

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methotrexaat 2,5 mg Focus Care, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg methotrexaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 65,35 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Gele, ronde, filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie "R" en een diameter van $6,1 \pm 0,3$ mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Methotrexaat tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van:

- Actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten.
- Ernstige psoriasis bij volwassen patiënten die niet voldoende behandeld kunnen worden met conventionele therapie (PUVA therapie, retinoïden).
- Onderhoudsbehandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 3 jaar en ouder.

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.

Dosering

Reumatologische en dermatologische aandoeningen

Belangrijke informatie over de dosering van Methotrexaat 2,5 mg Focus Care (methotrexaat)
Methotrexaat 2,5 mg Focus Care (methotrexaat) mag bij de behandeling van reumatoïde artritis of psoriasis **slechts 1 keer per week** worden gebruikt. Fouten in de dosering van Methotrexaat 2,5 mg Focus Care (methotrexaat) kunnen ernstige bijwerkingen tot gevolg hebben die dodelijk kunnen zijn. Lees deze rubriek van de Samenvatting van de productkenmerken heel zorgvuldig door.

De voorschrijver moet er zeker van zijn dat patiënten of hun verzorgers zich aan het behandelingsregime van eenmaal per week kunnen houden.

Methotrexaat wordt eenmaal per week gegeven.

De patiënt dient er expliciet op te worden gewezen dat het geneesmiddel **eenmaal per week** wordt toegediend.

De voorschrijver moet op het voorschrift aangeven op welke dag het middel dient te worden ingenomen.

De dosis en de behandelingsduur worden voor elke patiënt afzonderlijk bepaald op basis van het klinische beeld van de patiënt en de verdraagbaarheid van methotrexaat. De behandeling van actieve reumatoïde artritis en ernstige psoriasis is langdurig.

Een wekelijkse dosis van 25 mg mag niet worden overschreden. Doseringen hoger dan 20 mg/week kunnen in verband worden gebracht met een significante toename van de toxiciteit, vooral beenmergdepressie.

Gelijktijdig is suppletie met tweemaal per week 5 mg foliumzuur (behalve op de dag van toediening) geïndiceerd als aanvulling.

Dosering bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal per week 7,5 – 15 mg methotrexaat.

Afhankelijk van de individuele ziekteactiviteit en de verdraagbaarheid bij de patiënt kan de dosis geleidelijk worden verhoogd met 2,5 mg per week.

Respons op de behandeling is na ongeveer 4-8 weken te verwachten.

Zodra het gewenste therapeutische resultaat is behaald, dient de dosering geleidelijk te worden teruggebracht naar de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosering.

De symptomen kunnen terugkeren na stopzetting van de behandeling.

Dosering bij volwassen patiënten met een ernstige vorm van psoriasis

Aanbevolen wordt om één week voor aanvang van de behandeling een testdosis van 2,5-5 mg toe te dienen om vroegtijdig optredende bijwerkingen aan het licht te brengen. Indien de toepasselijke laboratoriumtesten één week later normaal zijn, kan de behandeling worden gestart. De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal per week 7,5 mg methotrexaat. De dosis dient geleidelijk te worden verhoogd, maar een dosering van 25 mg methotrexaat per week mag in het algemeen niet worden overschreden. De gebruikelijke dosis is 10 mg–25 mg eenmaal per week. Doses hoger dan 20 mg per week kunnen in verband worden gebracht met een significante toename van de toxiciteit, vooral beenmergdepressie.

Over het algemeen is respons op de behandeling na 4-8 weken te verwachten. Zodra het gewenste therapeutische resultaat is behaald, dient de dosering geleidelijk te worden teruggebracht naar de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosering.

Oncologie

Dosering bij acute lymfatische leukemie

Bij de onderhoudsbehandeling van ALL bij kinderen van drie jaar en ouder, adolescenten en volwassenen wordt op basis van complexe protocollen een lage dosis methotrexaat gebruikt in combinatie met andere cytostatica. De behandeling dient in overeenstemming te zijn met de huidige behandelingsprotocollen.

De gebruikelijke enkelvoudige doseringen bedragen 20-40 mg/m² lichaamsoppervlak, eenmaal per week.

Als methotrexaat wordt toegediend in combinatie met chemotherapeutica, moet bij de bepaling van de dosering rekening worden gehouden met overlappende toxiciteit met stoffen in de andere geneesmiddelen.

Hogere doseringen moeten parenteraal worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Methotrexaat moet bij pediatrische patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt. De behandeling dient in overeenstemming te zijn met gepubliceerde behandelingsprotocollen voor kinderen (zie rubriek 4.4).

Doses zijn meestal gebaseerd op het lichaamsoppervlak van de patiënt en de onderhoudsbehandeling is langdurig.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Methotrexaat dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). De dosis dient als volgt te worden aangepast voor patiënten met reumatoïde artritis en psoriasis. Aanbevelingen in gepubliceerde protocollen dienen ook te gelden voor de oncologische indicatie.

Creatinineklaring (ml/min)	% van toe te dienen dosis
> 60	100 %
30 - 59	50 %
< 30	Methotrexaat 2,5 mg Focus Care mag niet worden gebruikt

Leverinsufficiëntie

Methotrexaat moet, als het middel al wordt gebruikt, met de grootst mogelijke voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een significante bestaande of eerder doorgemaakte leveraandoening, vooral als gevolg van alcohol. Methotrexaat is gecontra-indiceerd bij een bilirubinewaarde >5 mg/dl (85,5 micromol/l) (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

Het gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar wordt niet aanbevolen omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid voor deze patiëntengroep.

