mogelijk zelfs fatale, bijwerkingen. Gezondheidszorgpersoneel en patiënten dienen duidelijk te worden geïnstrueerd.

Patiënten die behandelingen ondergaan, moeten onder bevoegd toezicht staan zodat tekenen van mogelijke toxische effecten of bijwerkingen met minimale vertraging kunnen worden gedetecteerd en geëvalueerd. Daarom mag methotrexaat alleen te worden toegediend door, of onder supervisie van, artsen die kennis hebben van en ervaring hebben met het gebruik van therapie met antimetabolieten.

Vanwege de mogelijkheid van ernstige of zelfs fatale toxische reacties moet de patiënt volledig worden geïnformeerd door de arts over de risico's (inclusief vroege tekenen en symptomen van toxiciteit) en over de aanbevolen veiligheidsmaatregelen.

Zij dienen te worden geïnformeerd over de noodzaak om onmiddellijk een arts te raadplegen wanneer symptomen van intoxicatie zich voordoen, alsmede over de noodzaak deze symptomen en intoxicatie vervolgens te monitoren (inclusief regelmatige laboratoriumtesten).

Doses van meer dan 20 mg/week kunnen in verband worden gebracht met een significante toename in toxiciteit, met name beenmergsuppressie.

Contact van methotrexaat met huid en mucosa dient te worden vermeden. Bij contaminatie, dienen de desbetreffende plekken te worden gespoeld met veel water.

Vruchtbaarheid en reproductie

Vruchtbaarheid

Er is gemeld dat methotrexaat bij de mens gedurende de behandeling en korte tijd na beëindiging ervan oligospermie, menstruele disfunctie en amenorroe veroorzaakt. Daarnaast heeft methotrexaat gedurende de periode dat het middel wordt toegediend een nadelig effect op de vruchtbaarheid, spermatogenese en oögenese – deze effecten lijken echter reversibel te zijn na stopzetting van de behandeling.

Teratogeniteit - reproductierisico

Methotrexaat veroorzaakt bij de mens embryotoxiciteit, abortus en foetale defecten. Om die reden moeten de mogelijke risico's op voortplantingseffecten, miskraam en aangeboren afwijkingen worden besproken met vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.6). Voorafgaand aan het gebruik van Methotrexaat Nordic moet afwezigheid van een zwangerschap worden bevestigd. Bij behandeling van

vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd moet gedurende de behandeling en ten minste zes maanden daarna een effectieve vorm van anticonceptie worden toegepast.

Zie rubriek 4.6 voor anticonceptieadvies voor mannen.

Aanbevolen onderzoeken en veiligheidsmaatregelen

Vóór aanvang van de behandeling of na herstart van de behandeling na een rustperiode

Volledig bloedbeeld met differentiële bloedtelling, leverenzymen, bilirubine, serumalbumine, röntgenfoto's van de borstkas en nierfunctietesten. Indien klinisch geïndiceerd, moeten tuberculose en hepatitis worden uitgesloten.

Tijdens de behandeling (wekelijks gedurende de eerste twee weken, vervolgens iedere twee weken gedurende een maand; daarna, afhankelijk van de leukocytenwaarde en de stabiliteit van de patiënt, tenminste eenmaal per maand gedurende de eerstvolgende 6 maanden, en tenminste 3-maandelijks daarna.) Een verhoogde controlefrequentie dient ook te worden overwogen wanneer een dosis wordt verhoogd. Met name oudere patiënten dienen met korte tussenpozen te worden onderzocht op vroege symptomen van toxiciteit.

1. Onderzoek van de mondholte en keel op **mucosale veranderingen**.

2. **Volledig bloedbeeld** met differentiële bloedtelling en bloedplaatjes. Hematopoëtische suppressie veroorzaakt door methotrexaat kan abrupt optreden, bij ogenschijnlijk veilige doses. In geval van een aanzienlijke daling van witte bloedcellen of bloedplaatjes, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en passende, ondersteunende maatregelen te worden ingesteld. Patiënten moeten worden geïnstrueerd alle tekenen en symptomen die wijzen op een infectie te melden. Bij patiënten die gelijktijdig hemotoxische geneesmiddelen gebruiken (bijvoorbeeld leflunomide), moeten bloedbeeld en bloedplaatjes nauwkeurig worden gecontroleerd.

Gedurende langdurige behandeling met methotrexaat dienen beenmergbiopsies te worden uitgevoerd.

3. Leverfunctietesten:

De behandeling mag niet worden gestart als er aanhoudende of significante afwijkingen worden geconstateerd bij leverfunctietesten, andere niet-invasieve onderzoeken naar leverfibrose of leverbiopsieën.

