SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methotrexaat Basic Pharma 5 mg=0,133 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 37,5 mg/ml
Methotrexaat Basic Pharma 7,5 mg=0,200 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 37,5 mg/ml
Methotrexaat Basic Pharma 10 mg=0,267 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 37,5 mg/ml
Methotrexaat Basic Pharma 12,5 mg=0,333 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 37,5 mg/ml
Methotrexaat Basic Pharma 15 mg=0,400 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 37,5 mg/ml
Methotrexaat Basic Pharma 17,5 mg=0,467 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 37,5 mg/ml
Methotrexaat Basic Pharma 20 mg=0,533 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 37,5 mg/ml
Methotrexaat Basic Pharma 22,5 mg=0,600 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 37,5 mg/ml
Methotrexaat Basic Pharma 25 mg=0,667 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 37,5 mg/ml
Methotrexaat Basic Pharma 27,5 mg=0,733 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 37,5 mg/ml
Methotrexaat Basic Pharma 30 mg=0,800 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 37,5 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 37,5 mg methotrexaat.

Elke voorgevulde spuit (0,133 ml) bevat 5 mg methotrexaat
Elke voorgevulde spuit (0,200 ml) bevat 7,5 mg methotrexaat
Elke voorgevulde spuit (0,267 ml) bevat 10 mg methotrexaat
Elke voorgevulde spuit (0,333 ml) bevat 12,5 mg methotrexaat
Elke voorgevulde spuit (0,400 ml) bevat 15 mg methotrexaat
Elke voorgevulde spuit (0,467 ml) bevat 17,5 mg methotrexaat
Elke voorgevulde spuit (0,533 ml) bevat 20 mg methotrexaat
Elke voorgevulde spuit (0,600 ml) bevat 22,5 mg methotrexaat
Elke voorgevulde spuit (0,667 ml) bevat 25 mg methotrexaat
Elke voorgevulde spuit (0,733 ml) bevat 27,5 mg methotrexaat
Elke voorgevulde spuit (0,800 ml) bevat 30 mg methotrexaat

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.

Heldere, gelige oplossing, pH 7,0 – 9,0, osmolaliteit ongeveer 250 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Methotrexaat Basic Pharma is geïndiceerd voor gebruik bij:
- actieve reumatoïde artritis (RA) bij volwassen patiënten,
- polyartritische vormen van ernstige, actieve juveniele idiopathische artritis (JIA), wanneer de respons op niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) onvoldoende is gebleken,
- ernstige recalcitrante invaliderende psoriasis vulgaris, die niet adequaat reageert op andere vormen van behandeling en ernstige arthritis psoriatica bij volwassen patiënten,
- milde tot matige vorm van de ziekte van Crohn, alleen of in combinatie met corticosteroïden bij volwassen patiënten die ongevoelig zijn voor thiopurines of deze niet kunnen verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Methotrexaat mag alleen worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met een behandeling met methotrexaat en die volledig op de hoogte zijn van de risico's van een dergelijke behandeling.

De toediening dient routinematig te gebeuren door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Als de klinische toestand dit toelaat, kan de behandelende arts in bepaalde gevallen de subcutane toediening laten uitvoeren door de patiënt zelf. In dat geval moet de arts gedetailleerde instructies voor toediening geven. Methotrexaat Basic Pharma oplossing voor injectie wordt **eenmaal per week** geïnjecteerd.

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

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

De patiënt dient expliciet te worden geïnformeerd over het feit dat het geneesmiddel **eenmaal per week** wordt toegediend. Het is raadzaam een vaste geschikte dag van de week te kiezen voor de injectie.

Eliminatie van methotrexaat wordt gereduceerd bij patiënten met een derde distributieruimte (ascites, pleurale effusies). Voor dergelijke patiënten is extra zorgvuldige controle op toxiciteit nodig, en is dosisreductie of, in sommige gevallen, stoppen met het toedienen van methotrexaat nodig (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

<u>Dosering bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis</u>

De aanbevolen aanvangsdosis is **eenmaal per week** 7,5 mg methotrexaat, subcutaan toegediend. Afhankelijk van de individuele activiteit van de ziekte en van de verdraagbaarheid door de patiënt, kan de aanvangsdosis geleidelijk 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 worden echter in verband gebracht met significante toename in toxiciteit, met name beenmergsuppressie. Respons op behandeling is te verwachten na ongeveer 4-8 weken. Na het bereiken van het therapeutisch gewenste resultaat dient de dosis geleidelijk te worden gereduceerd tot de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.

