

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</i> <i>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</i> <i>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</i> <i>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</i> <i>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</i>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 1 van 21</b>

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml  
Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml  
Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml  
Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml  
Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 25 mg methotrexaat.

Elke voorgevulde spuit met 0,3 ml oplossing voor injectie bevat 7,5 mg methotrexaat.  
Elke voorgevulde spuit met 0,4 ml oplossing voor injectie bevat 10 mg methotrexaat.  
Elke voorgevulde spuit met 0,6 ml oplossing voor injectie bevat 15 mg methotrexaat.  
Elke voorgevulde spuit met 0,8 ml oplossing voor injectie bevat 20 mg methotrexaat.  
Elke voorgevulde spuit met 1,0 ml oplossing voor injectie bevat 25 mg methotrexaat.

Hulpstof met bekend effect: Elke ml oplossing bevat maximaal 5,21 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Heldere, geelachtige oplossing.  
De pH is 8,5; de osmolariteit is 259 mOsmol/l.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten.
- Polyartritis vormen van ernstige, actieve juveniele idiopathische artritis (JIA), wanneer de respons op NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) onvoldoende is gebleken.
- Ernstige vormen van psoriasis vulgaris, met name van het plaque type, die niet adequaat reageert op conventionele vormen van behandeling zoals fototherapie, PUVA en retinoïden, en ernstige artritis psoriatica.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<b>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</b> <b>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</b> <b>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</b> <b>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</b> <b>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</b>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 2 van 21</b>

Methotrexaat dient alleen te 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. Toediening is gewoonlijk voorbehouden aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Als de klinische toestand het toestaat, kan de behandelend arts in bepaalde gevallen de toediening overlaten aan de patiënt zelf. In deze gevallen zijn gedetailleerde toedieningsinstructies door de arts noodzakelijk.

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

### Dosering

#### **Belangrijke informatie over de dosering van Methotrexaat CF (methotrexaat)**

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

Methotrexaat CF wordt eenmaal per week geïnjecteerd. De patiënt dient er expliciet op te worden gewezen dat Methotrexaat CF slechts eenmaal per week wordt toegediend. Het is aan te raden een vaste dag van de week te kiezen voor de injectie.

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

#### Dosering bij patiënten met reumatoïde artritis

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal per week 7,5 mg methotrexaat, subcutaan of intramusculair toegediend (zie hieronder onder 'Duur van de behandeling' en 'wijze van toediening').

Afhankelijk van de individuele activiteit van de ziekte en van de verdraagbaarheid door de patiënt, kan de aanvangsdosis worden verhoogd met 2,5 mg per week.

Een wekelijkse dosis van 25 mg dient over het algemeen niet te worden overschreden. Doses van meer dan 20 mg/week kunnen echter in verband worden gebracht met significante toename in toxiciteit, met name beenmergsuppressie.

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

Na het bereiken van het therapeutisch gewenste resultaat, dient de dosis geleidelijk te worden teruggebracht naar de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.

#### Dosering in patiënten met ernstige vormen van psoriasis en artritis psoriatica

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<b>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</b> <b>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</b> <b>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</b> <b>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</b> <b>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</b>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 3 van 21</b>

De aanbevolen aanvangsdosis is 7,5 mg methotrexaat eenmaal per week, hetzij subcutaan of intramusculair toegediend.

De dosis dient naar behoefte te worden verhoogd maar mag over het algemeen een wekelijkse dosis van 30 mg methotrexaat niet overschrijden.

Respons op behandeling is over het algemeen te verwachten na ongeveer 2-6 weken. Na het bereiken van het therapeutisch gewenste resultaat, moet de dosis geleidelijk worden teruggebracht naar de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.

#### Duur van de behandeling

De totale duur van de behandeling wordt door de arts vastgesteld.

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

#### Reumatoïde artritis

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

#### Ernstige vormen van psoriasis vulgaris en artritis psoriatica

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

#### Verminderde nierfunctie

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

Creatinineklaring (ml/min)	Dosering
> 50	100% van de dosering
20 – 50	50% van de dosering
< 20	Methotrexaat CF mag niet worden gebruikt

#### Verminderde leverfunctie

Men dient uitermate voorzichtig te zijn bij het toedienen van methotrexaat, of het moet helemaal niet toegediend worden, aan patiënten die lijden of hebben geleden aan een significante leverziekte, met name als die is veroorzaakt door alcohol. Bij een bilirubinewaarde van meer dan 5 mg/ml (85,5 µmol/l) is methotrexaat gecontra-indiceerd. Zie rubriek 4.3.