Er is bij patiënten melding gemaakt van tijdelijke verhogingen van de transaminasewaarden tot twee of drie keer de bovenste limiet van de normale waarde met een frequentie van 13-20%. Aanhoudende verhoging van de levergerelateerde enzymwaarden en/of daling van de serumalbuminewaarde kunnen wijzen op ernstige hepatotoxiciteit. In het geval van een aanhoudende verhoging van leverenzymen moet worden overwogen om de dosis te verlagen of om de therapie te staken.

Het is mogelijk dat histologische veranderingen, fibrose en, incidenteler, levercirrose niet voorafgegaan worden door afwijkende leverfunctietesten. Er zijn gevallen van cirrose bekend waarbij de transaminasewaarden normaal waren. Daarom moeten niet-invasieve diagnostische methoden voor het controleren van de leverfunctie worden overwogen, in aanvulling op leverfunctietesten. De overweging voor een leverbiopsie moet per individueel geval worden gemaakt, waarbij rekening moet worden gehouden met de comorbiditeiten van de patiënt, diens medische voorgeschiedenis en de risico's verbonden aan biopsie. Risicofactoren voor hepatotoxiciteit zijn onder andere overmatig alcoholgebruik, aanhoudend verhoogde leverenzymwaarden, voorgeschiedenis van een leveraandoening, erfelijke leverafwijkingen in de familieanamnese, diabetes mellitus, obesitas, eerder contact met hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën en langdurige behandeling met methotrexaat.

Er mogen tijdens de behandeling met methotrexaat geen andere hepatotoxische geneesmiddelen worden toegediend, tenzij dit strikt noodzakelijk is. De consumptie van alcohol moet worden vermeden (zie rubriek 4.3 en 4.5). Bij patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken, moeten de leverenzymwaarden nauwlettender worden gecontroleerd.

Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus, aangezien in incidentele gevallen tijdens de behandeling met methotrexaat levercirrose is opgetreden zonder verhoging van de transaminasewaarden.

4. De **nierfunctie** moet worden gecontroleerd door middel van nierfunctietesten en urineanalyse (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Bij verhoogde serumcreatinine moet de dosis verlaagd worden. Bij serumcreatininespiegels boven 2 mg/dl dient geen behandeling te worden ingesteld. Omdat methotrexaat hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden, is bij nierinsufficiëntie een verhoogde serumconcentratie te verwachten. Dit kan leiden tot ernstige bijwerkingen. Wanneer de nierfunctie mogelijk verminderd is (bijvoorbeeld bij ouderen), dient nauwlettender gecontroleerd te worden. Dit geldt met name wanneer gelijktijdig geneesmiddelen worden toegediend die invloed hebben op de eliminatie van methotrexaat, nierschade veroorzaken (bijvoorbeeld niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) of die mogelijk kunnen leiden tot hematopoëtische aandoeningen. Bij aanwezigheid van risicofactoren zoals - zelfs wanneer minimaal - nierfunctie-insufficiëntie, wordt gelijktijdige toediening van non-steroïde antiflogistica niet aanbevolen. Dehydratie kan de toxiciteit van methotrexaat eveneens versterken.

5. Beoordeling van de **luchtwegen**:

Het vragen van de patiënt naar mogelijke pulmonale ziekten; indien nodig, een longfunctietest.

Acute of chronische interstitiële pneumonitis, vaak gepaard met bloedeosinofilie, kan optreden en er zijn gevallen van overlijden gemeld. Dyspnoe, hoest (met name een niet-productieve hoest), pijn op de borstkas en koorts zijn kenmerkende symptomen waarop een patiënt bij ieder bezoek gecontroleerd moet worden.

Patiënten moeten geïnformeerd worden over het risico van pneumonitis en moeten geadviseerd worden onmiddellijk contact op te nemen met hun arts wanneer zij een aanhoudende hoest of dyspnoe 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.

Het gebruik van methotrexaat moet worden stopgezet bij patiënten met pulmonale klachten en een grondig onderzoek (inclusief röntgenfoto's van de borstkas) moet worden uitgevoerd om infectie en tumoren uit te sluiten. Wanneer een methotrexaat geïnduceerde longziekte wordt vermoed, dient behandeling met corticosteroïden te worden ingesteld en dient de behandeling met methotrexaat niet te worden hervat.

Methotrexaat geïnduceerde pulmonale ziekten zijn niet altijd volledig reversibel gebleken.

Pulmonale symptomen vereisen een snelle diagnose en stopzetting van toediening van methotrexaat.

Methotrexaat geïnduceerde pulmonale ziekten, zoals pneumonitis, kunnen acuut optreden en op ieder moment tijdens de behandeling, zijn niet altijd volledig reversibel en zijn bij alle doses gemeld (inclusief lage doses van 7,5 mg/week.)

