

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methotrexaat 2,5 PCH, tabletten 2,5 mg
Methotrexaat 10 PCH, tabletten 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Methotrexaat 2,5 PCH bevat 2,5 mg methotrexaat (als methotrexaatdinatrium) per tablet.
Methotrexaat 10 PCH bevat 10 mg methotrexaat (als methotrexaatdinatrium) per tablet.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet Methotrexaat 2,5 PCH bevat 78 mg lactose.
Elke tablet Methotrexaat 10 PCH bevat 150 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Methotrexaat 2,5 PCH: de tabletten zijn plat, geel, rond en voorzien van een breukstreep en de inscriptie "MTX 2½" op één zijde en "PCH" op de andere zijde.

Methotrexaat 10 PCH: de tabletten zijn plat, geel, rond en voorzien van een breukstreep en de inscriptie "MTX 10" op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Methotrexaat is bestemd voor de behandeling van choriocarcinoom, chorioadenoma destruens en mola hydatidosa:

- Bij mola hydatidosa is evacuatie van de uterus de primaire behandeling en is profylactische behandeling met methotrexaat mogelijk.
- Bij trofoblasttumoren met laag risico wordt methotrexaat als monotherapie gebruikt.
- Bij trofoblasttumoren met hoog risico wordt methotrexaat in combinatietherapie gebruikt.

Methotrexaat wordt alleen of in combinatietherapie, in normale of hoge dosering gebruikt bij de behandeling van acute lymfoblastische leukemie (leukemie in het centrale zenuwstelsel en

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 2

onderhoudsbehandeling van leukemie), osteosarcoom, non-Hodgkin lymfoom, Burkitt lymfoom, vergevorderde stadia van hoofd/hals tumoren, invasieve blaastumoren en vergevorderde stadia van mycosis fungoides.

Methotrexaat kan worden toegepast bij de symptomatische behandeling van psoriasis bij volwassenen, maar gezien de grote risico's die hieraan zijn verbonden slechts in ernstige gevallen, nadat is gebleken dat andere vormen van therapie onvoldoende resultaat geven en uitsluitend als de diagnose is gesteld door biopsie en dermatologisch onderzoek.

Methotrexaat kan worden toegepast bij de behandeling van ernstige actieve reumatoïde artritis die niet reageert op andere tweedelijns antirheumatica, al dan niet gecombineerd met anti-inflammatoire prostaglandinesynthetaseremmers.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Indicaties die een toediening van eenmaal per week vereisen

De voorschrijver moet op het voorschrift aangeven op welke dag het middel dient te worden ingenomen. De voorschrijver moet er zeker van zijn dat patiënten of hun verzorgers zich aan het eenmaal wekelijkse behandelingsregime kunnen houden.

De dosering van methotrexaat, de doseerfrequentie, de totale dosis en het toepassen van combinatie met andere cytostatica en/of folinezuur zijn aan frequente wijzigingen onderhevig met het vorderen van de wetenschappelijke kennis.

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.

Tumoren van hoofd en hals

Methotrexaat wordt **wekelijks** gegeven in de dosering 40 mg/m² lichaamsoppervlak, totdat progressie optreedt. Deze dosering is in gebruik zonder folinezuurtherapie.

Trofoblastische tumoren

De behandeling van trofoblastische tumoren dient plaats te vinden onder strenge controle van de daartoe aangewezen commissie van deskundigen. Bij de niet-gemetastaseerde en bij de metastaserende vorm met laag risico wordt 15-30 mg per dag oraal toegediend, gedurende 5 dagen. Na 1 of meer weken wordt een herhalingskuur toegediend. Over het algemeen worden 3-5 kuren gegeven.

Bij trofoblastische tumoren met hoog risico wordt vaak een combinatie van cytostatica toegepast bevattende 300 mg methotrexaat/m² lichaamsoppervlak gevolgd door folinezuurtherapie.

Evaluatie van de therapie bij alle vormen vindt plaats aan de hand van de serum-HCG-spiegels (humaan

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 3

choriongonadotrofine).

Leukemie in het centrale zenuwstelsel

Bij leukemische meningitis wordt methotrexaat zowel profylactisch als therapeutisch toegepast. Voor profylaxe van meningeale leukemie is de dosering dezelfde als voor de behandeling, behalve de intervallen tussen de behandeling, waarvoor de arts de medische literatuur dient te raadplegen.

Leukemie

Als onderdeel van de onderhoudsdosering van acute lymfoblastische leukemie wordt methotrexaat oraal toegediend: 15-30 mg/m² **éénmaal per week**.