#### Pediatrische patiënten

#### Dosering bij kinderen en adolescenten met polyartritisvormen van juveniele idiopatische artritis:

De aanbevolen dosis is 10-15 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak (BSA), eenmaal per week. In geval van onvoldoende werkzaamheid mag de wekelijkse dosis echter verhoogd worden tot 20 mg/m<sup>2</sup>

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<b>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</b>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306	
<b>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</b>	RVG 117307	
<b>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</b>	RVG 117308	
<b>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</b>	RVG 117309	
<b>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</b>	RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 4 van 21</b>

lichaamsoppervlak, eenmaal per week. Wanneer de dosis wordt verhoogd, is echter een verhoogde monitoringsfrequentie geïndiceerd.

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

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

#### Wijze van toediening

Voor subcutaan en intramusculair gebruik.

Slechts voor eenmalig gebruik. Gebruik dit geneesmiddel direct na opening. Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd.

#### Speciale opmerkingen

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

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

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

Vóór gebruik moet de oplossing visueel worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen die geen deeltjes bevatten en uit een onbeschadigde verpakking komen, mogen worden gebruikt.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).
- Alcoholmisbruik.
- Nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 20 ml/min, zie rubriek 4.2).
- Bestaande bloeddyscrasieën, zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie, of significante anemie.
- Ernstige, acute of chronische infecties, zoals tuberculose en HIV, ulcera in de mondholte en bekende actieve gastro-intestinale ulceratieve aandoening.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</i> <i>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</i> <i>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</i> <i>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</i> <i>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</i>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 5 van 21</b>

Patiënten die behandelingen ondergaan, moeten onder bevoegd toezicht staan zodat tekenen van mogelijke toxische effecten of bijwerkingen met minimale vertraging kunnen worden gedetecteerd en geëvalueerd. Daarom mag methotrexaat alleen worden toegediend door, of onder supervisie van, artsen die kennis hebben van en ervaring hebben met het gebruik van therapie met antimetabolieten. Vanwege de mogelijkheid van ernstige of zelfs fatale toxische reacties moet de patiënt volledig worden geïnformeerd door de arts over de risico's en over de aanbevolen veiligheidsmaatregelen. Doses van meer dan 20 mg/week kunnen in verband worden gebracht met een significante toename in toxiciteit, met name beenmergsuppressie.

## Vruchtbaarheid en voortplanting

### Vruchtbaarheid

Er is gemeld dat methotrexaat bij de mens tijdens en gedurende korte tijd na stopzetting van de behandeling oligospermie, menstruele dysfunctie en amenorroe veroorzaakt en een nadelig effect op de vruchtbaarheid 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 risico's van effecten op de voortplanting, miskraam en aangeboren afwijkingen worden besproken met vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6). Voordat Methotrexaat CF wordt gebruikt, moet worden bevestigd dat de patiënt niet zwanger is. Als vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden behandeld, moeten zij tijdens de behandeling en gedurende ten minste zes maanden daarna effectieve anticonceptie gebruiken.

Voor anticonceptieadvies voor mannen, zie rubriek 4.6.

### Aanbevolen onderzoeken en veiligheidsmaatregelen

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

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

**Tijdens de behandeling** (tenminste eenmaal per maand gedurende de eerstvolgende 6 maanden, en tenminste 3-maandelijks daarna):

Een verhoogde controlefrequentie dient ook te worden overwogen wanneer een dosis wordt verhoogd.

1. onderzoek van de mondholte en keel op mucosale veranderingen.
2. volledig bloedbeeld met differentiële bloedtelling en bloedplaatjes. Hematopoïetische suppressie veroorzaakt door methotrexaat kan abrupt optreden, bij ogenschijnlijk veilige doses. In geval van een aanzienlijke daling van witte bloedcellen of bloedplaatjes, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en passende, ondersteunende maatregelen te worden ingesteld. Patiënten moeten worden geïnstrueerd alle tekenen en symptomen die wijzen op een infectie te melden. Bij patiënten die gelijktijdig hemotoxische geneesmiddelen gebruiken

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</i> <i>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</i> <i>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</i> <i>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</i> <i>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</i>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 6 van 21</b>

(bijvoorbeeld leflunomide), moeten bloedbeeld en bloedplaatjes nauwkeurig worden gecontroleerd.

