

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten
Methotrexaat Sandoz 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten:

Elke tablet bevat 2,5 mg methotrexaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 49,0 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Methotrexaat Sandoz 10 mg, tabletten:

Elke tablet bevat 10 mg methotrexaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 196,0 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten:

Gele, ronde tablet met aan één kant een breukstreep.

De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

Methotrexaat Sandoz 10 mg, tabletten:

Gele, ronde tablet met aan één kant een breukstreep.

De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Bij reuma: Active reumatoïde artritis bij volwassenen patiënten bij wie behandeling met “disease modifying antirheumatic drugs (DMARD’s)” geïndiceerd is.

Poly-artritische vormen van ernstige, actieve juveniele idiopatische artritis (JIA) als de respons of non-steroïdale anti-inflammatoire drugs (NSAID’s) onvoldoende is.

Bij psoriasis: Ernstige en gegeneraliseerde psoriasis vulgaris, vooral van het plaque-type, bij volwassenen die niet voldoende behandeld kunnen worden met conventionele therapie zoals fotherapie, PUVA en retinoïden.

Als cytostaticum: Onderhoudsbehandeling van acute lymfatische leukemie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Belangrijke informatie over de dosering van methotrexaat

Methotrexaat mag bij de behandeling van psoriasis en reumatoïde artritis slechts 1 keer per week worden gebruikt. Fouten in de dosering van methotrexaat kunnen ernstige bijwerkingen tot gevolg hebben die dodelijk kunnen zijn. Lees deze rubriek van de Samenvatting van de productkenmerken heel zorgvuldig door.

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.

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

Dosering

De tabletten moeten 1 uur vóór of 1,5-2 uur na de maaltijd worden ingenomen.

Bij reumatoïde artritis en psoriasis:

De tabletten mogen alleen gebruikt worden door specialisten op het gebied van dermatologie, reumatologie en interne geneeskunde.

Bij psoriasis:

De aanbevolen startdosering is 7,5 mg eenmaal per week, of als alternatief kan de geplande wekelijkse dosering worden ingenomen als drie verdeelde doses tijdens 24 uur (met 12 uur tussenpozen) met een verhoging van 2,5 mg per week.

Bij reumatoïde artritis:

De startdosering van 7,5 mg (10 mg) eenmaal per week wordt gegeven als een enkele dosis, met een verhoging van 5 mg iedere maand tot het maximum getolereerde niveau van 25 (30) mg/week. Parenterale toediening dient te worden overwogen in geval van onvoldoende klinische respons of intolerantie.

Het therapeutische effect wordt gewoonlijk bereikt binnen 6 weken, met een verbetering van de toestand van de patiënt na een volgende periode van 12 weken of meer.

Als er na 6-8 weken geen respons optreedt en er geen toxische symptomen worden waargenomen, kan de dosis geleidelijk worden verhoogd met 2,5 mg eenmaal per week, zoals hierboven vermeld.

Gewoonlijk ligt de optimale dosering tussen 7,5 en 15 mg per week en de dosering mag niet hoger zijn dan 20 mg eenmaal per week. Als er geen respons is na 8 weken met de maximale dosering, moet de inname van methotrexaat gestaakt worden. Als er wel een respons is op de behandeling, moet de onderhoudsdosering worden verlaagd tot de laagst mogelijk dosis. De optimale behandelingsduur is op het moment onbekend, maar uit de beschikbare gegevens blijkt dat het effect dat in het begin is verkregen gedurende tenminste 2 jaar aanhoudt als de onderhoudsdosering wordt voortgezet. Als de behandeling wordt gestopt, kunnen de symptomen over een periode van 3-6 weken terugkeren.

Dosering bij kinderen en adolescenten met poly-artritis vormen van juveniele idiopatische artritis (JIA).

De aanbevolen dosering is 10-15 mg/m² lichaamsoppervlak/eenmaal per week. Bij gevallen waarbij de therapie niet helemaal aanslaat kan de wekelijkse dosis verhoogd worden tot 20 mg/m² lichaamsoppervlak/eenmaal per week. Een verhoogde aantal controles is echter wel geïndiceerd als de dosis verhoogd wordt.

Patiënten met JIA moeten altijd verwezen worden naar een reumatologie-afdeling die gespecialiseerd is in de behandeling van kinderen en adolescenten.

De voorschrijvend arts kan op het recept de dag van inname vermelden.

Dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie (reumatoïde artritis/psoriasis):

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient methotrexaat terughoudend te worden toegepast (zie rubriek 4.3 en 4.4). De dosis dient als volgt te worden aangepast:

Creatinineklaring (ml/min)	
>60	100% van de dosis
30 – 59	50% van de dosis
<30	methotrexaat mag niet worden gebruikt

Als cytostaticum:

Orale toediening van methotrexaat van doseringen tot 30 mg/m² is mogelijk, terwijl hogere doseringen parenteraal moeten worden gegeven.

Dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient methotrexaat terughoudend te worden toegepast (zie rubriek 4.3 en 4.4). De dosis dient als volgt te worden aangepast:

Creatinineklaring (ml/min)	
>50	100% van de dosis
20 – 50	50% van de dosis
<20	methotrexaat mag niet worden gebruikt

Patiënten met een verminderde leverfunctie (alle indicaties):

Methotrexaat dient met grote voorzichtigheid te worden toegepast, als hier al voor gekozen wordt, bij patiënten met een significante huidige of eerdere leveraandoening, vooral wanneer deze is veroorzaakt door alcohol. Methotrexaat is gecontra-indiceerd bij bilirubinewaarden >5 mg/dl (85,5 µmol/l) (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Dosisverlaging dient overwogen te worden bij oudere patiënten vanwege van een verminderde lever- en nierfunctie en lage foliumzuurreerves op hogere leeftijd.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij kinderen < 3 jaar omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en de veiligheid in deze populatie.

Behandeling dient te gevolgd volgens de behandelingsprotocollen die speciaal voor kinderen zijn ontwikkeld.