Osteosarcoma

Bij de behandeling van osteosarcoma wordt methotrexaat, in combinatie met andere cytostatica, in hoge doseringen (8-12 g/m²) toegediend, gevolgd door folinezuurtherapie. De toepassing van hoge doses methotrexaat in combinatie met folinezuurtherapie bij de behandeling van osteosarcoma dient uitsluitend te worden toegepast door oncologen met ervaring in dit gebied.

Mycosis fungoides

Therapie met methotrexaat geeft een klinische remissie in de helft van de behandelde gevallen. De dosis bedraagt meestal 2,5-10 mg per dag oraal gedurende weken of maanden.

De grootte van de dosis en de aanpassing van de behandeling door het verlagen en stopzetten van het middel worden bepaald door het effect bij de patiënt en door hematologische monitoring.

Psoriasis

Bij vrouwen moet de behandeling direct na de menstruatie worden begonnen. Een week voor de aanvang van de behandeling wordt parenteraal een proefdosis van 5-10 mg gegeven om de reactie van de patiënt na te gaan.

De dosis bij volwassenen bedraagt 10-25 mg **éénmaal per week oraal**.

Bij de meeste patiënten treedt verbetering op binnen 4 weken en een optimaal klinisch resultaat wordt bereikt in 2-3 maanden. Beëindiging van de methotrexaattherapie geeft een recidief binnen 2 weken tot 6 maanden. Nadat een optimaal klinisch resultaat is bereikt, dient de dosis te worden gereduceerd tot de laagst mogelijke met de langst mogelijke tussenperiode. Conventionele lokale therapie dient zo spoedig mogelijk te worden hervat.

Reumatoïde artritis

De aanvangsdosis bij volwassenen bedraagt oraal 7,5-15 mg, **éénmaal per week**. Zonodig kan deze dosis worden verhoogd in stappen van 2,5 mg per keer tot maximaal 20 mg per week.

Ook kan als aanvangsdosis oraal éénmaal per week 10 mg (in 1 dosis) worden gegeven. Zonodig kan deze dosis worden verhoogd in stappen van 2,5 mg per keer tot maximaal een dosis van 25 mg **éénmaal per week**.

Bij de meeste patiënten treedt na 4-6 weken een verbetering op van het klinisch beeld. Na ongeveer 6 maanden wordt een plateau in respons bereikt, waarna soms aanpassing van de dosering nodig is om dit

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 4

optimale klinisch resultaat te handhaven.

Na het staken van de therapie kan een opvlamming van de reumatoïde artritis optreden.

Dosisaanpassing

Bij therapie met de standaarddosering 40 mg/m² lichaamsoppervlak dient de dosis methotrexaat eerste dag van behandeling zijn verlaagd; de laagste waarde bepaalt de hoogte van de dosis.

% van de normale dosis	leucocyten aantal/mm ³	trombocyten aantal/mm ³
100	> 3500	> 125000
50	2500 - 3500	75000 - 125000
0	< 2500	< 75000

Indien het aantal leucocyten 2500-3500/mm³ en/of het aantal trombocyten 75000-125000/mm³ bedraagt, is het beter één week geen cytostatica toe te dienen. Bij een hersteld bloedbeeld kan de kuur worden voortgezet, bij een nog niet hersteld bloedbeeld kan dosisreductie worden toegepast.

Methotrexaat dient niet te worden toegepast bij patiënten met een creatinineklaring minder dan 60 ml/min. Therapie met hoge doseringen methotrexaat dient te worden uitgesteld bij levertoxiciteit.

Wijze van toediening

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Voor niet-oncologische indicaties: zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Voorts is methotrexaat gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, beenmerghypoplasie, leucopenie, trombocytopenie, anemie, alcoholmisbruik, overgevoeligheid voor methotrexaat en longtoxiciteit ten gevolge van methotrexaat.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indicaties die een toediening van eenmaal per week vereisen

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 PCH (methotrexaat) slechts

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 5

eenmaal per week moet worden ingenomen.

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat ze zich moeten houden aan een inname van eenmaal per week.

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 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). In niet-oncologische indicaties moet, voordat Methotrexaat PCH 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.

Het cytostaticum methotrexaat mag slechts worden gebruikt onder strenge controle van een specialist met ervaring op oncologisch gebied. De behandeling dient te geschieden in een ziekenhuis waar men ervaring heeft met kankerchemotherapie.