Dosering bij kinderen (vanaf 3 jaar) en adolescenten jonger dan 16 jaar met polyartritische vormen van juveniele idiopathische artritis (JIA)
De aanbevolen dosis is 10-15 mg/m² lichaamsoppervlaktegebied/**eens per week**, subcutaan toegediend. In het geval van verminderde gevoeligheid voor de therapie kan de wekelijkse dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg/m² lichaamsoppervlaktegebied/**eens per week**. Wanneer de dosis wordt verhoogd is echter een verhoogde monitoringfrequentie geïndiceerd.
Patiënten met JIA dienen altijd te worden verwezen naar een reumatoloog die is gespecialiseerd in het behandelen van kinderen/adolescenten.
Gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar wordt afgeraden omdat er onvoldoende gegevens zijn over de werkzaamheid en veiligheid voor deze populatie (zie rubriek 4.4).

Dosering bij patiënten met psoriasis vulgaris en artritis psoriatica
Het is raadzaam één week vóór de behandeling een testdosis van 5-10 mg parenteraal toe te dienen om te controleren op idiosyncratische bijwerkingen. De aanbevolen aanvangsdosis is **eenmaal per week** 7,5 mg methotrexaat, subcutaan toegediend. De dosis dient geleidelijk verhoogd te worden maar mag over het algemeen een wekelijkse dosis van 25 mg methotrexaat niet overschrijden. Doses van meer dan 20 mg per week kunnen in verband worden gebracht met een significante toename in toxiciteit, met name beenmergsuppressie**.** Respons op behandeling is over het algemeen te verwachten na ongeveer 2-6 weken. Na het bereiken van het therapeutisch gewenste resultaat dient de dosis geleidelijk te worden gereduceerd tot de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.

De dosis dient naar behoefte te worden verhoogd maar mag over het algemeen de maximaal aanbevolen wekelijkse dosis van 25 mg methotrexaat niet overschrijden. In een paar uitzonderlijke gevallen kan een hogere dosis klinisch verantwoord zijn, maar deze mag een maximale wekelijkse dosis van 30 mg methotrexaat niet overschrijven aangezien de toxiciteit aanzienlijk zal toenemen.

Dosering bij patiënten met de ziekte van Crohn
- Inductiebehandeling:
  25 mg/week subcutaan toegediend.
  Een respons op de behandeling kan na ongeveer 8 tot 12 weken worden verwacht.
- Onderhoudsbehandeling:
  15 mg/week subcutaan toegediend.

Er is niet voldoende ervaring bij pediatrische patiënten om Methotrexaat Basic Pharma aan te bevelen voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij deze patiëntgroep.

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

Creatinine klaring > 50 ml/min	100%
Creatinine klaring 20 – 50 ml/min	50%

Creatinine klaring < 20 ml/min	Methotrexaat Basic Pharma oplossing voor injectie mag niet worden gebruikt

Zie rubriek 4.3.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Als methotrexaat al wordt toegediend aan patiënten met een significante huidige of voormalige leverinsufficiëntie dient men hier zeer voorzichtig mee om te gaan, met name wanneer de leverinsufficiëntie veroorzaakt is door het gebruik van alcohol. Indien bilirubine > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) is, is methotrexaat gecontra-indiceerd.
Zie ook rubriek 4.3.

Ouderen
Bij ouderen dient men in verband met verminderde lever- en nierfunctie, evenals lagere foliumzuurreserves die zich voordoen naarmate men ouder wordt, dosisreductie te overwegen.

Gebruik bij patiënten met een derde distributieruimte (pleurale effusies, ascites)
Doordat de halfwaardetijd van methotrexaat bij patiënten die een derde distributieruimte bezitten kan worden verlengd tot 4 maal de normale lengte, kan dosisreductie, of in sommige gevallen, stoppen met de toediening van methotrexaat noodzakelijk zijn (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening
Het geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.
Methotrexaat Basic Pharma oplossing voor injectie kan alleen via de subcutane weg worden toegediend, aangezien de spuit een naald voor subcutaan gebruik bevat.
De totale duur van de behandeling wordt bepaald door de arts.