4.3 Contra-indicaties

Methotrexaat Sandoz is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstig verminderde leverfunctie, als de bilirubinespiegel >5 mg/dl (85,5 µmol/l) bedraagt (zie ook rubriek 4.2)

- ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring van minder dan 20 ml/min als cytostaticum en 30 ml/min als niet cytostaticum, of een serumcreatinine van meer dan 2 mg/dl (zie ook rubriek 4.2 en 4.4)
- reeds bestaande bloeddyscrasieën zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie, of significante anemie
- immunodeficiëntie
- ernstige en/of bestaande actieve infecties
- stomatitis, ulcera in de mondholte en bekend actief gastro-intestinaal ulcuslijden
- zwangerschap bij niet-onlogische indicaties (zie rubriek 4.6)
- alcoholmisbruik, alcohol-geïnduceerde leverziekte en andere chronische leverziekten
- borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Speciale waarschuwingen

De voorschrijver dient de dag van inname op het voorschrift te specificeren.

De voorschrijver dient ervoor te zorgen dat de patiënt begrijpt dat methotrexaat slechts eenmaal per week dient te worden ingenomen.

Vooraf bij ouderen is een fatale afloop gemeld na **per ongeluk dagelijks gebruik** van de wekelijkse dosis. **Patiënten dienen te worden geïnstrueerd over het belang van het zich houden aan de wekelijkse inname.**

Methotrexaat Sandoz mag alleen worden voorgeschreven door artsen die voldoende ervaring hebben met het behandelen van de ziekte met methotrexaat.

Toxiciteit

Als gevolg van de mogelijkheid op ernstige toxische reacties (die dodelijk kunnen zijn), dient methotrexaat slechts te worden gebruikt bij patiënten met psoriasis met ernstige aanhoudende verlammeende ziekte die niet voldoende reageert op andere behandelingen.

Patiënten die behandeling ondergaan, moeten onder gepast toezicht staan zodat verschijnselen van eventuele toxische effecten of bijwerkingen zo snel mogelijk kunnen worden opgespoord en geëvalueerd. Daarom mag methotrexaat alleen toegediend worden door, of onder toezicht van artsen die op de hoogte zijn van en ervaring hebben met het gebruik van antimetaboliëten. Vanwege de mogelijkheid op ernstige toxische reacties moeten patiënten grondig geïnformeerd worden over de voordelen en de risico's (inclusief vroege tekenen en symptomen van toxiciteit) van methotrexaatbehandeling en de aanbevolen veiligheidsmaatregelen. Bovendien, dienen ze gewezen te worden op de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met de arts als er symptomen van toxiciteit optreden, en ook op de daaropvolgende noodzaak tot controle van de symptomen van toxiciteit (waaronder regelmatig laboratoriumonderzoek). Doses hoger dan 20 mg/week kunnen gepaard gaan met een significante toename van de toxiciteit, in het bijzonder beenmergsuppressie.

Staking van de behandeling met methotrexaat leidt niet altijd tot volledige remissie van de bijwerkingen.

Methotrexaat wordt slechts langzaam uitgescheiden **via pathologische vochtophopingen in lichaamsholten** (de zogenaamde "derde ruimte"), zoals ascites of pleurale effusie, leidend tot een verlengde plasma-eliminatiehalfwaardetijd en onverwachte toxiciteit.

Deze vochtophopingen dienen voor de behandeling met methotrexaat te worden verwijderd, indien mogelijk met een punctie.

Maagdarmstelsel aandoeningen

Wanneer **ulceratieve stomatitis of diarree, hematemesis, zwarte verkleuring van de ontlasting of bloed in de ontlasting** zich voordoen, dient de behandeling te worden onderbroken omdat anders hemorragisch enteritis en dood kunnen voorkomen door perforaties in de darm.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Methotrexaat kan **hematopoïesis** onderdrukken en zo anemie, aplastisch anemie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie en/of trombocytopenie veroorzaken.

De eerste tekenen van deze levensbedreigende complicaties kunnen zijn: koorts, zere keel, ontstekingen van mondslijmvlies, griepachtige klachten, ernstige uitputting, epistaxis en dermatorragie.

Bij de behandeling van neoplastische aandoeningen, dient methotrexaat behandeling alleen te worden voortgezet wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen het risico van ernstige myelosuppressie.

In de toestand na behandeling met geneesmiddelen met cumulatieve myelotoxiciteit en bestraling inclusief het beenmerg, moet rekening worden gehouden met een verminderde reserve aan beenmerg. Dit kan resulteren in een verhoogde gevoeligheid van het beenmerg voor methotrexaatbehandeling met een verhoogde onderdrukking van het hematopoëtische systeem.

Tijdens langetermijnbehandeling met methotrexaat dienen beenmergbiopsies te worden genomen, indien nodig.

Leverfunctie

Op basis van de mogelijke **hepatotoxisch** effect wordt het aanbevolen geen extra hepatotoxische geneesmiddelen of geneesmiddelen waarvan gedacht wordt dat ze hepatotoxisch zijn in te nemen, tenzij strikt noodzakelijk, en ook geen of minder alcohol te gebruiken tijdens behandeling met methotrexaat.

Methotrexaat kan een mogelijk risico uitlokken van acute **hepatitis** en chronische mogelijk **dodelijke hepatotoxiciteit** (fibrosis en cirrosis), hoewel dit met name plaatsvindt bij langdurig gebruik. Acute toenames van leverenzymen worden vaak gezien.

Chronische toxiciteit vond meestal plaats na langdurig gebruik (in het algemeen 2 jaar of meer) en na een totale cumulatieve dosis groter dan 1,5 g. Bij studies met patiënten met psoriasis werd gevonden dat hepatotoxiciteit wordt geassocieerd met de totale cumulatieve dosis en dat toxiciteit wordt versterkt door alcoholmisbruik, obesitas, diabetes en hogere leeftijd. Leverbiopten genomen na langdurig gebruik lieten vaak histologische veranderingen zien als ook het melden van fibrose en cirrose.