Zo dient de behandeling van psoriasis en reumatoïde arthritis ook alleen plaats te vinden onder strenge controle van een specialist met ervaring op dermatologisch en reumatologisch gebied.

Patiënten moet gewezen worden op het belang van het strikt volgen van het inname schema van eenmaal per week bij de behandeling van psoriasis en reumatoïde arthritis.

In het algemeen wordt tijdens methotrexaatgebruik het volgende laboratoriumonderzoek geadviseerd: hemogram, plaatjstelling en hematocriet; nierfunctietesten en urine-analyse; leverenzymbepaling. Vervolgens wordt het nemen van röntgenfoto's van de thorax aanbevolen. Tijdens de behandeling van psoriasis is het aangeraden deze parameters regelmatig te volgen: maandelijks voor de hematologie, elke 1-3 maanden voor de lever- en nierfunctie. Meestal wordt tijdens de antineoplastische behandeling een frequentere controle toegepast. In het begin of bij verandering van de dosis of tijdens periodes met groter risico op verhoogde methotrexaatbloedspiegels (bijv. bij dehydratie) is eveneens een frequentere controle aangewezen.

Een verband tussen abnormale leverfunctietesten en fibrose of cirrhose van de lever werd niet vastgesteld. Voorbijgaande afwijkingen in de leverfunctietesten werden dikwijls waargenomen na methotrexaattoediening en leidden meestal niet tot een wijziging in de therapie. Blijvende afwijkingen in de leverfunctietesten juist voor de toediening en/of serumalbumineverlaging kunnen op een ernstige levertoxiciteit wijzen en vereisen onderzoek.

Longfunctietesten kunnen nuttig zijn indien een methotrexaat-geïnduceerde longziekte vermoed wordt,

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 6

vooral indien basislijnmetingen beschikbaar zijn.

Methotrexaat moet met uiterste zorg worden toegepast bij infecties, maagzweer, colitis ulcerosa, debilitas en bij zeer jeugdige of zeer oude personen. Als sterke leucopenie optreedt gedurende de therapie, bestaat er kans op bacteriële infectie. Als infectie optreedt, is staken van de behandeling en adequate antibacteriële therapie aangewezen. Bij optreden van nefrotoxiciteit is tevens acuut staken van de behandeling aangewezen. Bij ernstige beenmergdepressie kunnen bloed- of trombocytentransfusie nodig zijn.

Door methotrexaat geïnduceerde longziekte is een potentieel gevaarlijke aandoening die op elk moment van de therapie acuut kan optreden vanaf doses van 7,5 mg/week. De ziekte is niet altijd volledig omkeerbaar. Pulmonale symptomen (vooral een droge, niet-productieve hoest) kunnen een onderbreking van de behandeling vereisen, alsook een grondig onderzoek. Bij door methotrexaat veroorzaakte pneumonitis is na acuut staken van de therapie, therapie met corticosteroiden aangewezen. Bij het optreden van longtoxiciteit is het opnieuw toedienen van methotrexaat gecontra-indiceerd.

Daarnaast is pulmonale alveolaire hemorragie 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 hemorragie wordt vermoed, moet onmiddellijk onderzoek worden overwogen om de diagnose te bevestigen.

Diarree en ulceratieve stomatitis vereisen de stopzetting van de behandeling, anders bestaat de kans op hemorrhagische enteritis en dood door intestinale perforatie.

De behandeling van patiënten met verminderde nierfunctie dient met grote voorzichtigheid te gebeuren, en met verlaagde dosis, omdat bij renale dysfunctie de methotrexaateliminatie verlengd is.

Tot dusver zijn er geen aanwijzingen voor carcinogeniteitsrisico bij de mens bij langdurig gebruik zoals bij psoriasis patiënten. Het onderzoek naar het carcinogeniteitsrisico bij gebruik door reumatoïde arthritis patiënten is beperkt.

Zowel bij gebruik van methotrexaat door de man als door de vrouw dienen tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na het staken van de behandeling contraceptieve maatregelen te worden genomen.

Hoewel de dosering van methotrexaat bij psoriasis en reumatoïde arthritis over het algemeen lager is dan bij antineoplastische therapie, kunnen vergiftigingen en de dood bij de behandeling optreden. Patiënten dienen volledig op de hoogte te worden gesteld van de risico's en geïnstrueerd te worden elke manifestatie van toxische verschijnselen onmiddellijk te rapporteren.