N.B.:
In verband met de variabele biologische beschikbaarheid van methotrexaat na orale toediening kan bij switchen van de orale toepassing naar parenterale toediening een dosisreductie noodzakelijk zijn.

Men kan foliumzuursuppletie overwegen conform de huidige richtlijnen voor behandeling.

4.3 Contra-indicaties

Methotrexaat Basic Pharma is gecontra-indiceerd in geval van:
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2),
- alcoholmisbruik,
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 20 ml/min., zie rubrieken 4.2 en 4.4),
- reeds bestaande bloeddyscrasieën, zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie,
- ernstige, acute of chronische infecties zoals tuberculose, hiv of andere immunodeficiëntie-syndromen,
- 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 **eens per week** moet worden toegepast, niet elke dag.
Patiënten die therapie ondergaan dienen te worden onderworpen aan passende supervisie zodat tekenen van mogelijke toxische effecten of bijwerkingen met een minimale vertraging kunnen worden gedetecteerd en geëvalueerd. Daarom dient methotrexaat alleen te worden toegediend door of onder toezicht van artsen die op de hoogte zijn van en ervaring hebben met het gebruik van therapie met antimetabolieten. In verband met de mogelijkheid van ernstige of zelfs fatale toxische reacties dient de patiënt door de arts volledig geïnformeerd te worden over de risico's van de behandeling en over de aanbevolen veiligheidsmaatregelen.

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.

Pediatrische patiënten
Gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar wordt afgeraden omdat er onvoldoende gegevens zijn over de werkzaamheid en veiligheid voor deze patiëntgroep (zie rubriek 4.2).

Aanbevolen onderzoeken en veiligheidsmaatregelen

Alvorens te beginnen met de behandeling met methotrexaat of deze opnieuw in te stellen na een rustperiode:
Volledige bloedtelling met differentiële bloedtelling en bloedplaatjes, leverenzymen, bilirubine, serumalbumine, röntgenopname van de borst en nierfunctietests. Indien klinisch geïndiceerd, tuberculose en hepatitis uitsluiten.

Tijdens de behandeling (ten minste één keer per maand gedurende de eerste zes maanden en daarna elke drie maanden):
Men dient ook een verhoogde controlefrequentie te overwegen wanneer de dosis wordt verhoogd.

1. Onderzoek van de mond en keel op mucosale veranderingen
2. Volledige bloedtelling met differentiële bloedtelling en bloedplaatjes. Hemopoëtische suppressie veroorzaakt door methotrexaat kan abrupt optreden en met schijnbaar veilige doseringen. Elke sterke afname van in witte-cel- of bloedplaatjesaantallen indiceert onmiddellijk staken van het geneesmiddel en passende ondersteunende therapie. Men dient patiënten te adviseren alle objectieve en subjectieve symptomen die wijzen op infectie te melden. Patiënten die gelijktijdige toediening van hemotoxische geneesmiddelen (bijv. leflunomide) nemen dienen nauwlettend gemonitord te worden met bloedtelling en bloedplaatjes.
3. Leverfunctietests: Behandeling mag niet worden gestart of moet worden stopgezet als er sprake is van aanhoudende of significante afwijkingen in leverfunctietests, overig non-invasief onderzoek naar leverfibrose of leverbiopsies.
   Tijdelijke toename in transaminases tot twee- of driemaal de bovengrens van normaal zijn gemeld bij patiënten met een frequentie van 13-20%. Aanhoudende verhoging van leverenzymen en/of afname in serumalbumine kan wijzen op ernstige hepatotoxiciteit. In het geval van een aanhoudende stijging in leverenzymen, moet worden overwogen om te dosis te verlagen of de behandeling te stoppen.
   Histologische veranderingen, fibrose en in zeldzame gevallen levercirrose, mogen niet worden voorafgegaan door abnormale leverfunctietests. Er zijn gevallen van cirrose waarbij transaminases normaal zijn. Daarom moeten non-invasieve diagnostische methoden voor het controleren van de leverconditie worden overwogen, als aanvulling op leverfunctietests. Leverbiopsie moet worden