Methotrexaat veroorzaakte **reactivering van hepatitis B infecties** en **verslechtering van hepatitis C infectie**, in sommige gevallen dodelijk. Sommige gevallen van reactivatie van hepatitis B vonden plaats na staken van methotrexaat. Om bestaande leverziekten te beoordelen bij patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis B of C infectie dienen klinische- en laboratoriumtesten te worden uitgevoerd. Gebaseerd op deze testen kan behandeling met methotrexaat voor sommige patiënten niet geschikt zijn.

Bovendien is extra voorzorg voor mogelijk activatie nodig, in de aanwezigheid van een inactieve, chronische infectie zoals herpes zoster of tuberculose.

In het algemeen is extra voorzichtigheid nodig bij patiënten met bestaande **diabetes mellitus**.

Nierfunctie

Bij patiënten met een **verminderde nierfunctie** dient methotrexaat alleen te worden toegediend met extra voorzichtigheid en in lage doses vanwege vertraagde eliminatie van methotrexaat (zie rubriek 4.2).

Behandeling met methotrexaat kan verslechtering van de nierfunctie veroorzaken met een toename van bepaalde laboratoriumwaarden (creatinine, ureum en serumurinezuur) welke kan leiden tot **acuut nierfalen** met oligurie/anurie.

Conditie die leiden tot **dehydratie** zoals emesis, diarree, stomatitis, kunnen de toxiciteit van methotrexaat verhogen als gevolg van toegenomen geneesmiddelspiegels. In deze gevallen, overweeg om te starten met ondersteunende behandeling en om gebruik van methotrexaat te staken totdat de klachten verdwenen zijn.

Longaandoeningen

Longcomplicaties, pleurale effusie, alveolitis of pneumonitis met symptomen zoals droge hoest, koorts, malaise, hoest, pijn op de borst, dyspneu, hypoxemie en infiltraten in de thoraxfoto of niet-specifieke pneumonie die optreedt tijdens behandeling met methotrexaat kunnen tekenen zijn van een potentieel gevaarlijk letsel met mogelijk fatale afloop. Op verdenking van deze complicaties moet de behandeling met methotrexaat onmiddellijk worden gestaakt en is een uitvoerig onderzoek vereist om infecties uit te sluiten. Door methotrexaat geïnduceerde longziekte kan op elk moment tijdens de acute therapie optreden, was niet altijd volledig reversibel en werd gemeld bij lage doses van 7,5 mg/week.

Verder is er pulmonaire alveolaire hemorrhagie gemeld met methotrexaat gebruikt bij reumatologische en gerelateerde indicaties. Dit kan ook worden geassocieerd met vasculitis en andere comorbiditeiten. Onmiddellijk onderzoek dient te worden overwogen wanneer pulmonaire alveolaire hemorrhagie wordt vermoed om de diagnose te bevestigen.

Huid en onderhuidaandoeningen

Ernstige, soms dodelijke, **huidreacties** zoals Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse (Lyell syndroom) zijn gemeld na enkele of voortdurende toediening van methotrexaat.

Psoriatische laesies kunnen verslechteren als gevolg van **UV-bestraling** tijdens gelijktijdig gebruik met methotrexaat.

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.

Immuunsysteemaandoeningen

Mogelijk dodelijke **opportunistische infecties**, waaronder *pneumocystis-jirovecii* pneumonie, kunnen voorkomen tijdens behandeling met methotrexaat. Bij patiënten met pulmonaire symptomen moet *pneumocystis-jirovecii* pneumonie worden overwogen.

Methotrexaat kan, omwille van zijn effecten op het immuunsysteem, de respons op **vaccinatie** verminderen en de resultaten van immunologische testen (om immunoreacties te bepalen) beïnvloeden. Neoplasmie

Bij patiënten met snel groeiende tumoren, kan methotrexaat als ook andere cytostatische geneesmiddelen een tumorlyssyndroom induceren. Geschikte ondersteuning en farmacologische bepalingen kunnen deze complicaties voorkomen of verminderen.

Af en toe kunnen **kwaadaardige lymfomen** voorkomen bij patiënten die een lage dosis methotrexaat krijgen. Deze vertoonden in sommige gevallen regressie na het staken van de behandeling met methotrexaat. Als lymfomen niet spontaan in regressie gaan, is aanvang van de chemotherapie noodzakelijk.

Skeletspierstelsel-, bindweefsel en botaandoeningen

Radiotherapie tijdens het gebruik van methotrexaat kan het risico op zachte weefsel- of botnecrose toenemen.

Foliumzuur supplementatie

Stoornissen van **foliumdeficiënties** kunnen de toxiciteit van methotrexaat doen toenemen (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van foliumzuur of folinezuur kan de toxiciteit van methotrexaat verminderen (gastro-intestinale klachten, stomatitis, alopecia en toename in leverenzymen).

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.

Aanbevolen follow-up onderzoeken en veiligheidsmaatregelen:

Patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens behandeling met methotrexaat o.a. op voldoende hydratatie, alkalisatie van de urine, bepaling van serummethotrexaatpiegels en nierfunctie, om zo snel klachten van intoxicatie te detecteren.

Zorgvuldige controle van de patiënt is noodzakelijk indien zij eerdere intensieve bestraling hebben gehad, in een verminderde algemene toestand zijn en bij jongere en oudere leeftijd.

Voordat de behandeling met methotrexaat wordt gestart of als de behandeling wordt herstart na een rustperiode:

- volledige bloedceltelling met differentiële telling en plaatjes
 - leverenzymen (ALAT [GPT], ASAT [GOT])
 - bilirubine
 - serumalbumine
 - nierfunctietesten (indien nodig met creatinineklaring)
 - hepatitis serologie (A, B, C)
 - indien nodig uitsluiting van tuberculose
 - indien nodig RX thorax
 - indien nodig longfunctietesten
- Longfunctietesten kunnen nuttig zijn wanneer longziekte (bijvoorbeeld interstitiële pneumonie) wordt vermoed of wanneer relevant referentie waarden aanwezig zijn van de eerste onderzoeken.