Ouderen

Bij oudere patiënten (65 jaar en ouder) moet een dosisreductie worden overwogen in verband met een verminderde lever- en nierfunctie en lage foliumzuurreerves op hogere leeftijd. Daarnaast wordt aanbevolen patiënten nauwlettend te controleren op vroegtijdige tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.4, 4.5, 4.8 en 5.2).

Patiënten met een pathologische vochtophoping (pleura-effusie, ascites)

Doordat de halfwaardetijd van methotrexaat bij patiënten met een pathologische vochtophoping met een factor 4 verlengd kan zijn, kan het nodig zijn de dosis te verlagen en in sommige gevallen de toediening van methotrexaat zelfs stop te zetten (zie rubriek 4.4 en 5.2). De mate van dosisverlaging dient per geval te worden bepaald.

Wijze van toediening

Oraal

Het geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Leverinsufficiëntie (bilirubinewaarde is >5 mg/dl [85,5 µmol/l], zie rubriek 4.2).
- Alcoholmisbruik.
- Ernstig nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min, zie rubriek 4.2).
- Reeds bestaande bloedziekten 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 ulcera.
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Daarnaast voor niet-oncologische indicaties

- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De voorschrijver moet op het voorschrift aangeven op welke dag het middel dient te worden ingenomen.

De voorschrijver moet ervoor zorgen dat patiënten begrijpen dat methotrexaat slechts eenmaal per week mag worden ingenomen.

Patiënten dienen gewezen te worden op het belang zich te houden aan een inname van eenmaal per week.

Patiënten moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd, zodat tekenen van mogelijke toxische effecten of bijwerkingen met zo weinig mogelijk vertraging kunnen worden vastgesteld en beoordeeld.

Daarom mag methotrexaat alleen worden toegediend door of onder toezicht van artsen met kennis en ervaring op het gebied van behandeling met antimetaboliëten.

Strikte controle van de patiënt is met name geïndiceerd na voorafgaande radiotherapie (vooral van het bekken), bij een verminderde functie van het hematopoëtische systeem (bijv. na voorafgaande radio- of chemotherapie), een verslechterde algemene gezondheidstoestand alsook gevorderde leeftijd en bij zeer jonge kinderen.

Vanwege het risico op ernstige of zelfs dodelijke toxische reacties moeten patiënten door de behandelend arts uitvoerig worden geïnformeerd over de risico's (waaronder vroegtijdige tekenen en symptomen van toxiciteit) en de aanbevolen veiligheidsmaatregelen. Patiënten dienen erop te worden gewezen dat ze onmiddellijk contact met hun arts moeten opnemen indien symptomen van overdosering optreden en dat de symptomen van overdosering moeten worden gecontroleerd (o.a. door regelmatige laboratoriumonderzoeken).

Doseringen hoger dan 20 mg/week kunnen in verband worden gebracht met een significante toename van de toxiciteit, vooral beenmergdepressie.

Vanwege de vertraagde excretie van methotrexaat bij patiënten met een nierinsufficiëntie is bijzondere voorzichtigheid geboden bij deze patiënten en mogen ze alleen worden behandeld met lage doses methotrexaat (zie rubriek 4.2).

Methotrexaat moet, als het middel al wordt gebruikt, met grote voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een significante leveraandoening, vooral als deze alcohol-gerelateerd is/was.

Vruchtbaarheid

Er is gemeld dat methotrexaat bij de mens tijdens en gedurende korte tijd na de stopzetting van de behandeling verminderde vruchtbaarheid, oligospermie, menstruele disfunctie en amenorroe 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's voor de voortplanting

Methotrexaat veroorzaakt bij de mens embryotoxiciteit, spontane abortus en foetale defecten. Om die reden moeten de mogelijke effecten op de voortplanting, miskraam en aangeboren afwijkingen worden besproken met vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.6).

Bij niet-oncologische indicaties moet, voordat methotrexaat 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.

Aanbevolen onderzoeken en veiligheidsmaatregelen

Voorafgaand aan de behandeling of bij hervatting van de behandeling na een herstelperiode

Compleet bloedonderzoek met differentiële telling van bloedcellen en bloedplaatjes, bepaling van

leverenzymen, bilirubine, serumalbumine, thoraxfoto en nierfunctietests. Indien klinisch geïndiceerd, moeten tuberculose en hepatitis B en C worden uitgesloten.

Tijdens de behandeling

De onderstaande onderzoeken moeten gedurende de eerste twee weken wekelijks worden uitgevoerd, vervolgens gedurende een maand elke twee weken; daarna, afhankelijk van het leukocytenaantal en de stabiliteit van de patiënt, gedurende zes maanden ten minste éénmaal per maand en daarna ten minste éénmaal per drie maanden.

Als de dosis wordt verhoogd, dient een hogere controlefrequentie te worden overwogen. Met name oudere patiënten moeten met korte tussenpozen worden onderzocht op vroege verschijnselen van toxiciteit (zie rubriek 4.2).

- Onderzoek van de mondholte en keel op slijmvliesveranderingen.
- Compleet bloedbeeld met differentiële telling van bloedcellen en bloedplaatjes. Door methotrexaat geïnduceerde hematopoëtische suppressie kan abrupt optreden, bij ogenschijnlijk veilige doses. In geval van een ernstige daling van het aantal leukocyten of bloedplaatjes moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en passende ondersteunende therapie worden ingesteld. Patiënten moeten worden aangemoedigd om alle tekenen en symptomen die op infectie wijzen bij hun arts te melden. Bij patiënten die gelijktijdig hemotoxische geneesmiddelen gebruiken (bijv. leflunomide), moet het bloedbeeld en het aantal trombocyten nauwkeurig worden gecontroleerd.
- Leverfunctietests - De behandeling mag niet worden gestart of moet worden stopgezet als er sprake is van aanhoudende of significante afwijkingen in leverfunctietesten, andere niet-invasieve onderzoeken van leverfibrose of leverbiopsieën.

Bij patiënten zijn tijdelijke toenames van transaminasen tot twee of drie keer de bovengrens van normaal gemeld met een frequentie van 13-20%. Aanhoudende stijging van het gehalte leverenzymen en/of afname in serumalbumine kan duiden op ernstige hepatotoxiciteit. In het geval van een aanhoudende toename van leverenzymen moet overwogen worden de dosis te verlagen of de behandeling stop te zetten.

Histologische veranderingen, fibrose en in zeldzamere gevallen levercirrose worden mogelijk niet voorafgegaan door afwijkende leverfunctietesten. Er zijn gevallen van cirrose waarbij de transaminasen normaal zijn. Daarom dienen niet-invasieve diagnostische methoden voor het controleren van de toestand van de lever te worden overwogen naast leverfunctietesten. Leverbiopsie dient op individuele basis overwogen te worden, waarbij rekening gehouden wordt met de comorbiditeiten en medische voorgeschiedenis van de patiënt en de risico's van biopsie. Risicofactoren voor hepatotoxiciteit zijn onder meer overmatige eerdere alcoholconsumptie, aanhoudende verhoging van leverenzymen, voorgeschiedenis van leverziekte, familiale voorgeschiedenis van erfelijke leverstoornissen, diabetes mellitus, obesitas en eerder contact met hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën en langdurige behandeling met methotrexaat.

Tijdens behandeling met methotrexaat mogen er geen bijkomende hepatotoxische geneesmiddelen gegeven worden, tenzij duidelijk noodzakelijk. Alcoholconsumptie dient vermeden te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.5). De leverenzymen moeten nauwlettender gecontroleerd worden bij patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken.

Men dient extra voorzichtig te zijn bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus, aangezien er tijdens behandeling met methotrexaat in geïsoleerde gevallen levercirrose zonder verhoging van transaminasen optrad.

- Nierfunctie dient te worden gecontroleerd door middel van nierfunctietests en urineonderzoek. Indien de serumcreatininespiegels verhoogd zijn, dient de dosis te worden verlaagd. Indien creatinineklaring minder dan 30 ml/min is, mag de behandeling met methotrexaat niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.2 en 4.3).

De behandeling met matig hoge en hoge doses methotrexaat mag niet worden gestart bij pH-waarden in de urine lager dan 7,0. Alkalisering van de urine moet ten minste gedurende de eerste 24 uur nadat de toediening van methotrexaat is gestart worden onderzocht door herhaalde controle van de pH (waarde hoger dan of gelijk aan 6,8).

- Onderzoek van de luchtwegen - patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen van een longaandoening en indien nodig moeten longfunctietests worden uitgevoerd. Longgerelateerde symptomen (met name een droge, niet-productieve hoest) of niet-specifieke pneumonitis die tijdens de behandeling met methotrexaat optreedt, kan een teken van potentieel gevaarlijke schade zijn en stopzetting van de behandeling en zorgvuldige controle vereisen. Hoewel de klinische presentatie variabel is, hebben patiënten met door methotrexaat geïnduceerde longaandoeningen doorgaans last van koorts, hoest, dyspneu of hypoxemie. Er moet een thoraxfoto worden genomen om een infectie te kunnen uitsluiten. Er kan acute of chronische interstitiële pneumonie optreden, vaak gepaard gaande met eosinofilie in het bloed, waarbij melding is gemaakt van sterfgevallen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico op pneumonie en moeten worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts wanneer zij een hardnekkige hoest of hardnekkige 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.

Het gebruik van methotrexaat moet worden stopgezet bij patiënten met longklachten en er moet onmiddellijk een onderzoek (inclusief thoraxfoto's) worden uitgevoerd om een infectie of tumoren uit te sluiten. Bij verdenking op een door methotrexaat geïnduceerde longaandoening moet behandeling met corticosteroïden worden ingesteld en mag de behandeling met methotrexaat niet worden hervat.

Pulmonale symptomen vereisen een snelle diagnose en stopzetting van de behandeling met methotrexaat.

Door methotrexaat geïnduceerde longaandoeningen, zoals pneumonitis, kunnen acuut en op elk moment tijdens de behandeling optreden, zijn niet altijd volledig reversibel en zijn reeds bij alle doseringen waargenomen (inclusief de lage dosering van 7,5 mg/week).

Tijdens de behandeling met methotrexaat kunnen zich opportunistische infecties voordoen, waaronder door *Pneumocystis jiroveci* veroorzaakte pneumonie, die een dodelijke afloop kan hebben. Bij een patiënt die longklachten ontwikkelt, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van door *Pneumocystis jiroveci* veroorzaakte pneumonie.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde longfunctie.

Speciale voorzichtigheid is ook geboden bij aanwezigheid van inactieve, chronische infecties (bijv. herpes zoster, tuberculose, hepatitis B of C) aangezien activering van deze infecties kan optreden.

Nierinsufficiëntie en patiënten die het risico lopen op nierinsufficiëntie

Aangezien methotrexaat hoofdzakelijk via de nieren wordt geëlimineerd, zijn bij een nierinsufficiëntie verhoogde concentraties te verwachten, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen.

In gevallen van een mogelijk nierinsufficiëntie (bijv. bij oudere patiënten) is controle met kortere tussenpozen vereist. Dit geldt met name bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die invloed hebben op de eliminatie van methotrexaat of die nierschade veroorzaken (bijv. NSAID's) of die mogelijk kunnen leiden tot hematopoëtische stoornissen.

Indien sprake is van risicofactoren zoals een verstoorde nierfunctie, waaronder een lichte nierinsufficiëntie, wordt toediening in combinatie met NSAID's niet aanbevolen. Dehydratie kan eveneens de toxiciteit van methotrexaat versterken. (Zie controle van de nierfunctie.)

Immuunsysteem

Vanwege het effect van methotrexaat op het immuunsysteem kan het middel de respons op vaccinaties verminderen en de uitslag van immunologische tests beïnvloeden. Er mag geen gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins worden toegediend.

Maligne lymfomen

Er kunnen maligne lymfomen ontstaan bij patiënten onder behandeling met een lage dosis methotrexaat; in dat geval moet behandeling worden stopgezet. Als de lymfomen geen spontane regressie vertonen, moet een cytotoxische behandeling worden ingesteld.

Pleurale effusie of ascites

Pleura-effusie en ascites moeten voorafgaand aan de start van de behandeling met methotrexaat worden gedraineerd (zie rubriek 4.2).

Omstandigheden die dehydratie veroorzaken, zoals braken, diarree of stomatitis

Omstandigheden die dehydratie veroorzaken, zoals braken, diarree of stomatitis, kunnen de toxiciteit verhogen als gevolg van verhoogde spiegels van de werkzame stof. In dit geval moet de behandeling met methotrexaat worden gestaakt totdat de symptomen verdwenen zijn.

Het is belangrijk binnen 48 uur na aanvang van de behandeling vast te stellen of er sprake is van verhoogde spiegels van de werkzame stof, om mogelijke irreversibele toxiciteit van methotrexaat te voorkomen.

Diarree en stomatitis ulcerosa kunnen tekenen van toxische effecten zijn en vereisen stopzetting van de behandeling om mogelijke hemorragische enteritis en overlijden door darmperforatie te voorkomen. Na het optreden van bloedbraken, zwartgekleurde ontlasting of bloed in de ontlasting moet de behandeling worden stopgezet.

Foliumzuursuppletie

Indien acute toxiciteit van methotrexaat optreedt, dienen patiënten mogelijk te worden behandeld met folinezuur. Bij patiënten met reumatoïde artritis of psoriasis kan suppletie met foliumzuur of folinezuur de toxiciteit verminderen van methotrexaat, zoals gastro-intestinale symptomen, stomatitis, alopecia en verhoogde leverenzymwaarden.

Aanbevolen wordt de concentratie vitamine B12 te controleren voordat de suppletie met foliumzuur wordt gestart, vooral bij volwassenen ouder dan 50 jaar, aangezien de inname van foliumzuur een vitamine B12-deficiëntie kan maskeren.

Vitamineproducten

Vitaminepreparaten of andere producten die foliumzuur, folinezuur of derivaten ervan bevatten, kunnen de effectiviteit van methotrexaat verlagen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

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.

Radiodermatitis en zonnebrand kunnen tijdens de behandeling met methotrexaat terugkeren ('recallfenomeen'). Psoriatische laesies kunnen verergeren door uv-straling en gelijktijdige toediening van methotrexaat.

Huidtoxiciteit

Ernstige, soms fatale, dermatologische reacties, waaronder toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell) of het syndroom van Stevens-Johnson zijn gemeld na enkelvoudige of meervoudige doses methotrexaat.

Encefalopathie/leuko-encefalopathie

Aangezien zich gevallen van encefalopathie/leuko-encefalopathie hebben voorgedaan bij kankerpatiënten die met methotrexaat werden behandeld, kunnen deze ook niet worden uitgesloten bij patiënten met niet-kankergerelateerde indicaties.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

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

Methotrexaat 2,5 mg Focus Care bevat lactose

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er moet rekening worden gehouden met het risico op interactie tussen NSAID's en methotrexaat bij patiënten met een lage dosis methotrexaat, vooral in het geval van een nierinsufficiëntie. Indien een gecombineerde behandeling vereist is, moeten het bloedbeeld en de nierfunctie worden gecontroleerd. Voorzichtigheid is geboden indien NSAID's en methotrexaat binnen 24 na elkaar worden toegediend, aangezien de plasmaconcentratie van methotrexaat en de toxiciteit hierdoor kunnen toenemen. Uit onderzoek met dieren bleek dat toediening van NSAID's waaronder salicylzuur reductie van de tubulaire secretie van methotrexaat veroorzaakte met potentieel verhoogde toxische effecten als gevolg. In klinische onderzoeken waarbij NSAID's en salicylzuur als adjuvant werden toegediend aan patiënten met reumatoïde artritis werd echter geen toename van bijwerkingen waargenomen. Behandeling van reumatoïde artritis met dergelijke geneesmiddelen kan bij behandeling met een lage dosis methotrexaat worden voortgezet, maar uitsluitend onder nauwlettend medisch toezicht.

Patiënten die tijdens de behandeling met methotrexaat potentieel hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken (bijv. leflunomide, azathioprine, sulfasalazine en retinoïden) moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op verhoogde hepatotoxiciteit. Alcoholgebruik moet gedurende de behandeling met methotrexaat worden vermeden (zie rubriek 4.4). Regelmatig alcoholgebruik en toediening van aanvullende hepatotoxische geneesmiddelen verhogen de kans op hepatotoxische bijwerkingen van methotrexaat.

Toediening van aanvullende hemotoxische geneesmiddelen verhoogt de kans op ernstige hemotoxische bijwerkingen van methotrexaat. Gelijktijdige toediening van metamizol en methotrexaat kan de hemotoxische effecten van methotrexaat verergeren, vooral bij ouderen. Daarom moet gelijktijdige toediening worden vermeden. Er moet rekening worden gehouden met farmacokinetische interacties tussen methotrexaat, anticonvulsiva (verlaagde serummethotrexaatspiegels) en 5-fluorouracil (verhoogde halfwaardetijd van 5-fluorouracil).

Salicylaten, fenylbutazon, difenylhydantoïne (=fenytoïne), barbituraten, kalmerende middelen, orale anticonceptiva, tetracyclinen, amidopyrinederivaten, sulfonamiden, thiazidediuretica, orale hypoglykemica, doxorubicine en p-aminobenzoëzuur verdringen methotrexaat in binding aan serumalbumine en verhogen daarmee de biologische beschikbaarheid en dus de toxiciteit (indirecte dosisverhoging). Probenecide en zwakke organische zuren kunnen eveneens de tubulaire secretie van methotrexaat reduceren en daarmee ook indirecte dosisverhogingen veroorzaken.

Antibiotica zoals penicilline, glycopeptiden, sulfonamiden, ciprofloxacin en cefalotine kunnen in afzonderlijke gevallen de renale klaring van methotrexaat verlagen, waardoor een stijging van de serumconcentratie van methotrexaat kan optreden in combinatie met hematologische en gastro-intestinale toxiciteit.

Orale antibiotica zoals tetracyclines, chlooramfenicol en resorbeerbare breedspectrum antibiotica, kunnen de

intestinale opname van methotrexaat verlagen of met de enterohepatische kringloop interfereren door inhibitie van de darmflora of van het bacteriële metabolisme.

In geval van (voorgaande) behandeling met geneesmiddelen die nadelige effecten op het beenmerg kunnen hebben (bijv. sulfonamiden, trimethoprim/sulfamethoxazol, chlooramfenicol, pyrimethamine), moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hematopoëtische stoornissen.

Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die foliumzuurdeficiëntie veroorzaken (bijv. sulfonamiden, trimethoprim/sulfamethoxazol), kan de toxiciteit van methotrexaat verhogen. Er moet daarom bijzondere voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met een bestaande foliumzuurdeficiëntie.

Omgekeerd kan gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die folinezuur bevatten of van vitaminepreparaten die foliumzuur of derivaten ervan bevatten, de werkzaamheid van methotrexaat verlagen.

De combinatie van methotrexaat en sulfasalazine kan het effect van methotrexaat versterken, aangezien sulfasalazine de foliumzuursynthese remt. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen, hoewel dit in verschillende onderzoeken slechts bij individuele patiënten werd waargenomen.

Cyclosporine kan de werking en toxiciteit van methotrexaat versterken. Bij gecombineerd gebruik bestaat het gevaar op overmatige immuunsuppressie met risico op lymfoproliferatie.

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.

Gelijktijdige toediening van protonpompremmers als omeprazol of pantoprazol kan leiden tot interacties: gelijktijdige toediening van methotrexaat en omeprazol heeft geleid tot vertraagde eliminatie van methotrexaat via de nieren. In één geval waarbij methotrexaat werd gecombineerd met pantoprazol, werd de renale eliminatie van de metaboliet 7-hydroxymethotrexaat geremd en traden myalgie en rillingen op.

Het gebruik van procarbazine tijdens een behandeling met hoge doses methotrexaat verhoogt het risico op een nierinsufficiëntie.

Overmatige consumptie van dranken die cafeïne of theofylline bevatten (koffie, cafeïnehoudende dranken, zwarte thee) moet gedurende de behandeling met methotrexaat worden vermeden, aangezien het effect van methotrexaat kan worden verminderd door de mogelijke interactie tussen methotrexaat en methylxanthinen op de adenosinereceptoren.

Het gecombineerde gebruik van methotrexaat en leflunomide kan het risico op pancytopenie verhogen. Vooral in geval van orthopedische ingrepen met een hoog risico op infectie moet voorzichtigheid worden betracht bij de combinatietherapie met methotrexaat en immunomodulerende geneesmiddelen.

Colestyramine kan de non-renale eliminatie van methotrexaat verhogen door verstoring van de enterohepatische kringloop.

In combinatie met andere cytostatica moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van vertraagde klaring van methotrexaat.

Radiotherapie gedurende het gebruik van methotrexaat kan het risico op necrose van de weke delen of van het bot verhogen.

Methotrexaat kan de klaring van theofylline verminderen. Om die reden moeten bij gelijktijdige behandeling met methotrexaat de serumtheofyllineconcentraties worden gecontroleerd.

Gecombineerde toediening van mercaptopurine en methotrexaat kan de biologische beschikbaarheid van

mercaptopurine verhogen, mogelijk als gevolg van de remming van het metabolisme van mercaptopurine. Met het oog op de mogelijke effecten op het immuunsysteem kan methotrexaat leiden tot verkeerde uitslagen van vaccinaties en laboratoriumtests (immunologische technieken om de immunreactie te beoordelen). Gedurende de behandeling met methotrexaat moet gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins worden vermeden (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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, geïnformeerd worden over het risico op misvormingen die in verband worden gebracht met methotrexaat, en moet een bestaande zwangerschap met zekerheid worden uitgesloten door middel van passende maatregelen, zoals een zwangerschapstest. Tijdens de behandeling moeten zwangerschapstesten worden herhaald als dit klinisch noodzakelijk is (bijv. na een onderbreking van de anticonceptie). Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten advies krijgen over zwangerschapspreventie en -planning.

Anticonceptie voor 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 is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap bij niet-oncologische indicaties (zie rubriek 4.3). Als tijdens de behandeling met methotrexaat of tot zes maanden daarna een zwangerschap optreedt, moet medisch advies worden gegeven over het risico op schadelijke effecten voor het kind ten gevolge van de behandeling en moeten echoscopische onderzoeken worden uitgevoerd om te controleren of de foetus zich normaal ontwikkelt.

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 veroorzaakt (bijv. craniofaciaal, cardiovasculair, van het centrale zenuwstelsel en van de ledematen).

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 bij oncologische indicaties mag methotrexaat niet tijdens de zwangerschap worden toegediend, met name tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. In elk afzonderlijk geval moet het voordeel van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de foetus. Als het geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van methotrexaat, dan moet de patiënt op de hoogte worden gesteld van het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Aangezien methotrexaat in de moedermelk overgaat en toxiciteit bij zuigelingen kan veroorzaken, is de behandeling gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Als het gebruik van methotrexaat in de periode dat borstvoeding wordt gegeven noodzakelijk wordt, moet de borstvoeding voorafgaand aan de behandeling worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Methotrexaat heeft invloed op de spermatogenese en oögenese en kan de vruchtbaarheid verminderen. Er is gemeld dat methotrexaat bij de mens oligospermie, menstruatiestoornissen en amenorroe veroorzaakt. Deze effecten lijken in de meeste gevallen reversibel te zijn na stopzetting van de behandeling. Bij 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

Methotrexaat heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, aangezien tijdens de behandeling klachten van het centraal zenuwstelsel zoals vermoeidheid, duizeligheid of sufheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In het algemeen wordt de incidentie en ernst van de bijwerkingen dosis gerelateerd geacht. Bij de antineoplastische behandeling zijn myelosuppressie en mucositis de belangrijkste dosisbeperkende toxische effecten van methotrexaat. De ernst van deze reacties hangt af van de dosis, de wijze van gebruik en de duur van de behandeling met methotrexaat. Mucositis treedt doorgaans ongeveer 3 tot 7 dagen na toediening van methotrexaat op, leukopenie en trombocytopenie volgen enkele dagen later. Bij patiënten van wie de eliminatiemechanismen niet zijn aangetast zijn myelosuppressie en mucositis doorgaans reversibel binnen 14 tot 28 dagen.

De ernstigste bijwerkingen van methotrexaat omvatten beenmergsuppressie, pulmonale toxiciteit, hepatotoxiciteit, renale toxiciteit, neurotoxiciteit, trombo-embolische voorvallen, anafylactische shocken het syndroom van Stevens-Johnson.

De meest waargenomen (zeer vaak waargenomen) bijwerkingen van methotrexaat zijn gastro-intestinale stoornissen (bijv. stomatitis, dyspepsie, buikpijn, misselijkheid, verlies van eetlust) en afwijkende uitslagen van leverfunctietesten (bijv. verhoogde waarden van alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), bilirubine, alkalische fosfatase). Andere vaak optredende bijwerkingen zijn leukopenie, anemie, trombopenie, hoofdpijn, vermoeidheid, sufheid, pneumonie, interstitiële alveolitis/pneumonitis vaak gepaard gaande met eosinofilie, orale ulcera, diarree, exantheem, erytheem en pruritus.

De incidentie en ernst van bijwerkingen zijn afhankelijk van het doseringsniveau en de frequentie van toediening van methotrexaat. Aangezien zelfs bij lage doses ernstige bijwerkingen kunnen optreden, is het echter van groot belang dat de behandelend arts patiënten nauwlettend controleert (zie rubriek 4.4).

Indien ze in een vroeg stadium worden ontdekt, zijn de meeste bijwerkingen reversibel. Indien zich dergelijke bijwerkingen voordoen, dient de dosis te worden verlaagd of de behandeling te worden gestaakt en moeten passende tegenmaatregelen worden genomen (zie rubriek 4.9). De behandeling met methotrexaat mag alleen met bijzondere voorzichtigheid worden hervat na zorgvuldige afweging van de noodzaak van de behandeling, waarbij extra waakzaamheid geboden is in verband met het mogelijk opnieuw optreden van toxiciteit.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar afnemende ernst.

	Ze er 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)	Ze er zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		infecties	opportunistische infecties (soms fataal)	herpes zoster	sepsis cytomegalovirus - geïnduceerde infecties.	nocardiosis, histoplasma- en crypto- coccus mycosis, gedissemin- eerde herpes simplex
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			lymfoom ¹			
Bloed- en lymfestelselaan- doeningen		leukopenie, trombocytopen ie, anemie	pancytopenie, agranulocytose, hematopoëtische stoornissen	megaloblastaire anemie	beenmergdepres- sie (ernstige episoden), aplastische anemie, lymfoprolifera- tieve aandoeningen ² , eosinofilie, neutropenie, lymfadenopathie	bloedingen
Immuunsysteem- aandoeningen			allergische reacties, anafylactische shock, koorts, koude rillingen		immunosuppres- sie, allergische vasculitis (ernstig toxisch symptoom), hypogammaglo- bulinemie	

Voedings- en Stofwisselingsstoornissen			diabetes mellitus			
Psychische stoornissen			depressie	stemmingswisselingen	slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen		hoofdpijn, vermoeidheid, sufheid	convulsies, vertigo, verwardheid	hemiparese, parese	cerebraal oedeem, acute aseptische meningitis met meningisme (verlamming, braken), lethargie, voorbijgaande subtiële cognitieve stoornis, psychosen, afasie, pijn, spierasthenie, paresthesie/hypo-esthesie, verandering van de smaakzin (metalige smaak), irritatie, dysartrie, ongewone craniale sensaties, tinnitus	encefalopatie / leuko-encefalopathie
Oogaandoeningen				ernstige visusstoornissen	retinopathie, conjunctivitis	
Hartaandoeningen				pericarditis, pericardeffusie, pericardtamponade		

	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloedvataandoeningen				trombo-embolische reacties (waaronder arteriële en cerebrale trombose, tromboflebitis, diepe veneuze trombose van het been, veneuze trombose van de retina, longembolie), hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		interstitiële alveolitis/pneumonie (mogelijk fataal)	longfibrose	verlamming van de luchtwegen, bronchiale astma-achtige reacties zoals hoest, dyspneu en pathologische veranderingen in longfunctietests, faryngitis	pneumonie door pneumocystis jiroveci en andere longinfecties, chronische obstructieve longziekte, pleurale effusie	pulmonale alveolaire hemorragie ³
Maagdarmsstelselaandoeningen ³	verlies van eetlust, misselijkheid, braken, buikpijn, ontsteking en ulceratie van de slijmvliezen van de mond en keel, stomatitis, dyspepsie	diarree	ulceratie en bloeding van het maag- darmkanaal	pancreatitis, enteritis malabsorptie, melaena, gingivitis	toxisch megacolon, bloedbraken	
Lever- en galaandoeningen	toename van levergerelateerde enzymen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkaline fosfatase en bilirubine)		leversteatose, leverfibrose en levercirrose, daling van serumalbumine	acute hepatitis en hepatotoxiciteit	acute leverdegeneratie, leverfalen, reactivering van chronische hepatitis	hepatitis en leverfalen ⁴

	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Huid- en onderhuidaandoeningen		erytheem, exantheem, pruritus	ernstige toxische manifestaties: vasculitis, herpetiforme huida erupties, syndroom van Stevens- Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), verhoogd aantal reumanoduli, pijnlijke erosies van psoriatische plaque, fotosensitiviteit, toegenomen huidpigmentatie, haaruitval, verstoorde wondgenezing, urticaria, fotosensitiviteitsreacties	verhoogd aantal pigmentveranderingen van de nagels, onycholyse, acne, petechiën, bloedingstoringen, erythema multiforme, cutane erythematuze erupties, laesies van psoriasis kunnen verergeren bij gelijktijdige uv-therapie, stralingsdermatitis en zonnebrand kunnen terugkeren ('recall'-reacties)	acute paronychia, furunculose, teleangiëctasie, hidradenitis	Huidschilder- ring /exfoliatieve dermatitis
Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoeningen			osteoporose, artralgie, myalgie	stressfractuur		Osteonecrose van kaak (ten gevolge van lymfoproliferatieve aandoeningen)
Nier- en urinewegaandoeningen			Nefropathie, ontsteking en ulceratie van de urineblaas (mogelijk met hematurie), dysurie	nierfalen, oligurie, anurie, azotemie	proteïnurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			ontsteking en ulceratie van de vagina	oligospermie, menstruele stoornis	onvruchtbaarheid, verminderd libido, impotentie, vaginale afscheiding, gynaecomastie	

	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen					koorts	oedeem

¹ kan reversibel zijn - zie rubriek 4.4.

² lymfoom/lymfoproliferatieve aandoeningen: er zijn meldingen geweest van individuele gevallen van lymfoom en andere. lymfoproliferatieve aandoeningen die in een aantal gevallen afnamen zodra de behandeling met methotrexaat werd gestaakt.

³ is gemeld bij gebruik van methotrexaat voor reumatologische en daarmee samenhangende indicaties.

⁴ zie opmerkingen over leverbiopsie in rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van de bijwerkingen bij kinderen en adolescenten komen naar verwachting overeen met de bijwerkingen die werden waargenomen bij volwassenen.

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

Symptomen van overdosering

De symptomen na orale overdosering zijn voornamelijk van invloed op het hematopoëtische systeem en het maagdarmsstelsel.

Symptomen zijn onder andere leukocytopenie, trombocytopenie, anemie, pancytopenie, neutropenie, myelosuppressie, mucositis, stomatitis, orale ulceratie, misselijkheid, braken, gastro-intestinale ulceratie en bloedingen.

Er zijn gevallen van overdosering gemeld, waarvan sommige met dodelijke afloop, als gevolg van een onjuiste inname van orale methotrexaat per dag in plaats van per week. In deze gevallen zijn de meest voorkomende symptomen hematologische en gastro-intestinale reacties.

Er is melding gemaakt van sterfgevallen als gevolg van sepsis, septische shock, nierfalen en aplastische anemie.

Therapeutische behandeling van overdosering

Calciumfolinaat is het specifieke antidotum voor het neutraliseren van de toxische bijwerkingen van methotrexaat. In geval van onbedoelde 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. Toediening moet worden voortgezet totdat de serumspiegel van methotrexaat onder de 10⁻⁷ mol/l is gedaald.

In geval van zeer hoge overdosering kan hydratatie en alkalisering van de urine noodzakelijk zijn om precipitatie van methotrexaat en/of metabolieten ervan in de niertubuli te voorkomen. Van hemodialyse noch van peritoneale dialyse is aangetoond dat het de eliminatie van methotrexaat verbetert. Er wordt gemeld dat effectieve klaring van methotrexaat wordt bereikt met acute intermitterende hemodialyse met behulp van een 'high-flux'-dialysator.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen en immunomodulatoren, immunosuppressiva, overige immunosuppressiva, ATC-code: L04AX03

Methotrexaat is een foliumzuur antagonist die behoort tot de klasse van cytotoxische middelen bekend als antimetaboliëten. Het werkt door competitieve inhibitie van het enzym dihydrofolaat reductase en daardoor de remming van DNA-synthese. Dihydrofolaat moet door dit enzym tot tetrahydrofolaat worden gereduceerd voordat het kan worden gebruikt als drager voor C1-groepen bij de synthese van purinenucleotiden en thymidylaten. Methotrexaat bewerkstelligt daarom een opeenhoping van cellulaire folaten en remt de DNA-synthese, DNA-reparatie en cellulaire reproductie. Thymidylaatsynthese wordt geremd door extracellulaire concentraties van vrij methotrexaat vanaf 10^{-8} mol/l en purinesynthese vanaf 10^{-7} mol/l.

Sterk prolifererend weefsel, zoals kwaadaardige cellen, beenmerg, foetale cellen, huidepitheel en slijmvliezen is over het algemeen gevoeliger voor dit effect van methotrexaat. Celproliferatie is meestal sterker in kwaadaardige tumoren dan in normaal weefsel en methotrexaat kan daardoor een aanhoudend effect hebben op kwaadaardige groei zonder irreversibele schade aan normaal weefsel te veroorzaken.

Het is tot op heden nog niet mogelijk om op te helderen of de werkzaamheid van methotrexaat, bij de behandeling van psoriasis, het gevolg is van een anti-inflammatoir of een immunosuppressief effect of in welke mate een stijging van de extracellulaire adenosine concentratie in ontstekingshaarden door methotrexaat bijdraagt aan dit effect.

Bij psoriasis is de celproliferatie van het epitheel aanzienlijk hoger dan bij normale huid. Dit verschil in celproliferatiesnelheid is het uitgangspunt voor het gebruik van methotrexaat bij zeer ernstige, gegeneraliseerde, behandelingsresistente psoriasis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt methotrexaat uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. In geval van toediening van doses van 7,5 mg/m² tot 80 mg/m² lichaamsoppervlak, heeft methotrexaat een gemiddelde biologische beschikbaarheid van ongeveer 70%, hoewel er aanzienlijke inter- en intra-individuele variaties mogelijk zijn (25-100 %). De maximale plasmaspiegels worden binnen 1-2 uur bereikt.

Gegevens uit een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met juveniele reumatoïde artritis (van 2,8 tot 15,1 jaar oud) wezen op een grotere orale biologische beschikbaarheid van methotrexaat in nuchtere toestand. Bij kinderen met JIA steeg het dosisgenormaliseerde oppervlakte onder de curve plasmaconcentratie versus tijd (AUC) van methotrexaat met de leeftijd van de kinderen en was deze lager dan bij volwassenen. Het dosisgenormaliseerde AUC van het metaboliet 7-hydroxymethotrexaat was niet afhankelijk van leeftijd.

Distributie

Methotrexaat wordt voor ongeveer 50% gebonden aan serumeiwitten. Na distributie hoopt het zich voornamelijk op in de lever, nieren en milt in de vorm van polyglutamaten, die gedurende weken of maanden op peil kunnen blijven.

Bij toediening van lage doseringen wordt methotrexaat in minimale hoeveelheden uitgescheiden in het cerebrospinaal vocht; bij hoge doses (300 mg/kg lichaamsgewicht) werden concentraties tussen 4 en 7 µg/ml gemeten in het cerebrospinaal vocht.

Metabolisme

Ongeveer 10% van de toegediende dosis methotrexaat wordt in de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliet is 7-hydroxymethotrexaat.

Eliminatie

De gemiddeld terminaal halfwaardetijd bedraagt 6-7 uur en vertoont aanzienlijke variaties (3-17 uur). Bij patiënten met een derde compartiment (pleura-effusie, ascites) kan de halfwaardetijd tot 4-maal langer zijn dan de normale duur.

De excretie gebeurt hoofdzakelijk in onveranderde vorm, hoofdzakelijk via de nieren door glomerulaire filtratie en actieve secretie in de proximale tubulus.

Methotrexaat wordt voor ongeveer 5-20% via de gal uitgescheiden en 7-hydroxymethotrexaat voor 1-5%. Er bestaat een uitgesproken enterohepatische kringloop.

Speciale populaties

In geval van nierinsufficiëntie is de eliminatie aanzienlijk vertraagd. Het is onbekend of de eliminatie verstoord is bij patiënten met leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten en apen passeert methotrexaat de placenta.

Chronische toxiciteit

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

Mutageen en carcinogeen vermogen

Langetermijn studies uitgevoerd bij ratten, muizen en hamsters, gaven geen aanwijzingen voor een tumorigeen vermogen van methotrexaat. Methotrexaat induceert gen- en chromosoommutaties zowel in vitro als in vivo. Men vermoedt dat er een mutageen effect bestaat bij de mens.

Reproductieve toxiciteit

Er zijn teratogene effecten waargenomen bij 4 diersoorten (ratten, muizen, konijnen, katten). Bij resusapen traden er geen misvormingen op die vergelijkbaar waren met wat waargenomen werd bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Povidon K30 (E1201)
Lactosemonohydraat
Maiszetmeel
Gepregelatineerd maiszetmeel
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)
Talk

Filmomhulling:

Hypromellose 2910
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Chinolinegeel aluminiumlak (E104)
Zonnegeel FCF aluminiumlak (E110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10, 20, 30 tabletten in aluminium – PVC/PVDC blisterverpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De juiste procedures voor de veilige hantering van cytotoxica moeten worden toegepast. Voor het hanteren van methotrexattabletten moeten wegwerphandschoenen worden gebruikt. Zwangere vrouwen moeten het aanraken van methotrexattabletten indien mogelijk vermijden.

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

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 131118

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juli 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 10 februari 2026