overwogen op individuele basis, rekening houdend met de comorbiditeiten van de patiënt, medische geschiedenis en biopsie gerelateerde risico's. Risicofactoren voor hepatotoxiciteit zijn onder meer overmatig voorafgaande alcoholconsumptie, aanhoudende verhoging van leverenzymen, voorgeschiedenis van leverziekte, familiegeschiedenis met erfelijke leveraandoeningen, diabetes mellitus, overgewicht en eerdere blootstelling aan hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën en langdurige methotrexaat behandeling.
Additionele hepatotoxische geneesmiddelen mogen niet worden gegeven tijdens de behandeling met methotrexaat, tenzij strikt noodzakelijk. Alcoholconsumptie moet worden vermeden (zie rubriek 4.3 en 4.5). Bij patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken, moeten de leverenzymen nauwlettender worden gecontroleerd.
Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus, aangezien tijdens methotrexaat behandeling, zich in geïsoleerde gevallen levercirrose ontwikkelde zonder enige verhoging van transaminases.

4. De nierfunctie dient gecontroleerd te worden door middel van nierfunctietests en urine-analyse (zie rubrieken 4.2 en 4.3).
   Daar methotrexaat voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, zijn bij nierinsufficiëntie verhoogde serumconcentraties te verwachten, hetgeen kan resulteren in ernstige bijwerkingen. Waar de nierfunctie kan worden aangetast (bijv. bij ouderen), dient vaker gecontroleerd te worden. Dit geldt vooral wanneer geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend die van invloed zijn op de eliminatie van methotrexaat en nierbeschadiging veroorzaken (bijv. niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) of die mogelijk kunnen leiden tot aantasting van de bloedvorming. Dehydratie kan eveneens de toxiciteit van methotrexaat intensiveren.
5. Beoordeling van het ademhalingsstelsel: Alertheid op symptomen van longinsufficiëntie en, indien nodig, longfunctietest. Bij longaffectie is een snelle diagnose en stoppen met methotrexaat noodzakelijk. Longsymptomen (met name een droge, niet-productieve hoest) of een niet-specifieke pneumonitis die optreedt tijdens de behandeling met methotrexaat kunnen indicatief zijn voor een mogelijk gevaarlijke laesie en vereist onderbreking van de behandeling en zorgvuldig onderzoek. Er kan acute of chronische interstitiële pneumonitis, vaak gepaard met bloedeosinofilie, optreden en er zijn gevallen van overlijden gerapporteerd.
   Hoewel klinisch variabel vertoont de typische patiënt met methotrexaat-geïnduceerde longziekte koorts, hoesten, dyspneu, hypoxemie en een infiltraat op röntgenfoto's van de borst en dient infectie te worden uitgesloten. Bij longaffectie is een snelle diagnose en stoppen met de behandeling met methotrexaat noodzakelijk. Deze laesie kan bij alle doseringen optreden. 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.
6. Methotrexaat kan, als gevolg van zijn effect op het immuunsysteem, de respons op vaccinatieresultaten aantasten en het resultaat van immunologische tests beïnvloeden. Om redenen van eventuele activering is bijzonderdere voorzichtigheid ook noodzakelijk bij aanwezigheid van inactieve, chronische infecties (bijv. herpes zoster, tuberculose, hepatitis B of C). Vaccinatie met behulp van levende vaccins mag niet worden uitgevoerd bij behandeling met methotrexaat.

Maligne lymfomen kunnen zich voordoen bij patiënten die methotrexaat in een lage dosis ontvangen, in welk geval de behandeling moet worden gestopt. Wanneer de lymfoom geen tekenen van spontane regressie vertoont, is het nodig te starten met cytotoxische therapie.

Van gelijktijdige toediening van foliumzuurantagonisten zoals trimethoprim/sulfamethoxazol is gerapporteerd dat het in zeldzame gevallen een acute megaloblastische pancytopenie veroorzaakt.

Fotosensitiviteit

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

Door straling geïnduceerde dermatitis en zonnebrand kunnen terugkomen onder methotrexaattherapie (recall-reactie). Psoriatische laesies kunnen verergeren tijdens UV-straling en gelijktijdige toediening van methotrexaat.

Eliminatie van methotrexaat wordt gereduceerd bij patiënten met een derde distributieruimte (ascites, pleurale effusies). Voor dergelijke patiënten is extra zorgvuldige controle op toxiciteit nodig, en is dosisreductie of, in sommige gevallen, stoppen met het toedienen van methotrexaat nodig. Pleurale effusies en ascites dienen voorafgaand aan het starten met de behandeling met methotrexaat gedraineerd te worden (zie rubriek 5.2).