3. Leverfunctietesten: De behandeling mag niet worden gestart of moet worden gestaakt als er aanhoudende of significante afwijkingen zijn in leverfunctietests, andere niet-invasieve onderzoeken van leverfibrose of leverbipten.

Tijdelijke verhogingen in transaminasen tot twee of drie keer de normale bovengrens zijn gerapporteerd in patiënten met een frequentie van 13-20%. Aanhoudende verhoging van leverenzymen en/of afname van serumalbumine kan indicatief zijn voor ernstige hepatotoxiciteit. In het geval van een aanhoudende toename van leverenzymen, moet worden overwogen de dosis te verlagen of de behandeling te staken.

Histologische veranderingen, fibrose en meer zelden levercirrose mogen niet worden voorafgegaan door abnormale leverfunctietests. Er zijn gevallen bij cirrose waarbij transaminasen normaal zijn. Daarom moeten non-invasieve diagnostische methoden voor het controleren van de leverconditie worden overwogen, naast leverfunctietests. Leverbiopsie moet op individuele basis worden overwogen, rekening houdend met de comorbiditeiten van de patiënt, de medische geschiedenis en de risico's in verband met biopsie. Risicofactoren voor hepatotoxiciteit zijn 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 mogen 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, moet de leverenzymen nauwlettender worden gecontroleerd. Verhoogde voorzichtigheid is geboden bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus, omdat tijdens de behandeling met methotrexaat levercirrose zich ontwikkelde in geïsoleerde gevallen zonder enige verhoging van transaminasen.

4. De nierfunctie moet worden gecontroleerd door middel van een nierfunctietest en urine-analyse (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Omdat methotrexaat hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden, is bij nierinsufficiëntie een verhoogde serumconcentratie te verwachten. Dit kan leiden tot ernstige bijwerkingen.

Wanneer de nierfunctie mogelijk verminderd is (bijvoorbeeld bij ouderen), dient frequenter gecontroleerd te worden. Dit geldt met name wanneer gelijktijdig geneesmiddelen worden toegediend die invloed hebben op de eliminatie van methotrexaat, nierschade veroorzaken (bijvoorbeeld niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) of die mogelijk kunnen leiden tot hematopoëtische aandoeningen. Dehydratie kan de toxiciteit van methotrexaat eveneens versterken.

5. Beoordeling van het ademhalingsstelsel: De patiënt moet worden gevraagd naar mogelijke longafwijkingen, en indien nodig moet een longfunctietest worden uitgevoerd. Er kan acute of

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</i> <i>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</i> <i>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</i> <i>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</i> <i>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</i>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 7 van 21</b>

chronische interstitiële pneumonie optreden, vaak gepaard gaande met eosinofilie in het bloed, waarbij melding is gemaakt van sterfgevallen. Dyspnoe, hoest (vooral droge, niet-productieve hoest), pijn in de borstkas en koorts zijn kenmerkende symptomen waarop patiënten bij elk bezoek gecontroleerd moeten worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico op pneumonitis en moeten worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts wanneer zij een hardnekkige hoest of dyspnoe ontwikkelen.

Daarnaast is pulmonale alveolaire hemorrhagie gemeld bij het gebruik van methotrexaat voor reumatologische en daarmee samenhangende indicaties. Dit voorval kan ook gepaard gaan met vasculitis en andere comorbiditeiten. Wanneer pulmonale alveolaire hemorrhagie wordt vermoed, moet onmiddellijk onderzoek worden overwogen om de diagnose te bevestigen.

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

Pulmonale symptomen vereisen een snelle diagnose en stopzetting van toediening van methotrexaat. Pneumonitis kan optreden bij alle doses gemeld.

6. Methotrexaat kan, vanwege zijn effect op het immuunsysteem, de respons op vaccinatieresultaten verslechteren en het resultaat van immunologische testen beïnvloeden. Voorzichtigheid is met name geboden bij aanwezigheid van inactieve, chronische infecties (bijvoorbeeld herpes zoster, tuberculose, hepatitis B of C) in verband met een mogelijke activering. Gelijkijdige vaccinatie met levende vaccins dient niet uitgevoerd te worden.