Bij psoriasis en reumatoïde arthritis wordt aangeraden een leverbiopsie uit te voeren na een totale cumulatieve dosis van 1,5 g. Gematigde fibrosis of om het even welke cirrhosis leidt gewoonlijk tot het stopzetten van de behandeling. Hoewel deze lichte wijzigingen meestal geen reden zijn om de methotrexaat behandeling te vermijden of te staken, dient het middel voorzichtig gebruikt te worden.

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 7

Gecombineerde toediening van methotrexaat met andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen en alcohol dient te worden vermeden.

Maligne lymfomen kunnen voorkomen bij patiënten die lage doses methotrexaat krijgen. Deze kunnen afnemen na staken van de methotrexaat behandeling; een behandeling met cytostatica hoeft dus niet nodig te zijn. In voorkomende gevallen dient allereerst de behandeling met methotrexaat te worden beëindigd. Indien het lymfoom niet afneemt, moet met een adequate behandeling worden gestart.

Hulpstoffen

Lactose

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

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Glutamine kan een reductie van de tubulaire secretie van methotrexaat veroorzaken en zo de toxische effecten van methotrexaat versterken.

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) mogen niet toegediend worden vóór of gelijktijdig met een methotrexaatbehandeling met hoge doses (> 10 mg methotrexaat per week). Verhoogde serumspiegels van methotrexaat werden gemeld bij gelijktijdige toediening van sommige NSAIDs met hoog gedoseerd methotrexaat, met de dood door ernstige hematologische en gastro-intestinale toxiciteit tot gevolg.

NSAIDs, salicylaten en andere zwakke organische zuren, zoals probenecide, kunnen de tubulaire secretie van methotrexaat verlagen, waardoor de toxiciteit verhoogd kan worden. Gebruik van methotrexaat met deze geneesmiddelen moet voorzichtig gebeuren en nauwkeurig worden gevolgd. De potentiële toxiciteit van methotrexaat wordt bij gelijktijdig gebruik van NSAIDs in het bijzonder verhoogd wanneer bovendien diuretica worden gebruikt.

In de reumatologie is combinatietherapie van lage doseringen methotrexaat met een NSAID gebruikelijk.

Aan plasma-eiwitten gebonden methotrexaat kan worden verdrongen door salicylaten, NSAIDs, sulfonamiden, fenytoïne, tetracyclines, chlooramfenicol, p-aminobenzoëzuur, doxorubicine, bleomycine, cyclofosfamide, aminoglycosiden, allopurinol, vincristine, hydrocortison, prednison, asparaginase en cytosine arabinoside, zodat de plasmaconcentratie van ongebonden methotrexaat stijgt.

Voorzichtigheid is geboden bij combinatie van hoog gedoseerd methotrexaat met potentieel nefrotoxische chemotherapie (bijv. met cisplatine).

Orale antibiotica (waaronder tetracyclines, chloramphenicol en niet-absorbeerbare breed-spectrum antibiotica) kunnen de darmflora beïnvloeden en methotrexaat (re)absorptie belemmeren.

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 8

Interactie met straling bij radiotherapie kan optreden. Met andere cytostatica kan farmacodynamische interactie voorkomen: de therapeutische en toxische werking wordt versterkt.

Vaccinatie met levend virus dient niet te worden toegepast bij patiënten die behandeld worden met methotrexaat. Gedeeltelijke of gehele bescherming kan worden verkregen door middel van gedood vaccin.

Vitaminepreparaten die foliumzuur of foliumzuurderivaten bevatten, kunnen het effect van systematisch toegediend methotrexaat verlagen. Voorlopige studies bij mens en dier hebben aangetoond dat na intraveneuze toediening van calciumfolinaat een kleine hoeveelheid in het cerebrosпинаalvocht dringt, voornamelijk als 5-methyltetrahydrofolaat, en dat die hoeveelheid bij de mens 1 à 3 orden van grootte lager is dan de normale methotrexaatconcentratie na intrathecale toediening. Nochtans kunnen hoge doses calciumfolinaat de werkzaamheid van intrathecaal toegediend methotrexaat verlagen.

Folaattekorten kunnen de toxiciteit van methotrexaat verhogen. In zeldzame gevallen werd een versterking van de beenmergsuppressie bij met methotrexaat behandelde patiënten gemeld door trimethoprim/sulfamethoxazole, waarschijnlijk door een bijkomend foliumzuurantagonisme. Het gecombineerd gebruik van methotrexaat en sulfonamiden wordt daarom ernstig ontraden.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Uit waarnemingen bij de mens is gebleken dat methotrexaat schadelijk is voor de vrucht: abortus, sterfte van de foetus en congenitale afwijkingen zijn voorgekomen bij de behandeling van zwangere vrouwen, in het bijzonder gedurende het eerste trimester van de zwangerschap.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor vrouwen

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

Anticonceptie bij mannen

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

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 9

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 6 maanden na de stopzetting van methotrexaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende ten minste 6 maanden na de stopzetting van methotrexaat.