Diarree en ulceratieve stomatitis kunnen toxische effecten zijn en hiervoor moet de therapie worden onderbroken, anders kan zich hemorragische enteritis en overlijden als gevolg van intestinale perforatie voordoen.

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

Voor de behandeling van psoriasis dient methotrexaat te worden beperkt tot ernstig recalcitrante, invaliderende psoriasis die niet adequaat reageert op andere vormen van therapie, maar alleen wanneer de diagnose is gesteld door middel van biopsie en/of na dermatologisch consult.

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.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.

Huidtoxiciteit
Bij behandeling met methotrexaat zijn gevallen van epidermale necrose gemeld, meestal gepaard gaande met leukopenie, trombocytopenie en slijmvlieslaesies (zie rubriek 4.8). Deze huidreactie kan klinisch lijken op het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN). Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige cutane bijwerkingen en dienen onmiddellijk medisch advies in te winnen bij hun arts wanneer zij tekenen of symptomen waarnemen die daar indicatief voor zijn. Indien tekenen en symptomen optreden die op deze reacties duiden, dient methotrexaat onmiddellijk te worden gestaakt en dient een passende behandeling te worden gestart. Voor epidermale necrose is behandeling met folinezuur beschreven. Methotrexaat mag niet opnieuw worden toegediend tenzij SJS en TEN zijn uitgesloten.

Vruchtbaarheid en voortplanting
Vruchtbaarheid
Er is gemeld dat methotrexaat bij de mens tijdens en gedurende korte tijd na stopzetting van de behandeling oligospermie, menstruele disfunctie 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 Basic Pharma 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Distikstofoxide
Het gebruik van distikstofoxide versterkt het effect van methotrexaat op folaat 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 worden vermeden.

Alcohol, hepatotoxische geneesmiddelen, hemotoxische geneesmiddelen
De waarschijnlijkheid dat methotrexaat een hepatotoxisch effect vertoont, wordt verhoogd door regelmatige alcoholconsumptie en wanneer andere hepatotoxische geneesmiddelen tegelijkertijd worden genomen (zie rubriek 4.4). Patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen nemen (bijv. leflunomide) dienen met speciale zorg te worden gecontroleerd. Men dient met hetzelfde rekening te houden bij de gelijktijdige toediening van hemotoxische geneesmiddelen (bijv. leflunomide, azathioprine, retinoïden, sulfasalazine). De incidentie van pancytopenie en hepatotoxiciteit kan worden verhoogd wanneer leflunomide wordt gecombineerd met methotrexaat.

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.

Gecombineerde behandeling met methotrexaat en retinoïden zoals acitretine of etretinaat verhoogt het risico op hepatotoxiciteit.

Orale antibiotica
Orale antibiotica zoals tetracyclines, chlooramfenicol en niet-absorbeerbare breedspectrumantibiotica kunnen de enterohepatische circulatie verstoren door het remmen van de intestinale flora of suppressie van het bacteriële metabolisme.

Antibiotica
Antibiotica, zoals penicillines, glycopeptiden, sulfonamiden, ciprofloxacine en cefalotine kunnen, in individuele gevallen, de nierklaring van methotrexaat verminderen, zodat zich verhoogde serumconcentraties van methotrexaat met simultane hematologische en gastro-intestinale toxiciteit kunnen voordoen.

Geneesmiddelen met hoge plasma-eiwitbinding
Methotrexaat wordt gebonden aan plasma-eiwitten en kan worden verdrongen door andere eiwitgebonden geneesmiddelen zoals salicylaten, hypoglycemica, diuretica, sulfonamiden, difenylhydantoïnen, tetracyclines, chlooramfenicol en p-aminobenzoëzuur en de zure anti-inflammatoire middelen, die bij gelijktijdig gebruik kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit.

Probenecide, zwakke organische zuren, pyrazolen en niet-steroïde anti-inflammatoire middelen
Probenecide, zwakke organische zuren zoals lisdiuretica en pyrazolen (fenylbutazon) kunnen de eliminatie van methotrexaat reduceren en van hogere serumconcentraties kan worden aangenomen dat zij hogere hematologische toxiciteit induceren. Er bestaat ook een mogelijkheid van verhoogde toxiciteit wanneer lage methotrexaatdoses en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen of salicylaten worden gecombineerd.