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

Pleurale effusies en ascites moeten gedraineerd worden voorafgaand aan de start van de behandeling met methotrexaat.

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

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

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

### Fotosensitiviteit

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</i> <i>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</i> <i>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</i> <i>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</i> <i>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</i>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 8 van 21</b>

Fotosensitiviteit in de vorm van extreme reacties van zonnebrand is waargenomen bij sommige personen die methotrexaat gebruikten (zie rubriek 4.8). Blootstelling aan fel zonlicht of uv-straling moet worden vermeden, tenzij dit medisch geïndiceerd is. Patiënten moeten geschikte maatregelen nemen om zichzelf tegen fel zonlicht te beschermen.

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

De afwezigheid van een zwangerschap moet worden bevestigd voordat Methotrexaat CF wordt toegediend. Methotrexaat veroorzaakt bij de mens embryotoxiciteit, abortus, en foetale defecten. Methotrexaat heeft gedurende de toediening effect op de spermatogenese en oögenese wat kan resulteren in verminderde vruchtbaarheid. Deze effecten lijken reversibel te zijn na het staken van de therapie. Zowel mannen als vrouwen moeten gedurende de behandeling en tenminste 6 maanden daarna effectieve anticonceptiemaatregelen treffen. De mogelijke risico's van effecten op reproductie moeten met patiënten in de vruchtbare leeftijd worden besproken en hun partners moeten zorgvuldig worden geadviseerd (zie rubriek 4.6).

Encefalopathie/leuko-encefalopathie is gemeld bij oncologiepatiënten die werden behandeld met methotrexaat en kan niet worden uitgesloten voor behandeling met methotrexaat bij niet-oncologische indicaties.

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.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis en is in wezen 'natriumvrij'.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Er is een toegenomen risico op ernstige infecties waaronder pneumonie bij patiënten die behandeld worden met de TNF- $\alpha$ -blokker infliximab plus methotrexaat vergeleken met methotrexaat alleen. Deze interactie kan niet worden uitgesloten voor andere TNF- $\alpha$ -blokkers.

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</i> <i>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</i> <i>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</i> <i>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</i> <i>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</i>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 9 van 21</b>

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

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

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

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

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

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

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

Gelijktijdige toediening van producten die folaatdeficiëntie (bijvoorbeeld sulfonamiden, trimethoprim-sulfamethoxazol) veroorzaken, kan de toxiciteit van methotrexaat verhogen. Er moet dan ook met bijzondere zorg worden gehandeld bij aanwezigheid van een bestaande foliumzuurdeficiëntie. Aan de andere kant, gelijktijdige toediening van producten die folinezuur bevatten, of van vitaminepreparaten die folinezuur of derivaten bevatten, kan de werkzaamheid van methotrexaat verlagen.

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

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

Ondanks dat de combinatie van methotrexaat met sulfasalazine de werkzaamheid van methotrexaat kan verhogen als gevolg van de sulfasalazine gerelateerde inhibitie van de foliumzuursynthese

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</i>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306	
<i>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</i>	RVG 117307	
<i>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</i>	RVG 117308	
<i>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</i>	RVG 117309	
<i>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</i>		RVG 114956
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 10 van 21</b>

waardoor deze kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen, werden in diverse studies deze bijwerkingen slechts bij enkele patiënten waargenomen.

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

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

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

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

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

Wegens het mogelijk effect van methotrexaat op het immuunsysteem kan methotrexaat de uitslag van vaccin- en testresultaten falsificeren (immunologische procedures om de immunoreactie vast te leggen). Gedurende methotrexaat therapie dienen gelijktijdige vaccinaties met levende vaccins niet te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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

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.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor vrouwen

Vrouwen mogen gedurende de behandeling met methotrexaat niet zwanger worden, en tijdens de behandeling met methotrexaat en gedurende ten minste 6 maanden daarna moet effectieve anticonceptie worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Voorafgaand aan de start van de behandeling moeten vrouwen die zwanger 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 de zwangerschapstest. Gedurende de behandeling moeten zwangerschapsteksten worden herhaald als dit klinisch noodzakelijk is (bijv. nadat anticonceptie niet

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</i> <i>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</i> <i>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</i> <i>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</i> <i>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</i>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 11 van 21</b>

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 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 vrouwelijk partners aanbevolen betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 3 maanden na de stopzetting van methotrexaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende ten minste 3 maanden na de stopzetting van methotrexaat.