Tijdens de therapie kan zich een opportunistische infectie voordoen, zoals pneumocystis carinii pneumonie (PCP), die fataal kan zijn. Wanneer een patiënt pulmonale symptomen vertoont, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van pneumocystis carinii pneumonie.

Speciale voorzichtigheid is geboden bij patiënten met pulmonale insufficiëntie.

Voorzichtigheid is met name geboden bij aanwezigheid van inactieve, chronische infecties (bijvoorbeeld herpes zoster, tuberculose, hepatitis B of C) in verband met een mogelijke activering.

6. Methotrexaat kan, vanwege zijn effect op het **immuunsysteem**, de respons op vaccinatie resultaten verslechteren en het resultaat van immunologische testen beïnvloeden.

Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins dient niet uitgevoerd te worden.

Maligne lymfomen kunnen voorkomen bij patiënten die methotrexaat in een lage dosis krijgen; in welk geval de therapie moet worden gestaakt. Als de lymfoom geen tekenen van spontane regressie vertoont, is het

noodzakelijk te starten met cytotoxische therapie.

Bij patiënten met een pathologische vochtophoping in de lichaamsholtes (“derde distributieruimte”), zoals ascites of pleurale effusies, wordt de eliminatiehalfwaardetijd van methotrexaat verlengd. Pleurale effusies en ascites moeten daarom gedraineerd worden voorafgaand aan de start van de behandeling met methotrexaat.

Omstandigheden die leiden tot dehydratie, zoals emesis, diarree, stomatitis, kunnen de toxiciteit van methotrexaat verhogen als gevolg van verhoogde spiegels; in welk geval het gebruik van methotrexaat gestaakt moet worden totdat de symptomen weg zijn.

Het is belangrijk om patiënten met mogelijk verhoogde methotrexaatspiegels binnen 48 uur na therapie te identificeren omdat daarna methotrexaattoxiciteit irreversibel kan zijn.

Diarree en ulceratieve stomatitis kunnen toxische effecten zijn en het kan noodzakelijk zijn om de therapie hiervoor te onderbreken omdat anders hemorragische enteritis en de dood als gevolg van intestinale perforatie zich kunnen voorkomen.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) Gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld bij patiënten die methotrexaat kregen, meestal in combinatie met andere immunosuppressieve medicatie. PML kan fataal zijn en moet worden overwogen in de differentiaaldiagnose bij immunosuppressieve patiënten met nieuw optredende of verergerende neurologische symptomen.

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

Het gebruik in kinderen jonger dan 3 jaar wordt niet aanbevolen aangezien onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid in deze populatie (zie rubriek 4.2).

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.

Door straling geïnduceerde dermatitis en zonnebrand kunnen terugkeren tijdens de methotrexaat behandeling (recall-reactie). Psoriasis laesies kunnen verergeren door UV-straling en gelijktijdige toediening van methotrexaat.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In dierenstudies veroorzaakten experimenten met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) zoals salicylzuur reductie van tubulaire methotrexaat afscheiding met als gevolg een verhoogd toxische effect. Echter, in klinische studies waarbij NSAID's en salicylzuur als ondersteunende medicatie werden toegediend aan patiënten met reumatoïde artritis, werden geen bijwerkingen geconstateerd. Behandeling van reumatoïde artritis met dergelijke geneesmiddelen kan voortgezet worden tijdens behandeling met methotrexaat in lage doseringen, maar alleen onder strikte supervisie.

Regelmatig alcoholgebruik en toediening van additionele hepatotoxische geneesmiddelen verhogen de kans op hepatotoxische effecten van methotrexaat.

Patiënten die potentieel hepatotoxische en hemotoxische geneesmiddelen gebruiken tijdens de behandeling met methotrexaat (bijvoorbeeld leflunomide, azathioprine, sulfasalazine en retinoïden) dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op mogelijk verhoogde hepatotoxiciteit. Alcoholgebruik moet worden vermeden gedurende de behandeling met Methotrexaat Nordic.

Toediening van additionele hemotoxische geneesmiddelen verhoogt de kans op ernstige hemotoxische effecten van methotrexaat. Gelijktijdige toediening van metamizol en methotrexaat kan de hemotoxische effecten van methotrexaat verergeren, vooral bij ouderen. Daarom moet gelijktijdige toediening worden vermeden.

Wees alert op farmacokinetische interacties tussen methotrexaat, anticonvulsanten (gereduceerde methotrexaatspiegels), and 5-fluorouracil (verhoogde halfwaardetijd van 5-fluorouracil).

Salicylaten, fenylbutazone, fenytoin, barbituraten, tranquillizers, orale anticonceptie, tetracycline, amidopyrine derivaten, sulfonamiden en p-aminobenzoëzuur verdringen methotrexaat in binding met serumalbumine en verhogen daarmee de biologische beschikbaarheid (indirecte verhoging van de dosis).