Geneesmiddelen met bijwerkingen op het beenmerg
In het geval van medicatie met geneesmiddelen die bijwerkingen kunnen hebben op het beenmerg (bijv. sulfonamiden, trimethoprim-sulfamethoxazol, chlooramfenicol, pyrimethamine); dient aandacht te worden besteed aan de mogelijkheid van geprononceerde verslechtering van de vorming van bloed.

Geneesmiddelen die foliumzuurdeficiëntie veroorzaken
De gelijktijdige toediening van producten die foliumzuurdeficiëntie (bijv. sulfonamiden, trimethoprimsulfamethoxazol) veroorzaken kan leiden tot verhoogde methotrexaattoxiciteit. Daarom is bijzondere zorg raadzaam in aanwezigheid van bestaande foliumzuurdeficiëntie.

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

Andere antirheumatica
Een toename van toxische effecten van methotrexaat is, over het algemeen, niet te verwachten wanneer Methotrexaat Basic Pharma oplossing voor injectie gelijktijdig met andere antirheumatica (bijv. goudverbindingen, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporine) wordt toegediend.

Sulfasalazine
Hoewel de combinatie van methotrexaat en sulfasalazine een verhoging van de werkzaamheid van methotrexaat kan veroorzaken en als gevolg daarvan meer bijwerkingen door de remming van foliumzuursynthese door middel van sulfasalazine, zijn dergelijke bijwerkingen in de loop van verschillende studies alleen in zeldzame individuele gevallen opgemerkt.

Mercaptopurine
Methotrexaat verhoogt de plasmaspiegels van mercaptopurine. Voor de combinatie van methotrexaat en mercaptopurine kan daarom een dosisaanpassing noodzakelijk zijn.

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

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

Cafeïne of theofylline bevattende dranken

Excessieve consumptie van cafeïne of theofylline bevattende dranken (koffie, cafeïne bevattende softdrinks, zwarte thee) dient vermeden te worden tijdens behandeling met methotrexaat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen met mogelijkheid om zwanger te 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 onvoldoende gegevens om de risico's op misvormingen of een miskraam na paternale blootstelling te kunnen schatten.

Als voorzorgsmaatregel wordt seksueel actieve mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners aanbevolen betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 3 maanden na de stopzetting van methotrexaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende ten minste 3 maanden na de stopzetting van methotrexaat.

Zwangerschap
Methotrexaat 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). Aangetoond 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.

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

Borstvoeding
Methotrexaat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege het potentieel op ernstige bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding ontvangen, is methotrexaat gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3). Daarom dient voorafgaand en tijdens toediening van methotrexaat het geven van borstvoeding te worden gestaakt.

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

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 (vaak) en duizeligheid (soms) voordoen. Methotrexaat Basic Pharma oplossing voor injectie heeft een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.
Patiënten moeten worden geïnstrueerd voorzichtig te zijn bij het starten van de behandeling met Methotrexaat Basic Pharma oplossing voor injectie en indien mogelijk, gevaarlijke activiteiten zoals rijden en bedienen van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

De meest relevante bijwerkingen zijn suppressie van het hemopoëtisch systeem en gastro-intestinale stoornissen.

De volgende aanduidingen worden naar afnemende frequentie gebruikt voor het categoriseren van de bijwerkingen:
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).

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)
Zeer zelden: Er zijn individuele gevallen van lymfoom gerapporteerd die in een aantal gevallen afnamen nadat de behandeling met methotrexaat werd gestopt. In een recent onderzoek kon niet worden vastgesteld dat behandeling met methotrexaat de incidentie van lymfomen verhoogt.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Vaak: Leukopenie, anemie, trombocytopenie.

Soms: Pancytopenie.
Zeer zelden: Agranulocytose, ernstige opeenvolgingen van beenmergdepressie, lymfoproliferatieve aandoeningen (zie 'beschrijving' hieronder).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Soms: Precipitatie van diabetes mellitus.