#### Zwangerschap

Methotrexaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap 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). Aangetoond is dat methotrexaat bij de mens teratogeen is; er is gemeld dat methotrexaat foetale sterfte, miskramen en/of aangeboren afwijkingen (bijvoorbeeld 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.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</i> <i>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</i> <i>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</i> <i>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</i> <i>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</i>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 12 van 21</b>

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

#### Borstvoeding

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

#### 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. Mannen dienen advies in te winnen over de mogelijkheid van spermaconserving alvorens aan te vangen met de therapie.

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

Tijdens de behandeling kunnen zich symptomen van het centrale zenuwstelsel zoals vermoeidheid en duizeligheid voordoen. In geïsoleerde gevallen kan methotrexaat daardoor een lichte of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De verschijning en mate van ernst van bijwerkingen is afhankelijk van het doseringsniveau en de frequentie van toediening van Methotrexaat. Aangezien bijwerkingen zelfs bij lage doses kunnen voorkomen, is het onvermijdelijk dat de arts patiënten regelmatig en met korte tussenpozen controleert. De meeste bijwerkingen zijn reversibel als ze tijdig worden ontdekt. Indien dergelijke bijwerkingen zich voordoen, moet de dosis worden verlaagd of moet de therapie worden onderbroken en passende tegenmaatregelen worden genomen (zie rubriek 4.9). De behandeling met methotrexaat alleen met de grootste zorg hervatten, met een strikte beoordeling van de noodzaak van de behandeling en met verhoogde oplettendheid op mogelijke terugkeer van de toxiciteit.

#### De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen:

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen naar afnemende ernst gepresenteerd.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexat CF, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit</i>	<b>NL/H/4704/DC</b>	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 13 van 21</b>

Systeem orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen					sepsis, opportunistische infecties (kunnen in sommige gevallen fataal zijn), infecties veroorzaakt door cytomegalovirus	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			individuele gevallen van lymfoom, die in een aantal gevallen afnamen nadat de behandeling met methotrexaat werd stopgezet. In een recente studie was het niet mogelijk vast te stellen dat de behandeling met methotrexaat de incidentie van lymfomen verhoogt.			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		leukocytopenie, thrombocytopenie, anemie	pancytopenie, agranulocytose, hematopoëtische stoornissen	megaloblastische anemie	ernstig verloop van beenmergdepressie, aplastische anemie, lymfadenopathie, lymfoproliferatieve stoornissen (zie 'beschrijving')	

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexat CF, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit</i>	<b>NL/H/4704/DC</b>	
methotrexat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 14 van 21</b>

Systeem orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
					hieronder), eosinofilie en neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen					immunosuppressie, hypogammaglobulinemie	
Psychische stoornissen					insomnia	
Zenuwstelselaandoeningen		hoofdpijn, vermoeidheid, sufheid	vertigo, verwarring, depressie, convulsies	ernstige gezichtsstoornissen, stemmingsveranderingen	pijn, spierasthenie of paresthesie/hypo- esthesie, veranderingen van de smaakzin (metaalsmaak), meningisme (paralyse, braken), acute aseptische meningitis	leukoencefalopathie
Oogaandoeningen				Gezichtsstoornissen	conjunctivitis, retinopathie	
Hartaandoeningen				pericarditis, pericardiale effusie, pericardiale tamponade		
Bloedvataandoeningen				hypotensie, trombo- embolieën (waaronder arteriële en cerebrale trombose, tromboflebitis, diepe veneuze trombose, trombose van de retinale vene, longembolie)		

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit</i>	<b>NL/H/4704/DC</b>	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 15 van 21</b>

Systeem orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoenin gen		pulmonale complicaties te wijten aan interstitiële alveolitis/ pneumonitis en gerelateerde sterfgevallen (onafhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling met methotrexaat). 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 CF onmiddellijk stopgezet worden en infecties (waaronder pneumonie) moeten uitgesloten worden	longfibrose	faryngitis, apneu, bronchiale astma	pneumocystis carinii pneumonie, kortademigheid, COPD, pleura-effusie. Infecties waaronder pneumonie zijn gemeld.	epistaxis, pulmonale alveolaire hemorragie

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit</i>	<b>NL/H/4704/DC</b>	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 16 van 21</b>

Systeem orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Maagdarmsstelselaandoeningen	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 CF), stomatitis, dyspepsie	diarree (vooral tijdens de eerste 24-48 uur na toediening van Methotrexaat CF)	gastro-intestinale ulcera en bloeding	enteritis, melaena, gingivitis, malabsorptie	hematemesis, toxische megacolon	
Lever- en galaandoeningen	stijging van leverenzymen (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 en hepatotoxiciteit	reactivering van chronische hepatitis, acute leverdegeneratie. Bovendien zijn herpes simplex hepatitis en leverinsufficiëntie waargenomen (zie ook de opmerkingen in verband met leverbiopsie in rubriek 4.4)	
Huid- en onderhuidaandoeningen		exantheem, erytheem, jeuk	urticaria, fotosensibiliteit, toegenomen huidpigmentatie, haaruitval, toename van reumatische nodules, herpes zoster, pijnlijke laesies van plaque psoriasis,	toegenomen pigmentveranderingen van de nagels, acne, petechiën, ecchymosen, erythema multiforme, cutane erythemateuze erupties	acute paronychia, furunculose, telangiëctasie, allergische vasculitis, hidradenitis. Bovendien zijn nocardiose, histoplasma en cryptococcus mycose	Huidschilfering/exfoliatieve dermatitis

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------



Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit</i>	<b>NL/H/4704/DC</b>	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 17 van 21</b>

Systeem orgaanklasse	Ze er vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Ze er zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
			ernstige toxische reacties: vasculitis, herpetiforme huidruptie, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), fotosensitiviteitsreacties		en gedissemineerde herpes simplex gemeld.	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			artralgie, myalgie, osteoporose	stress-fractuur		Osteonecrose van de kaak (als gevolg van lymfoproliferatieve aandoeningen)
Nier- en urinewegaandoeningen			inflammatie en ulceratie van de blaas (mogelijk met hematurie), dysurie	nierfalen, oligurie, anurie, azotemie	proteïnurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			inflammatie en ulceratie van de vagina		verlies van libido, impotentie, oligospermie, menstratiestoornissen, vaginale afscheiding, infertiliteit	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			ernstige allergische reacties zich ontwikkelend tot anafylactische shock		koorts, verslechtering van wondheling	Injectieplaatsnecrose, oedeem

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</i> <i>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</i> <i>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</i> <i>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</i> <i>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</i>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 18 van 21</b>

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lymfoom/lymfoproliferatieve aandoeningen: er zijn meldingen gedaan van afzonderlijke gevallen van lymfoom en andere lymfoproliferatieve aandoeningen die in een aantal gevallen verdwenen nadat de behandeling met methotrexaat was stopgezet.

#### 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

#### Symptomen

De toxische bijwerkingen van methotrexaat beïnvloeden voornamelijk het hematopoïetische en gastro-intestinale systeem. Symptomen zijn onder meer leukocytopenie, trombocytopenie, anemie, pancytopenie, neutropenie, beenmergdepressie, mucositis, stomatitis, orale ulceraties, misselijkheid, braken, gastro-intestinale ulceraties en gastro-intestinale bloedingen. Sommige patiënten vertonen geen symptomen van overdosering. Sterfgevallen zijn gerapporteerd als gevolg van sepsis, septische shock, nierfalen en aplastische anemie.

#### 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 dient de dosering te worden voortgezet tot de serumspiegels van methotrexaat onder de  $10^{-7}$  mol/l te zijn.

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

Bij patiënten met reumatoïde artritis, poly-articulaire juveniele idiopatische artritis, psoriasis artritis of psoriasis vulgaris, kan toediening van foliumzuur of folinezuur de methotrexaat toxiciteit verminderen (gastro-intestinale symptomen, inflammaties van orale mucosa, haarverlies en toename van leverenzymen), zie rubriek 4.5.