Probenecide en milde organische zuren kunnen de tubulaire methotrexatafscheiding reduceren, en daarmee eveneens indirect de dosis verhogen.

Antibiotica zoals penicilline, glycopeptiden, sulfanomiden, ciprofloxacin en cefalotine kunnen in individuele gevallen de nierklaring van methotrexaat reduceren waardoor er een toename kan ontstaan van de serumconcentraties van methotrexaat met simultane hematologische en gastro-intestinale toxiciteit.

Orale antibiotica, zoals tetracyclinen, chlooramfenicol en niet-absorbeerbare breedspectrum antibiotica kunnen de intestinale opname van methotrexaat verminderen, of de enterohepatische circulatie belemmeren door inhibitie van de intestinale flora of suppressie van het bacteriële metabolisme.

In geval van (voor-) behandeling met geneesmiddelen die negatieve effecten kunnen hebben op het beenmerg (bijvoorbeeld sulfonamiden, trimethoprim-sulfamethoxal, chlooramfenicol, pyrimethamine) dient men rekening te houden met de mogelijkheid op significante hematopoëtische aandoeningen.

Gelijktijdige toediening van producten die folaatdeficiëntie (bijvoorbeeld sulfonamiden, trimethoprim-sulfamethoxazol) veroorzaken, kan de toxiciteit van methotrexaat verhogen. Er moet dan ook met bijzondere zorg worden gehandeld bij aanwezigheid van een bestaande foliumzuurdeficiëntie.

Aan de andere kant, gelijktijdige toediening van producten die folinezuur bevatten, of van vitaminepreparaten die folinezuur of derivaten bevatten, kunnen de werkzaamheid van methotrexaat verlagen.

Een toename van de toxiciteit van methotrexaat is over het algemeen niet te verwachten wanneer Methotrexaat Nordic gelijktijdig wordt gebruikt met andere antireumatoïden (bijvoorbeeld goudverbindingen, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, cyclosporine.)

Ondanks dat de combinatie van methotrexaat met sulfasalazine de werkzaamheid van methotrexaat kan verhogen als gevolg van de sulfasalazine gerelateerde inhibitie van de foliumzuursynthese waardoor deze kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen, werden in diverse studies deze bijwerkingen slechts bij enkele patiënten waargenomen.

Gelijktijdige toediening van protonpompremmers zoals omeprazol of pantoprazol kan leiden tot interacties: gelijktijdige toediening van methotrexaat en omeprazol heeft geleid tot vertraagde niereliminatie van methotrexaat. Er werd één geval gerapporteerd van in combinatie met pantoprazol geremde niereliminatie van de metaboliet 7-hydroxymethotrexaat, met myalgie en rillingen.

Methotrexaat kan de klaring van theofylline verlagen; theofyllinespiegels dienen daarom te worden gecontroleerd tijdens gelijktijdig gebruik met methotrexaat.

Excessieve consumptie van cafeïne of theofylline bevattende dranken (koffie, cafeïnebevattende softdrinks, zwarte thee) dient vermeden te worden tijdens behandeling met methotrexaat aangezien methotrexaat kan worden gereduceerd door de mogelijke interactie tussen methotrexaat en methylxanthinen op de adenosine-receptoren.

Het gecombineerde gebruik van methotrexaat en leflunomide kan het risico op pancytopenie verhogen. Methotrexaat verhoogt de plasmaspiegels van mercaptopurine. Voor de combinatie van methotrexaat en mercaptopurine kan daarom een dosisaanpassing noodzakelijk zijn.

Met name bij orthopedische ingrepen waarbij infectiegevaar hoog is, moet een combinatie van methotrexaat met immuunsysteem regulerende middelen met grote zorg worden toegepast

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

Colysteramine kan de niet-renale eliminatie van methotrexaat verhogen door de enterohepatische circulatie te belemmeren.

Bij andere cytostatische middelen moet uitgestelde methotrexaatklaring in overweging worden genomen.

Radiotherapie gedurende het gebruik van methotrexaat kan het risico op necrose van zacht weefsel of beenderen verhogen. Wegens het mogelijk effect van methotrexaat op het immuunsysteem kan methotrexaat de uitslag van vaccin en testresultaten falsificeren (immunologische procedures om de immuunreactie vast te leggen).

Gedurende methotrexaat therapie dienen gelijktijdige vaccinaties met levende vaccins niet te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen mogen gedurende de behandeling met methotrexaat niet zwanger worden en er moet gedurende de behandeling met methotrexaat en ten minste 6 maanden daarna een effectieve vorm van anticonceptie worden toegepast (zie rubriek 4.4). Voorafgaand aan instelling van de therapie moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden voorgelicht over de risico's op misvormingen in verband met methotrexaat en moet met passende methoden, bijvoorbeeld een zwangerschapstest, een eventueel bestaande zwangerschap met zekerheid worden uitgesloten. Gedurende de behandeling moeten zwangerschapstesten worden herhaald indien klinisch aangewezen (bijv. na een anticonceptiepauze). Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten worden voorgelicht over zwangerschapspreventie en -planning.