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: Hoofdpijn, vermoeidheid, slaperigheid.
Soms: Duizeligheid, verwardheid, depressie.
Zeer zelden: Verminderd zicht, pijn, spierasthenie of paresthesie/hypesthesie, verandering in smaakzin (metaalsmaak), convulsies, meningisme, paralyse.
Niet bekend: Leuko-encefalopathie.

Oogaandoeningen
Zelden: Visusstoornissen.
Zeer zelden: Retinopathie.

Hartaandoeningen
Zelden: Pericarditis, pericardiale effusie, pericardiale tamponade.

Bloedvataandoeningen
Zelden: Hypotensie, trombo-embolische verschijnselen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Vaak: Pneumonie, interstitiële alveolitis/pneumonitis vaak gepaard gaand met eosinofilie. Symptomen die wijzen op mogelijk ernstig longletsel (interstitiële pneumonitis) zijn: droge, niet-productieve hoest, kortademigheid en koorts.
Zelden: Pulmonaire fibrose, *Pneumocystis carinii*-pneumonie, kortademigheid en asthma bronchiale, pleurale effusie.
Niet bekend: Pulmonale alveolaire hemorragie

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: Stomatitis, dyspepsie, misselijkheid, verlies van eetlust.
Vaak: Mondulcera, diarree.
Soms: faryngitis, enteritis, braken.
Zelden: Gastro-intestinale ulcera.
Zeer zelden: Hematemesis, hematorroe, toxisch megacolon.

Lever- en galaandoeningen (zie rubriek 4.4)
Zeer vaak: Verhoogde transaminases
Soms: Cirrose, fibrose en vetdegeneratie van de lever, daling in serumalbumine.
Zelden: Acute hepatitis.
Zeer zelden: Leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: Exantheem, erytheem, pruritus.
Soms: Fotosensitiviteitsreacties, haaruitval, toename van reumatische nodules, herpes zoster, vasculitis, herpetiforme erupties van de huid, urticaria.
Zelden: Verhoogde pigmentatie, acne, ecchymose.

Zeer zelden: Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), toegenomen pigmentveranderingen van de nagels, acute paronychia, furunculose, telangiëctasie.
Niet bekend: Huidschilfering/exfoliatieve dermatitis, epidermale necrose.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Soms: Artralgie, myalgie, osteoporose.
Niet bekend: Osteonecrose van de kaak (als gevolg van lymfoproliferatieve aandoeningen)

Nier- en urinewegaandoeningen
Soms: Inflammatie en ulceratie van de urineblaas, nierinsufficiëntie, verstoorde mictie.
Zelden: Nierfalen, oligurie, anurie, elektrolytstoornissen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Soms: Inflammatie en ulceratie van de vagina.
Zeer zelden: Verlies van libido, impotentie, gynaecomastie, oligospermie, menstruatiestoornis, vaginale afscheiding.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zelden: Allergische reacties, anafylactische shock, allergische vasculitis, koorts, conjunctivitis, infectie, sepsis, wondgenezingsstoornis, hypogammaglobulinemie.
Zeer zelden: Lokale beschadiging (vorming van steriel abces, lipodystrofie) van injectieplek na subcutane toediening.
Niet bekend: Oedeem

De verschijning en mate van ernst van bijwerkingen is afhankelijk van het doseringsniveau en de toedieningsfrequentie. Aangezien ernstige bijwerkingen zich zelfs bij lagere doses kunnen voorkomen, is het echter onontbeerlijk dat patiënten regelmatig met korte tussenpozen worden gecontroleerd door de arts.

Subcutaan aanbrengen van methotrexaat wordt lokaal goed getolereerd. Er werden alleen milde huidreacties opgemerkt, die tijdens de behandeling afnamen.

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: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering
Toxiciteit van methotrexaat beïnvloedt voornamelijk het hemopoëtisch systeem.

Behandelingsmaatregelen in geval van overdosering
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 zijn.

In gevallen van ernstige overdosering kan hydratie en urine-alkalisatie noodzakelijk zijn om precipitatie van methotrexaat en/of de 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 een hoge-fluxdialysator.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige immunosuppressiva, ATC-code: L04AX03.

Antirheumaticum voor het behandelen van chronische, inflammatoire reumatische ziekten en polyartritische vormen van juveniele idiopathische artritis. Immunomodulerend en anti-inflammatoir middel voor de behandeling van de ziekte van Crohn.