Zwangerschap

Methotrexaat wordt gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap in niet-oncologische indicaties (zie rubriek 4.3). Als tijdens de behandeling met methotrexaat en tot zes maanden daarna een zwangerschap optreedt, moet medisch advies worden gegeven over het met de behandeling verband houdende risico op schadelijke effecten voor het kind en moeten echoscopische onderzoeken worden uitgevoerd om de normale ontwikkeling van de foetus te bevestigen. In dieronderzoek bleek methotrexaat reproductietoxiciteit te veroorzaken, vooral tijdens het eerste trimester (zie rubriek 5.3). Aangevoerd is dat methotrexaat bij de mens teratogeen is; er is gemeld dat methotrexaat foetale sterfte, miskramen en/of aangeboren afwijkingen (bijv. craniofaciaal, cardiovasculair, van het centrale zenuwstelsel en van de ledematen) veroorzaakt.

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

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

- Ernstige aangeboren afwijkingen traden op bij 6,6% van de levendgeborenen bij vrouwen die werden blootgesteld aan behandeling met lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week) tijdens de zwangerschap, tegenover ongeveer 4% van de levendgeborenen bij op ziekte gematchte patiënten die werden behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.

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

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

Bij gebruik in oncologische indicaties mag methotrexaat niet tijdens de zwangerschap worden

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 10

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

Borstvoeding

Tijdens methotrexaatbehandeling mag geen borstvoeding worden gegeven.

Vruchtbaarheid

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

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

Omdat methotrexaat troebel zicht, parese en hemiparese kan veroorzaken, kan de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te besturen nadelig beïnvloed worden.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen staat het voorkomen en de ernst van de acute bijwerkingen in verhouding tot de dosis en de frequentie van de toediening.

De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn ulceratieve stomatitis, leukopenie, nausea en abdominale problemen. Andere veel voorkomende bijwerkingen zijn zich niet lekker voelen, onverklaarbare moeheid, koude rillingen en koorts, duizeligheid en verlaagde weerstand tegen ziekten.

Gezien de oncologische achtergrond is het door de combinatiebehandeling en de onderliggende ziekte moeilijk om een bepaalde reactie toe te schrijven aan dit geneesmiddel.

De gemelde ongewenste effecten met methotrexaat zijn opgesomd per orgaansysteem.

Maagdarmstelselaandoeningen

Gingivitis, pharyngitis, stomatitis, anorexia, nausea, braken, diarree, hematemesis, melena, gastro-intestinale ulceratie en bloeding en enteritis. Wanneer braken, diarree of stomatitis voorkomen, met mogelijke dehydratie, dient de methotrexaatbehandeling gestopt te worden tot herstel optreedt. Methotrexaat dient met uiterste voorzichtigheid gebruikt te worden in geval van maagzweren of ulceratieve colitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 11

Methotrexaat kan de hematopoïese onderdrukken en anemie, leukopenie en/of trombocytopenie veroorzaken. Bij patiënten met bestaande hematopoïetische insufficiëntie dient dit geneesmiddel met voorzichtigheid gebruikt te worden, of helemaal niet. Bij psoriasis dient de behandeling met methotrexaat onmiddellijk gestaakt te worden indien een significante daling bij de bloedtelling optreedt. Bij de behandeling van neoplastische ziekten mag methotrexaat enkel voortgezet worden indien de mogelijke genezing het risico op ernstige myelosuppressie rechtvaardigt. Patiënten met ernstige granulocytopenie en koorts dienen onmiddellijk geëvalueerd te worden en vereisen meestal parenterale breed-spectrum antibiotica.

Zeer zelden: Lymfoproliferatieve aandoeningen.

Lever- en galaandoeningen

Methotrexaat kan acute (verhoogde transaminasen) of chronische (fibrosis en cirrhosis) hepatotoxiciteit veroorzaken. Chronische toxiciteit is potentieel dodelijk; het komt gewoonlijk voor na langdurig gebruik (meestal 2 jaar of meer) en na een totale dosis van minstens 1,5 g. In studies met patiënten met psoriasis bleek de hepatotoxiciteit een functie te zijn van de totale cumulatieve dosis. Het effect wordt versterkt door alcoholisme, zwaarlijvigheid, diabetes en hogere leeftijd. Een juiste correlatiegraad werd niet bepaald. De progressie en omkeerbaarheid van de letsels zijn niet bekend.

Voorzichtigheid is nodig bij aanwezigheid van bestaande leverschade of bij verminderde leverfunctie. Leverfunctietesten, inclusief serumalbumine, dienen regelmatig uitgevoerd te worden voor de toediening. De waarden zijn echter dikwijls normaal bij ontwikkelde fibrosis en cirrhosis. Deze letsels kunnen enkel gedetecteerd worden door biopsie.

Bij psoriasis en rheumatoïde arthritis wordt aangeraden een leverbiopsie uit te voeren na een totale cumulatieve dosis van 1,5 g. Gematigde fibrosis of om het even welke cirrhosis leidt gewoonlijk tot het stopzetten van de behandeling. Hoewel deze lichte wijzigingen meestal geen reden zijn om de methotrexaat behandeling te vermijden of te staken, dient het middel voorzichtig gebruikt te worden.

Immuunsysteemaandoeningen

Methotrexaat dient met uiterste voorzichtigheid toegediend te worden bij een actieve infectie, en is meestal gecontra-indiceerd bij patiënten met immunodeficiëntie-syndromen.

Tijdens een methotrexaatbehandeling kan een immunisatie niet doeltreffend zijn. Immunisatie met een levend vaccin is gewoonlijk niet aan te raden.

Gedissemineerde vaccinia infecties werden gemeld na een waterpokkenimmunisatie bij patiënten met methotrexaatbehandeling.

Hypogammaglobulinemie werd zelden waargenomen.

Zenuwstelselaandoeningen

Hoofdpijn, sufheid, troebel zicht, aphasia, hemiparese, parese en convulsies kwamen voor na toediening van methotrexaat. Zeer zelden kwam paresthesie/hypesthesie voor.

Een voorbijgaand acuut neurologisch syndroom werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met hoge doses methotrexaat. De verschijnselen van deze neurologische afwijkingen kunnen bestaan uit abnormale gedragingen, focale sensomotorische verschijnselen en abnormale reflexen. De juiste oorzaak daarvan is niet bekend.

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 12

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Overlijden door interstitiële pneumonitis werd gemeld en chronische interstitiële obstructieve longziekte kwam soms voor.

Pulmonale symptomen (vooral een droge, niet-productieve hoest) of een niet-specifieke pneumonitis tijdens de methotrexaatbehandeling kunnen duiden op een potentieel gevaarlijk letsel en vereisen de stopzetting van de behandeling samen met een grondig onderzoek. Hoewel de symptomen wisselend kunnen zijn, vertoont de typische patiënt met door methotrexaat veroorzaakte longziekte koorts, hoesten, dyspnoe, hypoxemie en een infiltratie op de longradiografie. Een infectie dient uitgesloten te worden. Dit letsel kan bij elke dosis voorkomen.

Bij het optreden van door methotrexaat geïnduceerde longafwijkingen is het opnieuw toedienen van methotrexaat gecontra-indiceerd.

Pulmonale alveolaire hemorrhagie is gemeld bij gebruik van methotrexaat voor reumatologische en daarmee samenhangende indicaties.

Nier- en urinewegaandoeningen

Ernstige nephropathie of renale insufficiëntie, azotemie, cystitis, hematurie. Hoge doses methotrexaat kunnen nierschade veroorzaken met acute renale insufficiëntie tot gevolg. Nefrotoxiciteit wordt meestal veroorzaakt door het neerslaan van methotrexaat en 7-hydroxymethotrexaat in de niertubuli.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Gynaecomastie, defectieve oögenese of spermatogenese, voorbijgaande oligospermie, menstruele disfunctie en vaginale afscheiding; onvruchtbaarheid, abortie; foetale afwijkingen. Onderdrukking van de spermatogenese kan voorkomen, evenals verlies van libido en impotentie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Erythemateuze rashes, pruritus, urticaria, fotosensibiliteit, pigmentwijzigingen, alopecia, ecchymosis, telangiectasia, acne, furunculosis. Letsels van psoriasis kunnen verergeren door blootstelling aan ultraviolette bestraling. Bestralingsdermatitis en zonnebrand kunnen heropflakkeren door de toediening van methotrexaat.

Andere zeldzame reacties in verband met of toegeschreven aan het gebruik van methotrexaat zijn arthralgia/myalgia, diabetes, osteoporosis, lymfomen, vasculitis, opportunistische infecties en plotselinge dood. Een paar gevallen van anafylactische reacties werden gemeld.