Voorafgaand aan het gebruik van foliumzuur producten, wordt controle van vitamine B<sub>12</sub> spiegels aanbevolen, aangezien foliumzuur een bestaande vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie kan maskeren, met name in volwassenen ouder dan 50 jaar.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</i> <i>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</i> <i>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</i> <i>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</i> <i>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</i>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 19 van 21</b>

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastica en immunomodulators, antimetaboliëten, foliumzuuranalogen.

ATC-code: L04AX03

Methotrexaat is een foliumzuur-antagonist die behoort tot de klasse van cytotoxische middelen bekend als antimetaboliëten. Het werkt door competitieve remming van het enzym dihydrofolaatreductase en het remt daardoor de DNA- en RNA-synthese. Het is nog niet duidelijk of de werkzaamheid van methotrexaat bij de behandeling van psoriasis, psoriasis artritis en reumatoïde artritis, het gevolg is van een anti-inflammatoir of een immunosuppressief effect en in welke mate de stijging van de extracellulaire adenosineconcentraties door methotrexaat op ontstekingslocaties bijdraagt aan deze effecten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt methotrexaat geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. In geval van toediening van lage doseringen (7,5 mg/m<sup>2</sup> tot 80 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak) heeft methotrexaat een gemiddelde biologische beschikbaarheid van ongeveer 70%, hoewel er aanzienlijke inter- en intraindividuele 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.

Ongeveer 50% van de methotrexaatdosis wordt gebonden aan serumproteïnen. Bij de verdeling in de lichaamsweefsels accumuleert het vooral in de lever, nieren en milt, in de vorm van polyglutamaten, die gedurende weken of maanden behouden kunnen blijven. Bij toediening van lage doseringen wordt methotrexaat in minimale hoeveelheden uitgescheiden in het cerebrospinaalvocht; bij hoge doseringen (300 mg/kg lichaamsgewicht) werden concentraties tussen 4 en 7 µg/ml gemeten in het cerebrospinaalvocht.

De gemiddelde terminale halfwaardetijd bedraagt 6-7 uur en vertoont aanzienlijke variatie (3-17 uur). Bij patiënten met een derde compartiment (pleura-effusie, ascites) kan de halfwaardetijd tot viermaal 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, voornamelijk 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.

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

Bij ratten en apen passeert methotrexaat de placentabarrière.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### Chronische toxiciteit

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</i> <i>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</i> <i>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</i> <i>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</i> <i>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</i>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 20 van 21</b>

### Mutageen en carcinogeen vermogen

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

### Reproductieve toxiciteit

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Natriumhydroxide (voor pH-instelling)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.  
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.  
De voorgevulde spuiten in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Methotrexaat CF is beschikbaar in voorgevulde spuiten van kleurloos glas (type I) met een capaciteit van 1 ml, met een chloorbutylrubberen (type I) plunjer stopper met daarop bevestigd een injectienaald en beschermkap.

Verpakking met 1 voorgevulde spuit van 0,3 ml.  
Verpakking met 1 voorgevulde spuit van 0,4 ml.  
Verpakking met 1 voorgevulde spuit van 0,6 ml.  
Verpakking met 1 voorgevulde spuit van 0,8 ml.  
Verpakking met 1 voorgevulde spuit van 1,0 ml.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<i>Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml</i> <i>Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml</i> <i>Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml</i> <i>Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml</i> <i>Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml</i>	<b>NL/H/4704/DC</b> RVG 117306 RVG 117307 RVG 117308 RVG 117309 RVG 114956	
methotrexaat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		<b>SmPC / 21 van 21</b>

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het hanteren en de verwijdering moeten overeenstemmen met die van andere cytotoxische preparaten in overeenstemming met de geldende lokale vereisten. Zwangere medische professionals mogen Methotrexaat CF niet hanteren en/of toedienen.

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

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

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

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

RVG 117306, Methotrexaat CF 7,5 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,3 ml  
RVG 117307, Methotrexaat CF 10,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,4 ml  
RVG 117308, Methotrexaat CF 15,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,6 ml  
RVG 117309, Methotrexaat CF 20,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 0,8 ml  
RVG 114956, Methotrexaat CF 25,0 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1,0 ml

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 augustus 2015  
Datum van laatste verlenging: 2 april 2020

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 12 september 2024

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2024-09	<b>Authorisation</b>	<b>Case Manager:</b> NB	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------