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

Uit internationale, klinische richtlijnen blijkt dat het gebruik van methotrexaat een tweede keuze is voor patiënten met de ziekte van Crohn die immunomodulerende eerstelijnsmiddelen, zoals azathioprine (AZA) of 6-mercaptopurine (6-MP), niet kunnen verdragen of er niet op hebben gereageerd.

De bijwerkingen die zijn waargenomen in de studies die met cumulatieve doses van methotrexaat zijn uitgevoerd voor de ziekte van Crohn hebben geen ander veiligheidsprofiel van methotrexaat aangetoond, dan het profiel dat al bekend is. Daarom moeten soortgelijke voorzorgsmaatregelen worden genomen bij gebruik van methotrexaat voor de behandeling van de ziekte van Crohn, zoals bij andere reumatische en niet-reumatische indicaties van methotrexaat (zie rubriek 4.4 en 4.6).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Biologische beschikbaarheid van subcutane injectie is bijna 100%.

Distributie
Ongeveer 50% van het methotrexaat wordt gebonden aan serumeiwitten. Nadat het is gedistribueerd in lichaamsweefsel, worden hoge concentraties in de vorm van polyglutamaten met name aangetroffen in

de lever, nieren en milt, hetgeen gedurende weken of maanden kan worden vastgehouden. Bij toediening in kleine doses passeert methotrexaat in minimale hoeveelheden in de cerebrospinale vloeistof.

Biotransformatie
Ongeveer 10% van de toegediende methotrexaatdosis wordt intrahepatisch gemetaboliseerd. De hoofdmetaboliet is 7-hydroxymethotrexaat.

Eliminatie
Excretie vindt plaats, voornamelijk in onveranderde vorm, primair renaal via glomerulaire filtratie en actieve secretie in de proximale tubulus.
Ongeveer 5–20% methotrexaat en 1–5% 7-hydroxymethotrexaat worden biliair geëlimineerd. Er is sprake van uitgesproken enterohepatische circulatie.

De terminale halfwaardetijd is gemiddeld 6-7 uur en vertoont aanzienlijke variatie (3-17 uur). De halfwaardetijd kan tot 4 maal de normale lengte worden verlengd bij patiënten die een derde distributieruimte hebben (pleura-effusie, ascites).

In het geval van verminderde nierfunctie wordt eliminatie aanzienlijk vertraagd. Verstoorde eliminatie met betrekking tot verminderde leverfunctie is niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dierstudies is aangetoond dat methotrexaat de vruchtbaarheid verstoort, embryo- en foetotoxisch en teratogeen is. Methotrexaat is *in vivo* en *in vitro* mutageen. Daar er geen conventionele carcinogeniciteitsstudies zijn uitgevoerd en gegevens van chronische toxiciteitsstudies bij knaagdieren inconsequent zijn, wordt methotrexaat gezien als niet klasseerbaar met betrekking tot de carcinogeniciteit ervan voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Bewaar de voorgevulde spuit in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit van kleurloos glas (type I) met een volume van 1 ml met een chlorobutylrubberen plunjer, voorzien van een veiligheidssysteem met een polypropyleen zuigerstaaf.

Methotrexaat Basic Pharma oplossing voor injectie is verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 4 en 12 voorgevulde spuiten, voorzien van een verankerde, s.c. injectienaald met veiligheidssysteem. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht. Alcoholgaasjes zijn bijgeleverd in de verpakking. De volumes per sterkte staan in onderstaande tabel:

Sterkte	**Volume**	**Kleurcode**
5 mg	0,133 ml	Wit
7,5 mg	0,200 ml	Rood
10 mg	0,267 ml	Groen
12,5 mg	0,333 ml	Lichtblauw
15 mg	0,400 ml	Paars
17,5 mg	0,467 ml	Roze
20 mg	0,533 ml	Bordeauxrood
22,5 mg	0,600 ml	Donkergroen
25 mg	0,667 ml	Donkerblauw
27,5 mg	0,733 ml	Geel
30 mg	0,800 ml	Oranje

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De wijze van hantering en verwijdering moet overeenkomen met die van andere cytotoxische preparaten conform lokale voorschriften. Zwanger personeel in de gezondheidszorg dient geen Methotrexaat Basic Pharma oplossing voor injectie te hanteren en/of toe te dienen.

Methotrexaat dient niet in contact te komen met de huid of mucosa. