

1. Naam van het geneesmiddel

Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten
Methotrexaat Sandoz 7,5 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.
Hulpstoffen: Elke tablet bevat 65,92 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Methotrexaat Sandoz 7,5 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 7,5 mg methotrexaat.
Hulpstoffen: Elke tablet bevat 197,76 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Methotrexaat Sandoz 10 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 10 mg methotrexaat.
Hulpstoffen: Elke tablet bevat 263,68 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor een 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 is niet bedoeld voor het delen van de tablet

Methotrexaat Sandoz 7,5 mg, tabletten:
Gele, ronde tablet met aan één kant een breukstreep.
De breukstreep is niet bedoeld voor het delen van de tablet

Methotrexaat Sandoz 10 mg, tabletten:
Gele, ronde tablet met aan één kant een breukstreep.
De breukstreep is niet bedoeld voor het delen van de tablet

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 idiopathische 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

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 2,5 mg 3 keer per week, met steeds een interval van 12 uur of anders een enkele dosis van 7,5 mg eenmaal per week

Bij reumatoïde artritis:

De startdosering van 7,5 mg eenmaal per week wordt gegeven als een enkele dosis. 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.

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.

Gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar wordt niet aanbevolen, omdat er onvoldoende gegevens over de werkzaamheid en veiligheid beschikbaar zijn voor deze groep (zie rubriek 4.4).

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

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. 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:

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)

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor methotrexaat of voor één van de hulpstoffen.
- Leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).
- Alcoholmisbruik.
- Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).
- Al bestaande bloeddyscrasie, zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie.
- Ernstige, acute of chronische infecties zoals tuberculose en hiv.
- Zweren in de mondholte en bekende actieve zweren in het maag-darmstelsel.
- Zwangerschap, borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige inenting met levende vaccins.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Methotrexaat mag uitsluitend gebruikt worden als de behandeling begeleid wordt door artsen met een speciale kennis van de ziekten en de overeenkomende behandeling, zoals in de indicaties gemeld is.

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

Patiënten moet gewezen worden op het belang van het strikt volgen van het inname schema van eenmaal per week.

Patiënten die worden behandeld, dienen onder strenge controle te staan, zodat verschijnselen van toxische effecten of ongewenste reacties zo snel mogelijk worden gesignaleerd en onderzocht. Daarom mag methotrexaat alleen worden toegediend door of onder toezicht van artsen die ook

kennis hebben van en ervaring met het toepassen van antimetabolietentherapie. Vanwege de mogelijkheid van ernstige of zelfs fatale toxische reacties dient de patiënt volledig over de risico's en de aanbevolen veiligheidsmaatregelen te worden geïnformeerd. Doses hoger dan 20 mg/week kunnen echter in verband worden gebracht met een significante stijging van de toxiciteit, met name beenmergsuppressie.

Er is vastgesteld dat methotrexaat bij de mens verminderde vruchtbaarheid, oligospermie, menstruele disfunctie en amenorroe kan veroorzaken, gedurende en voor een korte periode na het beëindigen van de behandeling. Bovendien veroorzaakt methotrexaat bij mensen embryotoxiciteit, abortus en foetale defecten. Daarom dienen de mogelijke gevolgen voor de reproductie met patiënten in de vruchtbare leeftijd te worden besproken (zie rubriek 4.6).

Aanbevolen onderzoeken en veiligheidsmaatregelen:

Voor het starten van de behandeling of bij hervatting na een rustperiode:

Volledig bloedbeeld met differentiële en bloedplaatjestelling, leverenzymen, bilirubine, serumalbumine, röntgenfoto's van de borstkas en nierfunctietests. Bij klinische indicatie dienen tuberculose en hepatitis te worden uitgesloten.

Tijdens de behandeling (minimaal eens per maand gedurende de eerste zes maanden en daarna minimaal elke drie maanden):

Een hogere onderzoeksfrequentie dient ook te worden overwogen bij een verhoging van de dosis.