Anticonceptie bij mannen

Het is niet bekend of methotrexaat aanwezig is in sperma. In dieronderzoek is genotoxiciteit van methotrexaat aangetoond, zodat het risico op genotoxische effecten op zaadcellen niet volledig kan worden uitgesloten. Beperkt klinisch bewijs duidt niet op een verhoogd risico op afwijkingen of miskraam na paternale blootstelling aan lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week). Voor hogere doses zijn er onvoldoende gegevens om een schatting te maken van het risico op afwijkingen of miskraam na paternale blootstelling. Aan seksueel actieve mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partner wordt aanbevolen om als voorzorgsmaatregel gedurende de behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van methotrexaat betrouwbare anticonceptie toe te passen. Mannen mogen geen sperma doneren gedurende de behandeling of 3 maanden na stopzetting van methotrexaat.

Zwangerschap

Methotrexaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap bij niet-oncologische indicaties (zie rubriek 4.3). Als er tijdens de behandeling met methotrexaat en tot 6 maanden daarna een zwangerschap optreedt, moet medisch advies worden gegeven over het risico op schadelijke effecten voor het kind in verband met de behandeling en moeten echografische onderzoeken worden verricht ter bevestiging van een normale ontwikkeling van de foetus.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, vooral tijdens het eerste trimester (zie rubriek 5.3). Aangetoond is dat methotrexaat bij de mens een teratogeen effect heeft; er is gemeld dat methotrexaat foetale sterfte en/of congenitale afwijkingen (bijv. van schedel en aangezicht, van hart en bloedvaten, van het centrale zenuwstelsel en van extremiteiten).

Methotrexaat is bij de mens een sterk teratogeen middel, met een verhoogd risico op spontane abortus, intra-uteriene groeivertraging en aangeboren afwijkingen in geval van blootstelling tijdens de zwangerschap.

- Er zijn gevallen van spontane abortus gemeld bij 42,5% van de zwangere vrouwen die tijdens behandeling met methotrexaat zijn blootgesteld aan lage doses (minder dan 30 mg/week), vergeleken met een gerapporteerd percentage van 22,5% bij patiënten met overeenkomende aandoeningen onder behandeling met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.
- Er zijn ernstige aangeboren afwijkingen vastgesteld bij 6,6% van de levendgeborenen bij vrouwen die tijdens de zwangerschap waren blootgesteld aan lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week), vergeleken met ongeveer 4% van de levendgeborenen bij patiënten met overeenkomende aandoeningen onder behandeling met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over blootstelling aan methotrexaat tijdens de zwangerschap bij doses hoger dan 30 mg/week, maar naar verwachting zal er sprake zijn van hogere percentages spontane abortus en aangeboren afwijkingen.

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

Borstvoeding

Aangezien methotrexaat in de moedermelk wordt uitgescheiden en toxiciteit in met moedermelk gevoede baby's kan veroorzaken, is behandeling gecontra-indiceerd tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3). Als gebruik tijdens de borstvoedingsperiode noodzakelijk wordt, moet het geven van borstvoeding voorafgaand aan de behandeling gestaakt worden.

Vruchtbaarheid

Methotrexaat heeft invloed op de spermatogenese en oögenese en kan leiden tot verminderde vruchtbaarheid. Er is gemeld dat methotrexaat bij de mens oligospermie, menstruatiestoornissen en amenorroe veroorzaakt. Deze effecten lijken reversibel te zijn wanneer de behandeling wordt stopgezet.

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

Tijdens de behandeling kunnen zich symptomen van het centrale zenuwstelsel zoals vermoeidheid en duizeligheid voordoen. Methotrexaat Nordic heeft een lichte of matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De verschijning en mate van ernst van bijwerkingen is afhankelijk van het doseringsniveau en de frequentie van toediening van Methotrexaat. Aangezien bijwerkingen zelfs bij lage doses kunnen voorkomen, is het onvermijdelijk dat de arts patiënten regelmatig en met korte tussenpozen controleert.

De meeste bijwerkingen zijn reversibel als ze tijdig worden ontdekt. Indien dergelijke bijwerkingen zich voordoen, moet de dosis worden verlaagd of moet de therapie worden onderbroken en passende tegenmaatregelen worden genomen (zie rubriek 4.9).

De behandeling met methotrexaat alleen met de grootste zorg hervatten, met een strikte beoordeling van de noodzaak van de behandeling en met verhoogde oplettendheid op mogelijke terugkeer van de toxiciteit.

Frequenties in de tabel zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Verdere details worden in onderstaande tabel vermeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen naar afnemende ernst gepresenteerd.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen:

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden/ niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen					Sepsis, infecties (incl. reactivatie van inactieve chronische infectie) kunnen soms fataal zijn
Hartaandoeningen				Pericarditis, pericardiale effusie, pericardiale tamponade	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Leukocytopenie trombocytopenie, anemie	Pancytopenie, agranulocytose, hematopoëtische aandoeningen		Ernstige opeenvolgingen van beenmergdepressie, aplastische anemie, lymfadenopathie, lymfoproliferatieve aandoeningen (gedeeltelijk reversibel, zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder), eosinofilie en neutropenie. Eerste symptomen van levensbedreigende complicaties kunnen zijn: koorts, zere keel, ulcera van de orale mucosa, koortsachtige klachten, sterke vermoeidheid, epistaxis en dermatorragie. Gebruik van methotrexaat moet onmiddellijk worden onderbroken wanneer het aantal bloedcellen drastisch vermindert.
Immuunsysteemaandoeningen			Allergische reacties, anafylactische shock		Immunosuppressie, hypogammaglobulinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Diabetes mellitus		
Psychische stoornissen			Depressie, verwardheid	Stemmingswisselingen	Slapeloosheid
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid	Vertigo, toevallen		Pijn, spierasthenie, paresthesie/hypesthesie, veranderingen in smaakzin (metaalsmaak), acute aseptische meningitis met meningisme (verlamming, braken) Niet bekend: leukoencefalopathie
Oogaandoeningen				Ernstige gezichtsstoornissen	Conjunctivitis, retinopathie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Individuele gevallen van lymfomen die in een aantal gevallen afnamen nadat de behandeling met methotrexaat werd gestopt. In een recent onderzoek kon niet worden vastgesteld dat behandeling met methotrexaat de incidentie van lymfomen verhoogt.		
Bloedvat-aandoeningen				Hypotensie, trombo-embolische verschijnselenadertrombose, pulmonaal embolisme	

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden/ niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Pulmonale complicaties als gevolg van interstitiële alveolitis / pneumonitis en gerelateerde sterfgevallen (onafhankelijk van dosis en duur van de methotrexaat behandeling). Kenmerkende symptomen kunnen zijn: algeheel ziek-zijn, droge, irriterende hoest, kortademigheid die kan overgaan in rust dyspnoe, pijn op de borst, koorts.	Pulmonale fibrositis	Faryngitis, apnoe, astmatische bronchitis-achtige reacties zoals hoesten, dyspnoe en pathologische resultaten van een longfunctietest	Pneumocystis carinii pneumonie en andere pulmonale infecties, chronische obstructie, pulmonale ziekte, pleurale effusie Niet bekend: pulmonale alveolaire hemorragie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Verlies van eetlust, misselijkheid, braken, abdominale pijn, inflammatie en ulcera van het slijmvliesmembraan van mond en keel (met name gedurende de eerste 24-48 uur na toediening van methotrexaat)	Diarree (met name gedurende de eerste 24-48 uur na toediening van methotrexaat)	Gastro-intestinale ulcera en bloedingen	Enteritis, melena, gingivitis, malabsorptie	Hematemesis, toxische megacolon
Lever- en gal-aandoeningen	Toename in levergerelateerde enzymen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalinefosfatase en bilirubine		Ontwikkeling van lever-vertovende fibrositis en cirrose (komt regelmatig voor ondanks regelmatige controle van normale waarden van leverenzymen), daling in serumalbumine	Acute hepatitis	Lever falen
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Exantheem, jeuk		Urticaria, fotosensitiviteitsreacties, verhoogde pigmentatie van de huid, haaruitval, toename van reumatische nodules, herpes zoster, pijnlijke laesies van psoriatische plaque (psoriatische laesies kunnen verergeren door UV-straling gedurende gelijktijdige behandeling met methotrexaat (zie ook rubriek 4.4), ernstige toxische reacties, vasculitis, herpetiforme eruptie van de huid, Stevens Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)	Toegenomen pigmentveranderingen van de nagels, onycholyse, acne, petechiae, ecchymosis erythema multiforme, cutane erythematosus erupties	Acute paronychia, furunculosis, telangiectasie, hidradenitis Niet bekend: Huidschilfering/exfoliatieve dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Artralgie, myalgie, osteoporose	Stressbreuken	Niet bekend: osteonecrose van de kaak (secundair aan lymfoproliferatieve aandoeningen)
Nier- en urineweg-aandoeningen			Inflammatie en ulceratie van de urineblaas (mogelijk met hematuria dysuria)	Nierfalen, oligurie, anurie, azotemie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Lokale bijwerkingen na intramusculair gebruik van methotrexaat (brandend gevoel) of beschadiging (vorming van steriel abces, afbraak van vetweefsel) kunnen voorkomen op de injectieplek, verstoorde heling van wonden		Koorts, subcutane toediening van methotrexaat wordt lokaal goed verdragen. Tot dusver zijn slechts milde lokale huidreacties die in aantal afnemen gedurende de behandeling waargenomen. Niet bekend: Injectieplaatsnecrose, oedeem
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Inflammaties en ulceraties van de vagina	Oligospermie, menstruatiestoornissen	Libidoverlies, impotentie, vaginale afscheiding, onvruchtbaarheid, gynaecomastie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lymfoom/lymfoproliferatieve aandoeningen: er is melding gemaakt van individuele gevallen van lymfoom en andere lymfoproliferatieve aandoeningen, die in een aantal gevallen afnamen nadat de behandeling met methotrexaat was stopgezet.

De verschijning en mate van ernst van bijwerkingen is afhankelijk van het doseringsniveau en de toedieningsfrequentie. Daar ernstige bijwerkingen zich zelfs bij lagere doses kunnen voordoen is het echter onontbeerlijk dat patiënten regelmatig, met korte tussenpozen worden gecontroleerd door de arts.

Wanneer methotrexaat via de intramusculaire route wordt gegeven, kunnen vaak bijwerkingen (brandend gevoel) of beschadiging (vorming van steriel abces, vernietiging van vetweefsel) op de injectieplek voorkomen. Subcutaan aanbrengen van methotrexaat wordt lokaal goed getolereerd. Er werden alleen milde huidreacties opgemerkt, die tijdens de behandeling afnemen.

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

a) Symptomen van overdosering

De toxische bijwerkingen van methotrexaat beïnvloeden voornamelijk het hematopoëtische en gastro-intestinale systeem. Symptomen zijn onder meer leukocytopenie, trombocytopenie, anemie, pancytopenie, neutropenie, beenmergdepressie, mucositis, stomatitis, orale ulceraties, misselijkheid, braken, gastro-intestinale ulceraties en gastro-intestinale bloedingen. Sommige patiënten vertonen geen symptomen van overdosering.

Sterfgevallen zijn gerapporteerd als gevolg van sepsis, septische shock, nierfalen en aplastische anemie.

b) Behandeling van overdosering

Calciumfolinaat is het specifieke antidotum voor het neutraliseren van de toxische bijwerkingen van methotrexaat. In gevallen van accidentele overdosering dient binnen één uur intraveneus of intramusculair een dosis calciumfolinaat te worden toegediend die overeenkomt met of hoger is dan de schadelijke dosis methotrexaat en dient de dosering te worden voortgezet tot de serumspiegels van methotrexaat onder de 10^{-7} mol/L te zijn.

In gevallen van massieve overdosering, kan hydratatie en urine-alkalisatie noodzakelijk zijn om precipitatie van methotrexaat en/of metabolieten ervan in de renale tubuli te voorkomen. Van hemodialyse noch peritoneale dialyse is aangetoond dat het methotrexaateliminatie verbetert. Effectieve klaring van methotrexaat is gerapporteerd bij acute, intermitterende hemodialyse met behulp van hoge fluxdialysator.

Bij patiënten met reumatoïde artritis, poly-articulaire juveniele idiopathische artritis, psoriasis artritis of artritis vulgaris, toediening van foliumzuur of folinezuur kunnen de methotrexaat toxiciteit verminderen (gastro-intestinale symptomen, inflammaties van orale mucosa, haarverlies en toename van leverenzymen), zie rubriek 4.5. Voorafgaand aan het gebruik foliumzuur producten, wordt controle van vitamine B₁₂ spiegels aanbevolen, aangezien foliumzuur een bestaande vitamine B₁₂ deficiëntie kan maskeren, met name in volwassenen ouder dan 50 jaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere immunosuppressoren, ATC-code: L04AX03

Methotrexaat is een foliumzuurantagonist die behoort tot de klasse cytotoxica, die bekend zijn als antimetabolieten. Het werkt door de competitieve remming van het enzym dihydrofolaatreductase en remt daardoor DNA-synthese. Het is nog niet duidelijk of de werkzaamheid van methotrexaat, bij het behandelen van psoriasis, artritis psoriatica en chronische polyartritis, het gevolg is van een anti-inflammatoir of immunosuppressief effect en in welke mate een door methotrexaat geïnduceerde verhoging in extracellulaire adenosineconcentratie op ontstoken plekken bijdraagt aan deze effecten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt methotrexaat geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. In gevallen van laaggedoseerde toediening (doseringen tussen 7,5 mg/m² en 80 mg/m² lichaamsoppervlakte) is de gemiddelde biologische beschikbaarheid ongeveer 70%, maar aanzienlijke inter-individuele en intra-individuele afwijkingen zijn mogelijk (25-100%). Maximale serumconcentraties worden na 1-2 uur bereikt. Subcutaan, intraveneus en intramusculaire toedieningen lieten vergelijkbare biologische beschikbaarheid zien.

Distributie

Ongeveer 50% van het methotrexaat wordt gebonden aan serumproteïnen. Nadat het is gedistribueerd in lichaamsweefsel, worden hoge concentraties in de vorm van polyglutamaten met name aangetroffen in de lever, nieren en milt, hetgeen gedurende weken of maanden kan worden vastgehouden. Bij toediening in kleine doses, passeert methotrexaat in minimale hoeveelheden in de liquor. De terminale halfwaardetijd is gemiddeld 6-7 uur en vertoont aanzienlijke verschillen (3-17 uur). De halfwaardetijd kan tot 4 keer de normale lengte worden verlengd bij patiënten die een derde distributieruimte hebben (pleurale effusie, ascites).

Biotransformatie

Ongeveer 10% van de toegediende methotrexaatdosis wordt intrahepatisch gemetaboliseerd. De hoofdm metaboliet is 7-hydroxymethotrexaat.

Eliminatie

Excretie vindt plaats, voornamelijk in onveranderde vorm, primair renaal via glomerulaire filtratie en actieve secretie in de proximale tubulus. Ongeveer 5-20% methotrexaat en 1-5% 7-hydroxymethotrexaat worden biliair geëlimineerd. Er is geprononceerde enterohepatische circulatie.

In geval van nierinsufficiëntie wordt eliminatie aanzienlijk vertraagd. Verstoorde eliminatie met betrekking tot leverinsufficiëntie is niet bekend.

Methotrexaat passeert de placenta barrière in ratten en apen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

Chronische toxiciteitsstudies in muizen, ratten en honden laten toxische effecten zien in de vorm van gastro-intestinale laesies, myelosuppressie en hepatotoxiciteit.

Mutageen en carcinogeen potentieel

Langetermijn studies in ratten, muizen en hamsters lieten geen bewijs zien van tumorgenese door methotrexaat. Methotrexaat induceert mutaties van genen en chromosomen, zowel *in vitro*, als *in vivo*. Er bestaat vermoeden van een mutageen effect bij mensen.

Reproductietoxiciteit

Teratogene effecten zijn in vier diersoorten geïdentificeerd (ratten, muizen, konijnen, katten). In resusaapjes kwamen geen misvormingen vergelijkbaar bij die in de mens voor.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide voor pH aanpassing
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aard van de container

Voorgevulde injectiespuiten van kleurloos glas (type I) met een volume van 1 ml met ingebedde injectienaald en een veiligheidssysteem om verwonding door prikken van de naald, en hergebruik te voorkomen.
Plunjerstoppen van chloorbutylrubber.

Verpakkingsgrootten

Voorgevulde injectiespuiten met 7,5 mg (in 0,3 ml), 10 mg (in 0,4 ml), 12,5 mg (in 0,5 ml), 15 mg (in 0,6 ml), 17,5 mg (in 0,7 ml), 20 mg (in 0,8 ml), 22,5 mg (in 0,9 ml), 25 mg (in 1,0 ml) methotrexaat in oplossing voor injectie in verpakkingen van 1, 4 en 24.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

Verpakkingen met 1, 4 en 24 voorgevulde spuiten bevatten 2, 8 en 48 alcoholdoekjes, respectievelijk.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De wijze van hantering en opruiming moet overeenkomen met die van andere cytotoxische preparaten conform lokale voorschriften. Zwanger personeel in de gezondheidszorg dient geen Methotrexaat Nordic te hanteren en/of toe te dienen.

Methotrexaat dient niet in contact te komen met de huid of mucosa. In geval van contaminatie dienen de aangetaste delen onmiddellijk gespoeld te worden met een ruime hoeveelheid water.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossingen moeten weggegooid worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Nordic Group B.V.

Siriusdreef 41
2132WT Hoofddorp
Nederland

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

Methotrexaat Nordic 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, RVG 111626
Methotrexaat Nordic 10 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, RVG 111766
Methotrexaat Nordic 12,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, RVG 111767
Methotrexaat Nordic 15 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, RVG 111768
Methotrexaat Nordic 17,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, RVG 111769
Methotrexaat Nordic 20 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, RVG 111770
Methotrexaat Nordic 22,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, RVG 111771
Methotrexaat Nordic 25 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, RVG 111772

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 augustus 2013
Datum van hernieuwing van de vergunning: 10 juni 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 04 november 2025