Ook pancytopenie en plotselinge toename van het aantal rheumanoduli zijn gemeld bij patiënten met rheumatoïde arthritis.

Enkele gevallen van toxische epidermale necrolyse zijn gemeld.
Frequentie 'niet bekend': Huidschilfering/exfoliatieve dermatitis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen'

Frequentie 'niet bekend': Osteonecrose van de kaak (als gevolg van lymfoproliferatieve aandoeningen)

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 13

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Frequentie 'niet bekend': Oedeem

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

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.

Symptomen van overdosering omvatten één of meer bijwerkingen in ernstige mate. Bij langdurige behandeling zullen de toxische effecten meer op de voorgrond treden. Bij overdosering dient zo spoedig mogelijk folinezuur te worden gegeven: intraveneus ten minste 15 mg elke 3 uur. De doseerfrequentie en de dosishoogte kan worden aangepast aan de gegeven dosis methotrexaat en de plasmamethotrexaatspiegel. Indien nodig dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen en dient bloedtransfusie te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimetabolieten, Foliumzuuranalogen, ATC-code: L01BA01
Andere immunosuppressiva, ATC-code: L04AX03

Methotrexaat behoort tot de antimetabolieten. Het is een foliumzuurantagonist, die binding aangaat met dihydrofolaatreductase, het enzym dat dihydrofolinezuur omzet in tetrahydrofoliumzuur. Dit resulteert in remming van de thymine- en purinebiosynthese. In hoge concentraties verhindert methotrexaat ook de folaatinstroom in de cel. Resistentie kan o.a. optreden door verminderd transport van methotrexaat door celmembranen, en door veranderingen in de affiniteit voor methotrexaat van dihydrofolaatreductase. Bij zeer hoge concentraties (> 20 µmol/l) is het mogelijk dat methotrexaat behalve door middel van actief transport ook door diffusie de cellen binnendringt. Van dit aspect wordt bij hoge dosis therapie gebruik gemaakt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 14

Absorptie

Bij volwassenen is de orale absorptie dosisafhankelijk. Bloedserumpieken worden binnen 1-2 uur bereikt. Bij doses van 30 mg/m² of minder wordt methotrexaat goed geabsorbeerd met een gemiddelde biologische beschikbaarheid van 60%. De absorptie van doses boven 80 mg/m² is significant lager, waarschijnlijk ten gevolge van een verzadigingseffect.

Bij kinderen met leukemie werd een sterk variabele orale opname gemeld (23-95%), evenals een 20-voudig verschil tussen de hoogste en laagste piekconcentratie (C_{max} 0,11-2,3 µM na een dosis van 20 mg/m²).

Significante interindividuele variabiliteit werd gevonden in de tijd nodig om tot de piekconcentratie te komen (T_{max} 0,67-4 uur na een dosis van 15 mg/m²) en het opgenomen deel van de dosis. Voeding vertraagt de absorptie en verlaagt de piekconcentratie.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het initiële distributievolume ongeveer 0,18 l/kg (18% van het lichaamsgewicht) en bij evenwicht ongeveer 0,4-0,8 l/kg (40-80% van het lichaamsgewicht).

Methotrexaat dringt langzaam door in de derde vloeistofcompartimenten zoals pleurale effusies en ascites, waar na 6 uur een steady-state met de plasmaconcentraties optreedt. Methotrexaat treedt in competitie met gereduceerde folaten voor de carrier van het actieve transport door celmembranen. Bij serumconcentraties groter dan 100 µM wordt passieve diffusie de belangrijkste weg waarlangs werkzame intracellulaire concentraties bereikt worden. In het serum is methotrexaat voor ongeveer 50% aan eiwitten gebonden.

Methotrexaat passeert de bloed-hersenbarrière niet in therapeutische hoeveelheden na orale toediening. In het cerebrospinaal vocht kunnen hoge concentraties bereikt worden door intrathecale toediening.

Biotransformatie

Na absorptie wordt methotrexaat hepatisch en intracellulair gemetaboliseerd tot gepolyglutamineerde vormen die opnieuw in methotrexaat omgezet kunnen worden door hydrolase-enzymen. Deze polyglutamaten werken als inhibitoren van dihydrofolaatreductase en thymidylaatsynthetase. Kleine hoeveelheden methotrexaatpolyglutamaten kunnen gedurende langere perioden in het weefsel achterblijven. De retentie en de verlengde werking van deze actieve metabolieten varieert tussen de verschillende cellen, weefsels en tumoren. Bij normale dosering kan een kleine hoeveelheid in de lever gemetaboliseerd worden tot 7-hydroxymethotrexaat. De opstapeling van deze inactieve metaboliet kan belangrijk worden bij behandeling met hoge doses. De wateroplosbaarheid van 7-hydroxymethotrexaat is 3 tot 5 keer lager dan het oorspronkelijk molecuul. Na orale toediening wordt methotrexaat door de intestinale flora gedeeltelijk gemetaboliseerd tot een inactieve vorm.

De halfwaardetijd van methotrexaat bedraagt ongeveer 3-10 uur bij patiënten onder behandeling voor psoriasis en bij antineoplastische therapie met lage dosis (minder dan 30 mg/m²). Bij patiënten die methotrexaat in hoge dosis krijgen is de halfwaardetijd 8-15 uur.

Eliminatie

De eliminatie gebeurt voornamelijk door renale uitscheiding en is afhankelijk van de dosis en de toedieningsweg. Bij intraveneuze toediening wordt 44-100% van de toegediende dosis binnen 24 uur

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 15

onveranderd in de urine uitgescheiden.

Van de toegediende dosis wordt 10% of minder uitgescheiden via de gal. Enterohepatische recirculatie van methotrexaat wordt gesuggereerd. De renale uitscheiding gebeurt door glomerulaire filtratie en actieve tubulaire excretie. Niet lineaire eliminatie te wijten aan een verzadiging van renale tubulaire reabsorptie werd waargenomen bij patiënten met psoriasis met doses van 7,5-30 mg. Een verminderde nierfunctie, alsook een gelijktijdige inname van geneesmiddelen die eveneens tubulaire secretie ondergaan (zoals zwakke organische zuren), kunnen de serummethotrexaatconcentratie aanmerkelijk verhogen. Er is een zeer goede correlatie tussen de methotrexaatklaring en de endogene creatinineklaring. De methotrexaatklaring varieert sterk en is normaal verlaagd bij hoge doses. Er werd aangetoond dat een vertraagde klaring één van de belangrijkste factoren verantwoordelijk voor methotrexaattoxiciteit is. De toxiciteit van methotrexaat in normaal weefsel is eerder afhankelijk van de duur van blootstelling dan de behaalde piekconcentratie. Indien de patiënt een vertraagde eliminatie vertoont vanwege een gecompromiteerde nierfunctie, een effusie van het derde compartiment of door een andere oorzaak, kan de serummethotrexaatconcentratie gedurende langere tijd verhoogd blijven.

De kans op toxiciteit bij toediening van hoge doses of bij vertraagde eliminatie wordt verkleind door de toediening van calciumfolinaat gedurende de laatste fase van de eliminatie van methotrexaat uit het plasma. Wat betreft de oplosbaarheid van methotrexaat in de nieren: bij hoge dosis therapie is de kans op precipitatie hoger bij pH < 7. Bij het toedienen van hoge dosis methotrexaat wordt daarom hyperhydratie en alkaliseren van de urine aanbevolen om niertoxiciteit te vermijden.

Farmacokinetische monitoring van de serummethotrexaatconcentratie kan nuttig zijn om patiënten met een verhoogd risico op methotrexaattoxiciteit op te sporen en kan helpen bij aanpassing van de calciumfolinaatdosis.

Richtlijnen om de serummethotrexaatspiegels te volgen en om de calciumfolinaatdosis aan te passen om het gevaar van methotrexaattoxiciteit te verlagen zijn vermeld bij "Dosering en wijze van toediening".

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, aardappelzetmeel, microkristallijne cellulose (E460i), magnesiumstearaat (E572), colloïdaal siliciumdioxide (E551).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 16

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-Aluminium blisters, HDPE potten met LDPE sluiting, HDPE reumapotten (comfortainer®) met PP sluiting.

Methotrexaat 2,5 PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 10, 30 en 100 tabletten, in (reuma)potten à 30 en 100 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

Methotrexaat 10 PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 10 en 30 tabletten, in potten à 100 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem.
Nederland

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

RVG 09957, tabletten 2,5 mg
RVG 08785, tabletten 10 mg

**METHOTREXAAT 2,5 PCH
METHOTREXAAT 10 PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 oktober 2020
Bladzijde : 17

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

RVG 09957:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 september 1982

Datum van laatste verlenging: 13 september 2012

RVG 08785:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 augustus 1981

Datum van laatste verlenging: 25 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.4: 8 oktober 2020

1020.17v.LD