- Onderzoek van de mond- en keelholte op veranderingen in de slijmvliezen.
- Volledig bloedbeeld met differentiële en bloedplaatjestelling. Door methotrexaat geïnduceerde hematopoëtische suppressie kan zich bij schijnbaar veilige doses plotseling voordoen. In het geval van een significante daling van leukocyten of bloedplaatjes moet de behandeling direct worden gestaakt en een passende ondersteunende therapie worden gestart. Patiënten dienen instructies te krijgen om alle verschijnselen en symptomen die duiden op een infectie meteen te rapporteren. Bij patiënten die gelijktijdig ook hematotoxische medicatie krijgen (bijv. leflunomide), moeten bloedbeeld en bloedplaatjes nauwgezet worden gevolgd.
- *Leverfunctietests:* Speciale aandacht moet worden gericht op opkomende levertoxiciteit. De behandeling mag niet worden gestart of dient te worden gestaakt als er afwijkingen zijn in leverfunctietests of leverbiopsies, of als deze tijdens de behandeling worden ontwikkeld. Dergelijke afwijkingen zouden binnen twee weken weer moeten verdwijnen; daarna kan de behandeling op geleide van het oordeel van de arts worden hervat. Nader onderzoek is nodig om te bepalen of chemische levertests in serie of propeptide van type III collageen hepatotoxiciteit afdoende aan het licht kunnen brengen. Hierbij dient te worden gedifferentieerd naar patiënten met en zonder risicofactoren, zoals excessief alcoholgebruik in het verleden, persistente verhoging van leverenzymen, een voorgeschiedenis van leverziekten, erfelijke leveraandoeningen in de familie, diabetes mellitus, obesitas en eerder contact met hepatotoxische middelen of chemische stoffen en verlengde behandeling met methotrexaat of cumulatieve doses van 1,5 g of meer.
Zoeken naar aan de lever gerelateerde enzymen in het serum: er is een tijdelijke stijging van de transaminase-niveaus gesignaleerd tot twee of drie maal de normale bovengrens, met een frequentie van 13-20%. Bij constante verhoging van levergerelateerde enzymen dient te worden

overwogen om de dosis te verlagen of de behandeling te staken.

Vanwege het mogelijk toxisch effect op de lever mag gedurende de behandeling met methotrexaat geen andere hepatotoxische medicatie worden toegediend, *tenzij absoluut noodzakelijk* en alcoholconsumptie dient te worden vermeden of grotendeels te worden teruggebracht (zie rubriek 4.5). Bij patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische medicatie (bijv. leflunomide) gebruiken, dienen de leverenzymen strenger te worden bewaakt. Dit moet ook worden overwogen bij gelijktijdige toediening van hematotoxische medicatie.

- De *nierfunctie* dient te worden gevolgd via nierfunctietests en urineanalyse. Als methotrexaat hoofdzakelijk wordt uitgescheiden via de nieren, dan kunnen in geval van verminderde nierfunctie hogere concentraties worden verwacht, die kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen. Bij mogelijk verminderde nierfunctie (bijv. bij oudere patiënten) is strengere bewaking noodzakelijk. Dit geldt vooral bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de uitscheiding van methotrexaat beïnvloeden, schade aan de nieren veroorzaken (bijv. niet-steroïde anti-inflammatoire middelen) of die mogelijk leiden tot hematopoëtische aandoeningen. Ook dehydratatie kan de toxiciteit van methotrexaat versterken. Het wordt aanbevolen om de urine te alkaliseren en een hoge diurese te versterken.
- *Ademhalingsstelsel*: Acute of chronische interstitiële pneumonitis, vaak in verband gebracht met bloed-eosinophilie, kan voorkomen en er is melding gemaakt van sterfgevallen. De symptomen zijn gewoonlijk dyspneu, hoesten (vooral een droge, niet-productieve hoest) en koorts, waarop patiënten bij ieder vervolggconsult dienen te worden gecontroleerd. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico op pneumonitis en worden geadviseerd om onmiddellijk contact met hun arts op te nemen wanneer zij een aanhoudende hoest of dyspneu ontwikkelen. Bij patiënten met longsymptomen dient de methotrexaat te worden gestopt en moet een grondig onderzoek plaatsvinden (inclusief röntgenfoto's van de borstkas) om infectie uit te sluiten. Als wordt vermoed dat methotrexaat een longziekte in gang heeft gezet, dan moet behandeling met corticosteroïden worden gestart en de behandeling met methotrexaat mag niet worden hervat. Voor longsymptomen is een snelle diagnose vereist en het stopzetten van de behandeling met methotrexaat. Pneumonitis kan zich bij iedere dosering voordoen.
- Vanwege het effect op het immuunsysteem kan methotrexaat de reactie op vaccinaties verminderen en het resultaat van immunologische tests beïnvloeden. Als sprake is van inactieve, chronische infecties (bijv. herpes zoster, tuberculose, hepatitis B of C), dan dient extra voorzichtigheid in acht genomen te worden met het oog op mogelijk activatie. Vaccinatie met levende vaccins mag niet gelijktijdig worden uitgevoerd.
- Bij patiënten die een lage dosis methotrexaat krijgen toegediend, kunnen zich kwaadaardige lymfomen voordoen; in dat geval moet worden gestopt met methotrexaat. Als er geen spontane regressie van de lymfomen optreedt, dan is het nodig een cytotoxische therapie op te starten.
- Pleurale effusies en ascites moeten voorafgaand aan de start van de behandeling met methotrexaat worden gedraineerd.

- Diarree en ulceratieve stomatitis kunnen toxische effecten zijn en de behandeling moet onderbroken worden, anders kan er hemorragische enteritis optreden of overlijden als gevolg van darmperforatie.
- Vitaminepreparaten en andere producten die foliumzuur, folinezuur of derivaten hiervan bevatten, kunnen de werkzaamheid van methotrexaat verminderen.
- Gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar wordt niet aanbevolen, omdat er onvoldoende gegevens over de werkzaamheid en veiligheid beschikbaar zijn voor deze groep (zie rubriek 4.2).
- Door straling geïnduceerde dermatitis en zonnebrand kunnen terugkomen door methotrexaat-therapie (recall-reactie). Psoriasis-achtige laesies kunnen verergeren tijdens UV-straling en gelijktijdige toediening van methotrexaat.

Methotrexaat Sandoz, tabletten bevatten lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij dierproeven veroorzaakten niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAIDs), incl. salicylzuur, een reductie van de tubulaire secretie van methotrexaat en versterkten zo de toxische effecten. In klinische studies, waarin NSAIDs en salicylzuur als gelijktijdige medicatie werd gegeven aan patiënten met reumatoïde artritis, werd echter geen toename van bijwerkingen waargenomen. Behandeling van reumatoïde artritis met dergelijke middelen kan worden voortgezet tijdens methotrexaat-therapie, maar alleen onder strikte medische supervisie.

Regelmatig gebruik van alcohol en toediening van aanvullende hepatotoxische geneesmiddelen vergroten de kans op hepatotoxische effecten van methotrexaat.

Patiënten die potentieel hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken tijdens de methotrexaat-therapie (bijv. leflunomide, azathioprine, sulfasalazine en retinoïden) moeten streng worden gecontroleerd op de mogelijkheid van toegenomen hepatotoxiciteit. Gedurende de behandeling met methotrexaat dient alcoholconsumptie te worden vermeden.

Wees alert op de farmacokinetische interacties tussen methotrexaat, anti-epileptica (verminderde methotrexaat bloedwaarden) en 5-fluorouracil (toegenomen $t_{1/2}$ van 5-fluorouracil).

Salicylaten, fenylbutazon, fenytoïne, barbituraten, kalmerende middelen, orale anticonceptiva, tetracyclinen, amidopyrine-derivaten, sulfonamiden en p-aminobenzoïc zuur verdringen methotrexaat uit de binding met serumalbumine en vergroten zo de biologische beschikbaarheid (indirecte dosisverhoging).

Probenecide en milde organische zuren kunnen ook de tubulaire secretie van methotrexaat reduceren en zo dus indirect de dosis verhogen.