Tijdens de behandeling (iedere week tijdens de eerste twee weken, daarna om de week gedurende de volgende maand; daarna, afhankelijk van de leukocytentelling en de stabiliteit van de patiënt, minstens eenmaal per maand tijdens de volgende zes maanden en daarna minstens om de drie maanden):

Een verhoogde frequentie van monitoring moet ook overwogen worden als de dosis wordt verhoogd of de spiegels verhoogd zijn (bijvoorbeeld door dehydratatie, toegenomen toxiciteit van methotrexaat).

1. Onderzoek van de mond en de keel om eventuele slijmvliesveranderingen op te sporen.
2. Volledige bloedceltelling met differentiële telling en plaatjes.
Het gebruik van methotrexaat dient onmiddellijk te worden gestopt wanneer er een significante afname van de bloedcellen is.
3. Leverfunctietests

Men dient geen behandeling te starten of deze dient te worden gestopt wanneer zich aanhoudende of significante afwijkingen voordoen in leverfunctietests, andere non-invasieve onderzoeken, hepatische fibrose of lever biopsies.

Tijdelijke verhogingen in transaminasen tot twee of drie keer de bovenlimiet van normaal zijn gerapporteerd door patiënten met een frequentie van 13-20%. Constante verhoging in lever enzymen of verlaging in serum albumine kan indicatief zijn voor ernstige hepatotoxiciteit. In het geval van een constante verhoging in lever enzymen, dient een reductie van de dosis of stoppen met de therapie te worden overwogen.

Histologische veranderingen, fibrose en in zeldzamere gevallen levercirrose worden niet altijd voorafgegaan door abnormale leverfunctietesten. Er zijn gevallen van cirrose waar transaminase waarden normaal zijn. Daarom moeten niet-invasieve diagnostische methoden voor het bewaken van de leverconditie worden overwogen, naast leverfunctietests. Een leverbiopsie moet op individuele basis worden overwogen, rekening houdend met de comorbiditeiten van de patiënt, de medische geschiedenis en de risico's aangaande de biopsie. Risicofactoren voor hepatotoxiciteit zijn onder meer overmatig voorafgaand alcoholgebruik, aanhoudende verhoging van leverenzymen, voorgeschiedenis van leverziekte, familiegeschiedenis van erfelijke leveraandoeningen, diabetes mellitus, obesitas en eerder contact met hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën en langdurige behandeling met methotrexaat.

Aanvullende hepatotoxische geneesmiddelen kunnen beter niet worden gegeven tijdens de behandeling met methotrexaat, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Alcoholgebruik moet worden vermeden (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Bij patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken, moeten de leverenzymen nauwkeuriger worden gecontroleerd.

Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus, aangezien tijdens de behandeling met methotrexaat zich in geïsoleerde gevallen levercirrose ontwikkelde zonder enige verhoging van transaminasen.

4. Controle van de nierfunctie/creatininewaarden in het serum

Als het serumcreatinine verhoogd is, moet de dosering worden verlaagd. Bij serumcreatininewaarden boven 2 mg/dl dient geen behandeling met methotrexaat plaats te vinden.

In het geval van borderline nierfunctie (bijvoorbeeld bij hogere leeftijd) moet de controle vaker worden uitgevoerd. Dit geldt vooral als aanvullende medicatie wordt toegediend die de uitscheiding van methotrexaat beïnvloedt, nefrotoxiciteit veroorzaakt (bijvoorbeeld NSAID's) of potentieel kan leiden tot hematopoëtische stoornissen.

5. Bespreek met de patiënt mogelijke pulmonale disfuncties, voer indien nodig een longfunctietest uit.

Opmerking

Omwille van de mogelijkheid van ernstige of zelfs fatale toxische reacties moeten patiënten grondig geïnformeerd worden over de risico's (inclusief vroege tekenen en symptomen van toxiciteit) en de aanbevolen veiligheidsmaatregelen. Ze dienen gewezen te worden op de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met de arts als er symptomen van toxiciteit optreden, en ook op de daaropvolgende noodzaak tot controle van de symptomen van toxiciteit (waaronder regelmatig laboratoriumonderzoek). Doses hoger dan 20 mg/week kunnen gepaard gaan met een significante toename van de toxiciteit, in het bijzonder beenmergsuppressie.

Gebruik bij ouderen

Extra voorzichtigheid is ook nodig bij patiënten van oudere leeftijd. De patiënten dienen met korte tussenpozen worden onderzocht op vroegtijdige tekenen van toxiciteit.

Klinische farmacologie van methotrexaat op hogere leeftijd is nog niet volledig onderzocht. De dosis methotrexaat dient te worden aangepast aan verminderde lever- en nierfuncties op basis van de leeftijd. Met name aangepaste behandelingsprotocollen bijvoorbeeld voor de behandeling van ALL zijn ontwikkeld voor patiënten op hogere leeftijd (van 55 jaar en ouder).

Methotrexaat Sandoz tabletten bevatten lactose

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op de kinetiek van methotrexaat

Verhoging van methotrexaat blootstelling

Het gebruik van anesthetica op basis van stikstofoxide versterkt het effect van methotrexaat op het folaatmetabolisme, met als gevolg een verhoogde toxiciteit, zoals ernstige, onvoorspelbare myelosuppressie, stomatitis en neurotoxiciteit met intrathecale toediening. Hoewel dit effect kan worden verminderd door folinezuur toe te dienen, moet het gelijktijdig gebruik worden vermeden.

Salicylaten, fenylobutazon, fenytoïne, barbituraten, tranquillizers, orale contraceptiva, tetracyclines, amidopyrine derivaten, sulfonamiden, p-aminobenzoëzuur, doxorubicine, probenecide, sulfonyleureas, penicillines, pristinamycine en chloroamfenicol verdrijven methotrexaat van zijn bindingsplaatsen op serumalbumine, waardoor de biologische beschikbaarheid van methotrexaat groter wordt (indirecte dosisverhoging). Bij gelijktijdige toediening kan de toxiciteit van methotrexaat toenemen.

Para-aminohippuurzuur, NSAIDs, probenecide, salicylaten, sulfonamides en zwakke organische zuren kunnen ook de tubulaire secretie van methotrexaat verminderen, en veroorzaken daardoor ook indirecte dosisverhogingen. Voorzichtigheid moet worden betracht als deze geneesmiddelen samen met methotrexaat worden toegediend.

Antibiotica, zoals penicillines, glycopeptiden, sulfonamiden, ciprofloxacine en cefalotine, kunnen in individuele gevallen de renale klaring van methotrexaat verminderen, zodat verhoogde serumconcentraties van methotrexaat, met gelijktijdige hematologische en gastro-intestinale toxiciteit, kunnen optreden.

De gelijktijdige toediening van protonpompremmers zoals omeprazol of pantoprazol kan leiden tot interacties: de gelijktijdige toediening van methotrexaat en protonpompremmers kan leiden tot een vertraagde of verminderde renale eliminatie van methotrexaat en daarom tot verhoogde plasmaspiegels van methotrexaat met klinische tekenen en symptomen van methotrexaat toxiciteit. Met name bij patiënten met nieraandoeningen is voorzorg vereist. In combinatie met pantoprazol werd in één geval een inhibitie van de renale eliminatie van de metaboliet 7-hydroxy-methotrexaat met myalgie en rillingen gerapporteerd.

In dierexperimenten leidden NSAIDs waaronder salicylzuur tot een verminderde tubulaire secretie van methotrexaat waardoor de toxische effecten toenamen. Maar in klinische studies waarin NSAIDs en salicylzuur gelijktijdig werden toegediend aan patiënten met reumatoïde artritis, werd er geen toename van de bijwerkingen waargenomen. De behandeling van reumatoïde artritis met deze geneesmiddelen kan voorgezet worden tijdens de behandeling met lage doses methotrexaat, maar alleen onder strikt medisch toezicht.

Er zijn meldingen geweest van ernstige bijwerkingen waaronder dood en onverwachte sterke beenmergsuppressie, aplastische anemie en gastro-intestinale toxiciteit bij gelijktijdig gebruik van NSAIDs en met name hoge doses methotrexaat.

Bij de aanwezigheid van risicofactoren bijvoorbeeld nierfunctie op grenswaarden, wordt het gelijktijdig gebruik van NSAIDs en methotrexaat niet aanbevolen.

Met een vertraagde klaring van methotrexaat moet rekening worden gehouden in combinatie met andere cytostatica.

Er is gemeld dat gelijktijdig gebruik levetiracetam en methotrexaat de methotrexaatklaring vermindert wat leidt tot verhoogde/verlengde methotrexaatconcentraties in het bloed tot mogelijk toxische niveaus. Methotrexaat en levetiracetam bloedspiegels dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd bij patiënten die gelijktijdig met deze twee geneesmiddelen worden behandeld.

Verlaging van methotrexaat blootstelling

L-asparaginase werkt de effecten van methotrexaat tegen tijdens gelijktijdig gebruik met methotrexaat.

Men moet opletten voor farmacokinetische interacties tussen methotrexaat en anticonvulsiva (verlaagde bloedspiegels van methotrexaat).

Orale antibiotica zoals tetracyclines, chlooramfenicol en niet-absorbeerbare breedspectrum antibiotica kunnen de intestinale absorptie van methotrexaat verminderen of interfereren met de enterohepatische circulatie door inhibitie van de darmflora of onderdrukking van het bacterieel metabolisme.

Colestyramine kan de niet-renale uitscheiding van methotrexaat verhogen door de enterohepatische circulatie te onderbreken.

Effect van methotrexaat op kinetiek van andere geneesmiddelen

Men moet opletten voor farmacokinetische interacties tussen methotrexaat en 5-fluorouracil (verhoogde t_{1/2} van 5-fluorouracil).

Methotrexaat kan de klaring van theofylline verminderen. Bijgevolg moeten de bloedspiegels van theofylline gecontroleerd worden in geval van gelijktijdige toediening van methotrexaat.

Methotrexaat leidt tot verhoogde plasmaspiegels van mercaptopurines. Bijgevolg kan de combinatie van deze geneesmiddelen een dosisaanpassing vereisen.

Overige interacties

Regelmatig verbruik van alcohol en de toediening van andere hepatotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld azathioprine, leflunomide, sulfasalazine en retinoïden) verhogen het risico op hepatotoxische effecten van methotrexaat.

Patiënten die potentieel hepatotoxische en hemotoxische geneesmiddelen innemen tijdens de behandeling met methotrexaat, moeten strikt gecontroleerd worden op een eventueel toename van de hepatotoxiciteit. Het gebruik van alcohol moet vermeden worden tijdens de behandeling met Methotrexaat Sandoz.

Toediening van aanvullende hematotoxische geneesmiddelen verhoogt de kans op ernstige hematotoxische 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.

Bij (voor)behandeling met stoffen die bijwerkingen op het beenmerg kunnen hebben (bijvoorbeeld amidopyrinederivaten, sulfonamiden, trimethoprim/sulfamethoxazol, chlooramfenicol, fenytoïne, pyrimethamine en cytostatica), moet het risico op uitgesproken hematopoëtische stoornissen tijdens de behandeling met methotrexaat in acht genomen worden.

Overmatig gebruik van cafeïne- of theofylline-bevattende dranken (koffie, cafeïnebevattende frisdranken, zwarte thee) moet vermeden worden tijdens de behandeling met methotrexaat, aangezien de werkzaamheid van methotrexaat kan afnemen als gevolg van een mogelijke interactie tussen methotrexaat en de methylxanthines ter hoogte van de adenosine receptoren.

Gecombineerd gebruik van methotrexaat en leflunomide kan het risico op pancytopenie verhogen.

In het bijzonder bij orthopedische chirurgie waarbij de gevoeligheid voor infecties hoog is, moet een combinatie van methotrexaat met immunomodulerende geneesmiddelen met voorzichtigheid worden gebruikt.

De gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die een folaattekort veroorzaken (bijv. sulfonamiden, trimethoprim/sulfamethoxazol), kan leiden tot een verhoogde toxiciteit van methotrexaat. Bijzondere voorzichtigheid is dus vereist bij patiënten met een bestaand foliumzuurtekort.

Aan de andere kant kan de gelijktijdige toediening van folinezuur bevattende geneesmiddelen of vitaminepreparaten die foliumzuur of derivaten bevatten, de werkzaamheid van methotrexaat verstoren.

Het gelijktijdig gebruik van methotrexaat en andere reumamiddelen (bijvoorbeeld goudpreparaten, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporine) is niet bestudeerd en een toename van de toxische effecten kan niet worden uitgesloten.

De combinatie van methotrexaat en sulfasalazine kan het effect van methotrexaat versterken omdat sulfasalazine remming van de foliumzuur synthese veroorzaakt. Dit kan leiden tot een toegenomen risico op bijwerkingen, hoewel in verscheidene studies dit effect slechts bij een individuele patiënt werd waargenomen.

Radiotherapie tijdens het gebruik van methotrexaat kan het risico op necrose van zacht weefsel en botten vergroten.

Vanwege zijn mogelijke effect op het immuunsysteem, kan methotrexaat vaccinale en testresultaten falsificeren (immunologische procedures om de immunoreactie te evalueren). Tijdens de behandeling met methotrexaat mag geen gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins uitgevoerd worden (zie rubriek 4.3 en 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens de behandeling met methotrexaat. Patiënten in de vruchtbare leeftijd (vrouwen en mannen) moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met methotrexaat en gedurende minstens 6 maanden daarna.

Vóór de start van de behandeling moeten vrouwen die zwanger kunnen worden geïnformeerd over het risico op foetale misvormingen die gepaard gaan met methotrexaat en elke bestaande zwangerschap moet met zekerheid worden uitgesloten door passende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld een zwangerschapstest. Tijdens de zwangerschap moeten zwangerschapstests worden herhaald, zoals klinisch vereist (bijv. nadat er gestopt is met het gebruik van anticonceptiemiddelen). Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten advies krijgen over zwangerschapspreventie en -planning.

Anticonceptie bij mannen

Het is niet bekend of methotrexaat aanwezig is in sperma. In dierstudies is het aangetoond dat methotrexaat genotoxisch is, het risico van genotoxische effecten op spermacellen kan hierdoor niet volledig worden uitgesloten.

Beperkt klinisch bewijs wijst niet op een verhoogd risico op misvormingen of miskramen na blootstelling van de vader aan een lage dosis methotrexaat (minder dan 30 mg/week). Voor hogere doses zijn er onvoldoende gegevens om de risico's van misvormingen of miskramen na blootstelling van de vader te schatten. Als voorzorgsmaatregelen worden seksueel actieve mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners aanbevolen om betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 3 maanden na het staken van methotrexaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 3 maanden na het staken van methotrexaat.

Zwangerschap

Methotrexaat is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap in niet-oncologische indicaties (zie rubriek 4.3). Als zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met methotrexaat en tot 6 maanden daarna, dient medisch advies te worden gegeven over het risico van schadelijke effecten op het kind in verband met de behandeling en moeten echoscopisch onderzoek worden uitgevoerd om de normale ontwikkeling van de foetus te bevestigen. In dierstudies heeft methotrexaat reproductietoxiciteit aangetoond, vooral tijdens het eerste trimester (zie rubriek 5.3). Van methotrexaat is aangetoond dat het teratogeen is voor de mens; er is beschreven dat het foetale dood, miskramen en/of congenitale abnormaliteiten veroorzaakt (bijvoorbeeld craniofaciaal, cardiovasculair, centraal zenuwstelsel en extremitetgerelateerd).

Methotrexaat is een krachtig humaan teratogeen, met een verhoogd risico op spontane abortussen, intra-uteriene groeivermindering en aangeboren afwijkingen bij blootstelling tijdens de zwangerschap.

- Spontane abortussen zijn gemeld bij 42,5% van de zwangere vrouwen die werden blootgesteld aan een lage dosis methotrexaat (minder dan 30 mg/week), vergeleken met een gemeld percentage van 22,5% bij patiënten met dezelfde ziekte die werden behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.
- Grote geboortefwijkingen kwamen voor bij 6,6% van de levendgeborenen bij vrouwen die tijdens de zwangerschap waren blootgesteld aan een lage dosis methotrexaat (minder dan 30 mg/week), in vergelijking met ongeveer 4% van de levendgeborenen bij patiënten met een ziekte die werd behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over blootstelling aan methotrexaat tijdens de zwangerschap hoger dan 30 mg/week, maar hogere percentages van spontane abortussen en congenitale misvormingen worden verwacht, met name bij doses die vaak worden gebruikt bij oncologische indicaties.

Wanneer methotrexaat vóór de conceptie werd stopgezet, zijn normale zwangerschappen gerapporteerd. Bij gebruik in oncologische indicaties mag methotrexaat niet tijdens de zwangerschap worden toegediend, met name tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. In elk individueel 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 terwijl methotrexaat wordt gebruikt, moet de patiënt worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus. Extra echo onderzoeken om normale ontwikkeling van de foetus te bevestigen moeten worden uitgevoerd.

Borstvoeding

Aangezien methotrexaat wordt uitgescheiden in de moedermelk en toxiciteit kan veroorzaken bij kinderen die borstvoeding krijgen, is de behandeling gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3). Als het gebruik tijdens de periode van borstvoeding noodzakelijk zou worden, moet de borstvoeding gestopt worden voordat de behandeling wordt gestart.

Vruchtbaarheid

Methotrexaat beïnvloedt de spermatogenese en oogenese en kan de vruchtbaarheid verminderen. Bij de mens is gemeld dat methotrexaat oligospermia, menstruele disfunctie en amenorroe veroorzaakt. Deze effecten lijken reversibel te zijn na stopzetting van de behandeling in de meeste gevallen. Bij oncologische indicaties worden vrouwen die van plan zijn zwanger te worden aangeraden zo mogelijk een centrum voor genetische counseling te raadplegen voorafgaand aan de behandeling en mannen moeten advies inwinnen over de mogelijkheid van conservering van het sperma vóór aanvang van de therapie, aangezien methotrexaat genotoxisch kan zijn bij hogere doses.

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

Symptomen van het centraal zenuwstelsel zoals vermoeidheid en draaiierigheid, kunnen optreden tijdens de behandeling. Methotrexaat Sandoz heeft een geringe of matige invloed op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen. Dit geldt in verhoogde mate in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Over het algemeen staan de frequentie en de ernst van de bijwerkingen in verhouding tot de dosis, de frequentie van de toediening, de wijze van toediening en de duur van de behandeling.

Als dergelijke reacties optreden, moet de dosering worden verlaagd of de behandeling worden stopgezet en moeten er gepaste therapeutische maatregelen genomen worden, zoals toediening van folinezuur (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De behandeling met methotrexaat mag alleen voorzichtig hernomen worden, na een nauwkeurige evaluatie van de noodzaak van de behandeling en met verhoogde alertheid voor het mogelijk terugkeren van de toxiciteit.

De frequenties die vermeld worden in deze tabel, worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$) vaak ($\geq 1/100 < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000 < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000 < 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		infecties	opportunistische infecties	herpes zoster, sepsis		
Hartaandoeningen				pericarditis, pericard-effusie, pericard-tamponade		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	leukopenie	beenmerg-depressie, thrombocytopenie, anemie	pancytopenie, agranulocytose, haematopoëtische stoornissen.	megaloblastische anemie	aplastische anemie, lymfadenopathie, lymfoproliferatieve stoornissen (zie beschrijving hieronder) (gedeeltelijk reversibel), eosinofilie en neutropenie* (zie rubriek 4.4).	
Immuunsysteem-aandoeningen			allergische reacties, anafylactische shock		immunosuppressie, hypogammaglobulinemie, allergische vasculitis	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			diabetes mellitus			
Psychische stoornissen			depressie	stemmingswisselingen	insomnia	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, vertigo	vermoeidheid, sufheid	verwarring, convulsies		pijn, spierasthenie of paresthesie/hypesthesie, veranderingen van de smaakzin (metaalsmaak). acute aseptische meningitis met meningisme (paralyse, braken)	leuko-encefalopathie
Oogaandoeningen				ernstige visusstoornissen	conjunctivitis, retinopathie	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			lymfoom**			

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloedvat-aandoeningen			vasculitis (als ernstig toxisch symptoom)	hypotensie, tromboembolieën (waaronder arteriële en cerebrale trombose, tromboflebitis, diepe veneuze trombose, trombose van de retinale vene, longembolie).		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		pulmonale complicaties ten gevolge van interstitiële alveolitis/ pneumonitis en gerelateerde sterfte (onafhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling met methotrexaat) [#]	longfibrose	faryngitis, apnoe, bronchiale astma-achtige reacties met hoest, dyspnoe en pathologische bevindingen bij longfunctieonderzoek	pneumocystis carinii-pneumonie en andere longinfecties, chronisch obstructief longlijden, pleura-effusie	pulmonale alveolaire hemorragie

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Maagdarmstelsel-aandoeningen	verlies van eetlust, nausea, braken, buikpijn, inflammatie en ulceratie van de slijmvliezen van mond en keel (vooral tijdens de eerste 24-48 uur na toediening van Methotrexaat Sandoz), stomatitis, dyspepsie, diarree (vooral tijdens de eerste 24-48 uur na toediening van Methotrexaat Sandoz)		gastro-intestinale ulcera en bloeding, pancreatitis	enteritis, melaena gingivitis, malabsorptie	hematemesis, toxisch megacolon	
Lever- en gal-aandoeningen	stijging van lever-enzymen (ALAT, (GPT), ASAT, (GOT), alkalisch fosfatase en bilirubine)		ontwikkeling van steatose, fibrose en cirrose (treedt vaak op ondanks de aanwezigheid van normale waarden van leverenzymen, regelmatig gecontroleerd), daling van serumalbumine	acute hepatitis, hepatotoxiciteit	reactivering van chronische hepatitis, acute leverdegeneratie, leverfalen. Bovendien zijn herpes simplex hepatitis en leverinsufficiëntie waargenomen (zie ook de opmerkingen in verband met leverbiopsie in rubriek 4.4).	

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuid-aandoeningen	alopecia	exantheem, erytheem, jeuk, fotosensibiliteit	urticaria, toegenomen huidpigmentatie, toename van reumatische nodules, pijnlijke laesies van psoriatische plaques (zie rubriek 4.4); ernstige toxische reacties: herpetiforme huidruptie, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), fotosensitiviteit sreacties	toegenomen pigmentveranderingen van de nagels, onycholyse, acne, petechiën, ecchymosen, erythema multiforme, erythema-teuze erupties	acute paronychia, furunculose, telangiëctasie, hidradenitis	huidschilfering/exfoliatieve dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			artralgie, myalgie, osteoporose	stressfractuur		osteonecrose van de kaak (secundair aan lymfoproliferatieve aandoeningen)
Nier- en urineweg-aandoeningen			inflammatie en ulceratie van de blaas (mogelijk met hematurie), dysurie.	nierfalen, oligurie, anurie, azotemie	proteïnurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			verslechtering van wondheling		koorts	oedeem
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			inflammatie en ulceratie van de vagina	oligospermie, menstruatiestoornissen	verlies van libido, impotentie, vaginale afscheiding, infertiliteit, gynaecomastie	

* De eerste tekenen van deze levensbedreigende aandoeningen kunnen zijn: koorts, keelpijn, zweren in de slijmvliezen in de mond, griepachtige klachten, zware uitputting, epistaxis en dermatorragie. Het gebruik van methotrexaat dien onmiddellijk gestaakt te worden als het aantal bloedcellen significant afneemt

** Kan omkeerbaar zijn (zie rubriek 4.4).

Typische symptomen kunnen zijn: algemene malaise; droge, prikkelende hoest; kortademigheid die verergert tot dyspnoe in rust, borstpijn, koorts. Als dergelijke complicaties vermoed worden, moet de behandeling met Methotrexaat Sandoz onmiddellijk stopgezet worden en infecties (waaronder pneumonie) moeten uitgesloten worden.

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

Post-marketing ervaring heeft aangetoond dat overdosering door methotrexaat in het algemeen plaats vond na oraal gebruik, maar ook na intraveneuze of intramusculaire toediening.

Bij de meldingen over (orale) overdosering, soms dodelijk, werd de wekelijkse dosis per ongeluk dagelijks genomen (als totaal dosis of verdeeld over verschillende doses).

De toxiciteit van methotrexaat beïnvloedt vooral het hematopoëtische en het gastro-intestinale systeem. De symptomen omvatten leukocytopenie, trombocytopenie, anemie, pancytopenie, neutropenie, beenmergdepressie, mucositis, stomatitis, mondulceratie, nausea, braken, gastro-intestinale ulceratie en gastro-intestinale bloeding. Sommige patiënten vertoonden geen tekenen van overdosering.

Er werden gevallen gerapporteerd van overlijden als gevolg van sepsis, septische shock, nierinsufficiëntie en aplastische anemie.

Behandeling

Folinezuur is het specifieke antidotum om de ongewenste toxische effecten van methotrexaat te neutraliseren.

In het geval van niet-therapeutische innamen en bij verschijnselen passend bij een methotrexaatintoxicatie na een lage methotrexaat dosis bijvoorbeeld 6-12 mg, kan onmiddellijk folinezuur i.v. of i.m. worden geïnjecteerd, gevolgd door verschillende injecties (ten minste 4 keer) van dezelfde dosis met 3-6 uur tijdsintervallen.

De werkzaamheid van folinezuur neemt af met een toenemend interval tussen de toediening van methotrexaat en het gebruik van folinezuur. Om de optimale dosis en duur van de folinezuurtoediening te bepalen, is monitoring van de methotrexaatserumniveaus noodzakelijk.

In gevallen van accidentele overdosering moet een dosis folinezuur gelijk aan of hoger dan de gebruikte dosis methotrexaat binnen het uur, intraveneus of intramusculair, toegediend worden en de toediening moet voortgezet worden voor patiënten die geen behandeling voor maligniteit ondergaan en geen tekenen van beenmergtoxiciteit aanwezig zijn tot de serumspiegels van methotrexaat lager zijn dan 10^{-7} mol/l. Voor patiënten die een behandeling voor maligniteit ondergaan én er geen tekenen van beenmergtoxiciteit aanwezig zijn, toediening moet voortgezet worden tot de serumspiegels van methotrexaat lager zijn dan 0,05-0,1 μ mol/l, aangezien volledige antagonering van methotrexaat ongewenst is. Bij depressie van de

beenmergfunctie moet voortzetting van de folinezuurtherapie overwogen worden tot de beenmergfunctie hersteld is, ook wanneer er geen methotrexaatconcentraties meer in het plasma aangetoond kunnen worden. Dit komt doordat de intracellulaire activiteit van methotrexaat nog voort kan duren.

In geval van zeer hoge overdosering is hydratatie en alkalisering van de urine noodzakelijk 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 beïnvloedt. Er is beschreven dat effectieve klaring van methotrexaat kan worden bereikt met acute intermitterende hemodialyse met behulp van een 'high-flux'-dialysator.

Bij patiënten met reumatoïde artritis, poly-artritis, vormen van ernstige juveniele idiopathische artritis, ernstige en gegeneraliseerde psoriasis vulgaris of acute lymfatische leukemie, kan de toediening van foliumzuur of folinezuur de toxiciteit van methotrexaat (gastro-intestinale symptomen, inflammatie van de mond mucosa, haaruitval en stijging van de leverenzymen) verminderen, zie rubriek 4.5. Voordat foliumzuurproducten gebruikt worden, wordt controle van de vitamine B₁₂ spiegels aanbevolen, aangezien foliumzuur een bestaande vitamine B₁₂ deficiëntie kan maskeren, in het bijzonder bij volwassenen boven de 50 jaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica; antimetabolieten; foliumzuur analogen.
ATC-code: L01BA01

Methotrexaat is een foliumzuur antagonist die behoort tot de klasse van cytotoxische middelen bekend als antimetabolieten. Het werkt door competitieve inhibitie van het enzym dihydrofolaat reductase en het remt daardoor de 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.

Actief prolifererend weefsel, zoals kwaadaardige cellen, beenmerg, foetale cellen, orale en intestinale mucosa alsook de cellen van de urineblaas zijn in het algemeen gevoeliger voor dit effect van methotrexaat.

Het werd nog niet opgehelderd of de werkzaamheid van methotrexaat, bij de behandeling van psoriasis, psoriasis arthropathica en chronische polyartritis, het gevolg is van een anti-inflammatoir of een immunosuppressief effect en in welke mate de stijging van de extracellulaire adenosine concentraties door methotrexaat bijdraagt aan deze effecten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt methotrexaat geabsorbeerd 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. De biologische beschikbaarheid na subcutane, intraveneuze en intramusculaire toediening is vergelijkbaar.

Distributie

Ongeveer 50% van de methotrexaatdosis wordt gebonden aan serumproteïnen. Bij de verdeling in de lichaamweefsels accumuleert het vooral in de lever, de nieren en de milt in de vorm van polyglutamaten, die gedurende weken of maanden kunnen behouden 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.

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 het halfwaardetijd tot 4-maal langer zijn dan de normale duur.

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

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 circulatie.

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 placentabarrière.

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 tumorogeen 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 werden teratogene effecten geïdentificeerd bij 4 species (ratten, muizen, konijnen, katten). Bij rhesusapen traden er geen malformaties op die vergelijkbaar waren met wat waargenomen werd bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Gepregelatineerd zetmeel
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10, 20, 30, 50 of 100 tabletten in PVC/PVDC-aluminium blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 28636 (2,5 mg)

RVG 28638 (10 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2004

Datum van laatste verlenging: 15 maart 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 13 september 2024