Antibiotica als penicillinen, glycopeptiden, sulfonamiden, ciprofloxacin en cefalotine kunnen, in individuele gevallen, de renale klaring van methotrexaat verminderen, zodat simultaan met hematologische en gastro-intestinale toxiciteit verhoogde serumconcentraties methotrexaat kunnen voorkomen.

Orale antibiotica

Orale antibiotica als tetracyclinen, chlooramfenicol en niet-absorbeerbare breed-spectrum antibiotica kunnen de intestinale absorptie van methotrexaat reduceren of de enterohepatische circulatie beïnvloeden door remming van de darmflora of door suppressie van het bacteriële metabolisme.

In geval van (voor-)behandeling met stoffen die een nadelige uitwerking kunnen hebben op het beenmerg (bijv. sulfonamiden, trimethoprim/sulfamethoxazol, chlooramfenicol, pyrimethamine), moet het risico op eerder genoemde hematopoëtische aandoeningen tijdens de methotrexaat-therapie in overweging worden genomen.

Gelijktijdige toediening van middelen die folaat-deficiëntie veroorzaken (bijv. sulfonamiden, trimethoprim/sulfamethoxazol) kan leiden tot verhoogde methotrexaat-toxiciteit. Daarom dient voorzichtigheid in acht genomen te worden, vooral bij patiënten met een bestaand tekort aan foliumzuur. Anderzijds kan gelijktijdige toediening van folinezuurbevattende geneesmiddelen of vitaminepreparaten, die folinezuur of afgeleiden bevatten, de werkzaamheid van methotrexaat verminderen.

Bij gelijktijdige toediening van methotrexaat en andere anti-reumatische geneesmiddelen (bijv. goudverbindingen, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, cyclosporine), worden over het algemeen geen verhoogde toxische effecten van methotrexaat verwacht.

Gelijktijdig toedienen van protonpompremmers als omeprazol of pantoprazol kan leiden tot interacties: Gelijktijdige toediening van methotrexaat en omeprazol heeft geresulteerd in een verminderde renale eliminatie van methotrexaat. In combinatie met pantoprazol werd in een geval de renale eliminatie van de metaboliet 7-hydroxymethotrexaat onderdrukt en myalgie en rillingen gerapporteerd.

Hoewel de combinatie van methotrexaat en sulfasalazine de werkzaamheid van methotrexaat kan versterken door de aan sulfasalazine gerelateerde remming van de foliumzuursynthese en zo kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen, zijn deze alleen waargenomen bij enkele patiënten binnen verscheidene onderzoeken.

Methotrexaat kan de klaring van theofylline verminderen. Daarom dienen bij gelijktijdige toediening van methotrexaat de bloedwaarden van theofylline te worden gevolgd.

Overmatige consumptie van cafeïne- of theofylline-houdende dranken (koffie, cafeïne-houdende frisdranken, zwarte thee) dient te worden vermeden gedurende de methotrexaat-therapie, aangezien de effectiviteit van methotrexaat kan worden verminderd vanwege interactie tussen methotrexaat en methylxanthines bij de adenosine-receptoren.

Gecombineerd gebruik van methotrexaat en leflunomide kan het risico op pancytopenie vergroten. Methotrexaat leidt tot verhoogde plasmawaarden van mercaptopurines. Combinatie van deze middelen kan dan ook dosisaanpassing vereisen.

Vooraf bij orthopedische chirurgie, waarbij de gevoeligheid voor infecties hoog is, moet een combinatie van methotrexaat met immuunmodulerende stoffen terughoudend worden toegepast.

Vertraagde klaring van methotrexaat zou moeten worden overwogen, in combinatie met andere cytostatica.

Vanwege het mogelijke effect op het immuunsysteem kan methotrexaat valse vaccinale en testresultaten bewerkstelligen (immunologische procedures om de immunreactie vast te leggen). Gedurende methotrexaat-therapie mag geen gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins worden gegeven (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Methotrexaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3)

Methotrexaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Bij dierproeven met methotrexaat is reproductietoxiciteit aangetoond, vooral gedurende het eerste trimester (zie rubriek 5.3). Er is aangetoond dat methotrexaat voor mensen teratogeen is; er is melding gemaakt dat methotrexaat foetale sterfte en/of congenitale afwijkingen heeft veroorzaakt. Blootstelling van een beperkt aantal zwangere vrouwen (42) leidde tot een toegenomen incidentie (1:14) van misvormingen (craniaal, cardiovasculair en aan de extremiteiten). Wanneer voorafgaand aan conceptie werd gestopt met methotrexaat, werden normale zwangerschappen gerapporteerd. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet elke bestaande zwangerschap met zekerheid worden uitgesloten door het nemen van passende maatregelen, bijv. een zwangerschapstest, voorafgaand aan de start van de behandeling. Vrouwen mogen niet zwanger raken tijdens de behandeling met methotrexaat en seksueel volwassen patiënten (vrouwen en mannen) moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met methotrexaat en ten minste 6 maanden daarna (zie rubriek 4.4). Wanneer vrouwen tijdens de behandeling toch zwanger raken, dient medisch advies ingewonnen te worden over het risico van bijwerkingen van de behandeling voor het kind.

Omdat methotrexaat genotoxisch kan zijn, wordt alle vrouwen die zwanger willen raken geadviseerd om, zo mogelijk, voor het starten van de therapie, een genetisch consultatiecentrum te raadplegen en dienen mannen advies in te winnen over de mogelijkheid om hun sperma te laten invriezen voorafgaand aan de behandeling.

Borstvoeding:

Methotrexaat gaat over in de moedermelk en kan tijdens het voeden van zuigelingen toxiciteit veroorzaken, daarom is de behandeling gecontra-indiceerd tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3). Als gebruik van methotrexaat gedurende de borstvoedingsperiode noodzakelijk zou worden, dient de borstvoeding te worden stopgezet voorafgaand aan de behandeling.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De incidentie en de ernst van bijwerkingen hangt af van de dosering en de frequentie van de toediening van methotrexaat. Als zich echter ernstige bijwerkingen voordoen, zelfs bij lagere

dosering, is het van levensbelang dat de arts de patiënten regelmatig en met korte tussenpozen controleert.

De meeste bijwerkingen zijn reversibel indien ze vroeg worden herkend. Indien zich dergelijke bijwerkingen voordoen, dient de dosering te worden verminderd of de behandeling te worden onderbroken en moeten passende tegenmaatregelen worden genomen (zie rubriek 4.9). Methotrexaat-therapie mag alleen met de nodige voorzichtigheid worden hervat, na grondige beoordeling van de noodzaak van de behandeling en met verhoogde alertheid op mogelijk opnieuw optreden van toxiciteit.

De frequenties in deze tabel zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); onbekend (kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Verdere details zijn vermeld in deze tabel.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen*					Sepsis, opportunistische infecties (in sommige gevallen mogelijk fataal), infecties veroorzaakt door het cytomegalovirus
Hartaandoeningen				Pericarditis, pericardiale effusie, pericardiale tamponade	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen *		Leukocytopenie, trombocytopenie, anemie	Pancytopenie, agranulocytose, hematopoëtische aandoeningen.	Megaloblastaire anemie	Ernstig verloopende beenmergdepressie, aplastische anemie Lymfadenopathie, lymfoproliferatieve aandoeningen (gedeeltelijk reversibel), eosinofilie en neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen*					Immuunsuppressie, Hypogammaglobulinemie
Psychische stoornissen					insomnia
Zenuwstelselaandoeningen *		Hoofdpijn, vermoeidheid, sufheid	Duizeligheid, verwarring, depressie, aanvallen	Ernstig verminderd zicht, stemmingsveranderingen	Pijn, musculaire asthenie of paresthesie van de extremiteiten, smaakveranderingen (metaalachtige smaak), meningisme (verlamming, braken), acute aseptische meningitis
Oogaandoeningen				Visuele stoornissen	Conjunctivitis, retinopathie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-			Individuele gevallen van lymfomen, die in een aantal van		

gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			deze gevallen verdwenen zodra de methotrexaat-therapie was gestaakt. In een recente studie is het niet mogelijk gebleken om vast te stellen dat methotrexaat-therapie de incidentie van lymfomen verhoogt		
Bloedvat aandoeningen				hypotensie, trombo-embolische verschijnselen (incl. arteriële en cerebrale trombose, tromboflebitis, diep veneuze trombose, retinale veneuze trombose, longembolie).	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Complicaties aan de longen door interstitiële alveolitis/pneumonitis en daaraan gerelateerde sterfte (onafhankelijk van dosis en duur van de methotrexaat-therapie). Typische symptomen kunnen zijn: algemene malaise; droge, irriterende hoest, kortademigheid tot aan dyspneu in rust, pijn op de borst, koorts. Als dergelijke complicaties worden vermoed, dan moet de methotrexaat-therapie direct worden gestopt en moeten infecties (incl. longontsteking) worden uitgesloten.	Pulmonale fibrose	Faryngitis, apneu, astmatische bronchitis	Pneumocystis carinii pneumonie, kortademigheid, chronische obstructieve longziekte. Infecties, incl. longontsteking, zijn ook waargenomen. Pleurale effusie
Maagdarmstelselaandoeningen*	Verlies van eetlust, misselijkheid, braken, buikpijn, ontstekingen en zweren in de slijmvliezen van mond en keel (vooral gedurende de eerste 24-48 uur	Diarree (vooral gedurende de eerste 24-48 uur na toediening van methotrexaat).	Maagulcera en -bloedingen.	Enteritis, melena Gingivitis, malabsorptie	Hematemesis, toxische megacolon

	na toediening van methotrexaat). Stomatitis, dyspepsie				
Lever- en gal-aandoeningen	Toename levergerelateerde enzymen (ALAT, ASAT, alkalisch fosfatase en bilirubine).		Ontwikkelen van leververvetting, fibrose en cirrose (komt vaak voor ondanks regelmatige controle, normale waarde van leverenzymen); diabetisch metabolisme; daling van serumalbumine.	Acute hepatitis en hepatotoxiciteit	Reactivatie van chronische hepatitis, acute leverdegeneratie. Verder zijn herpes simplex, hepatitis en leverinsufficiëntie waargenomen (zie ook de opmerkingen over leverbiopsie in rubriek 4.4).
Huid- onderhuid aandoeningen		Exantheem, erytheem, jeuk	Urticaria, lichtgevoeligheid, versterkte pigmentatie van de huid, haarverlies, toename van reumatische knobbels, herpes zoster, pijnlijke laesies van psoriasis vulgaris; ernstige toxische reacties: vasculitis, herpetiforme eruptie van de huid, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom).	toegenomen pigmentveranderingen van de nagels, acne, petechiae, ecchymosis, erythema multiforme, cutaneuze erythemateuze erupties.	acute paronychia, furunculose, telangiectasia Verder zijn nocardiose, histoplasma, cryptococcus mycose en verspreide herpes simplex gemeld. Allergische vasculitis, hidradenitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Artralgie, myalgie, osteoporose	Stressfractuur	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Ontsteking en ulcera aan de urineblaas (mogelijk met hematurie), dysurie.	Nierfalen, oligurie, anurie, azotemie	Proteïnurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Ernstige allergische reacties oplopend naar anafylactische shock;		Koorts, verminderde wondgenezing
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Ontstekingen en zweren in en aan de vagina		Libidoverlies, impotentie, oligospermie, verminderde menstruatie, vaginale afscheiding, onvruchtbaarheid

--	--	--	--	--	--

4.9 Overdosering

Symptomen:

Toxiciteit van methotrexaat tast voornamelijk het hematopoëtische en het maag-darmstelsel aan. De symptomen zijn onder meer leukocytopenie, trombocytopenie, anemie, pancytopenie, neutropenie, beenmergdepressie, mucositis, stomatitis, orale ulceratie, misselijkheid, braken, maagulcera en -bloedingen. Sommige patiënten vertoonden bij overdosering geen verschijnselen.

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

Er zijn gevallen van overdosering gemeld, soms met fatale afloop, als gevolg van een verkeerde dagelijkse inname in plaats van een wekelijkse inname. In deze gevallen waren de symptomen die meestal gerapporteerd werden hematologische en gastro-intestinale reacties.

Behandeling:

Calciumfolinaat is het specifieke antidotum voor het neutraliseren van de toxische bijwerkingen van methotrexaat.

In gevallen van accidentele overdosering dient binnen één uur intraveneus of intramusculair een dosis calciumfolinaat te worden toegediend die overeenkomt met of hoger is dan de schadelijke dosis methotrexaat en deze dosering moet worden voortgezet tot de serumspiegels van methotrexaat lager zijn dan 10⁻⁷ mol/l.

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

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep:

Antimetabolieten, Foliumzuuranalogen, ATC-code: L01BA01

Andere immunosuppressiva, ATC-code: L04AX03

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt methotrexaat geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. Bij toediening in lage doseringen (tussen 7,5 mg/m² en 80 mg/m² lichaamsoppervlakte) is de gemiddelde biologische beschikbaarheid van methotrexaat ongeveer 70%, maar er zijn aanzienlijke inter- en intra-individuele afwijkingen mogelijk (25-100%). Plasmapiekwaarden worden bereikt na 1-2 uur. Subcutane, intraveneuze en intramusculaire toediening gaven een vergelijkbare biologische beschikbaarheid. Ongeveer 50% van het methotrexaat wordt gebonden aan serumeiwitten. Nadat het is gedistribueerd in lichaamsweefsel, worden hoge concentraties in de vorm van polyglutamaten aangetroffen in vooral de lever, nieren en milt; deze kunnen gedurende weken of maanden worden vastgehouden. Bij toediening in kleine doses gaat methotrexaat in minimale hoeveelheden over in de liquor; bij hoge dosering (300mg/kg lichaamsgewicht) zijn in de liquor concentraties gemeten tussen 4 en 7 µg/ml. De terminale halfwaardetijd is gemiddeld 6 – 7 uur en vertoont aanzienlijke verschillen (3-17 uur). De halfwaardetijd kan tot 4 keer de normale duur worden verlengd bij patiënten die een derde distributieruimte hebben (pleurale effusie, ascites). Ongeveer 10% van de toegediende dosis methotrexaat wordt intrahepatisch gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliet is 7-hydroxymethotrexaat.

Excretie, voornamelijk in onveranderde vorm, vindt primair renaal plaats via glomerulaire filtratie en actieve secretie in de proximale tubulus. Ongeveer 5-20% methotrexaat en 1 – 5% 7-hydroxymethotrexaat wordt via de gal geëlimineerd. Geprononceerde enterohepatische circulatie komt voor.

In het geval van nierinsufficiëntie wordt eliminatie aanzienlijk vertraagd. Verstoorde eliminatie in verband met leverinsufficiëntie is niet bekend.

Bij ratten en apen passeert methotrexaat de placenta.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

Studies naar chronische toxiciteit bij muizen, ratten en honden hebben toxische effecten aangetoond in de vorm van gastro-intestinale laesies, myelosuppressie en hepatotoxiciteit.

Mutageen en carcinogeen potentieel

Lange-termijnstudies bij ratten, muizen en hamsters hebben geen bewijs geleverd voor tumor veroorzakend potentieel van methotrexaat. Methotrexaat leidt zowel in vitro als in vivo tot genetische en chromosomale mutaties. Er wordt een mutageen effect bij de mens vermoed.

Reproductietoxiciteit

Bij vier soorten zijn teratogene effecten vastgesteld (ratten, muizen, konijnen, katten). Bij rhesusapen traden geen met mensen vergelijkbare misvormingen op.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat,
Maïszetmeel,
Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

48 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20, 30, 50 of 100 tabletten in een bruine glazen flacon in een kartonnen doos
10, 20, 30, 50 of 100 tabletten in PVC/PVDC-aluminium blister.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

8. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

RVG 28636 (2,5 mg)
RVG 28637 (7,5 mg)
RVG 28638 (10 mg)

9. Datum van eerste verlening van de vergunning/vernieuwing van de vergunning

15 maart 2004

10. Datum van herziening van de tekst

De laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.4: 3 februari 2014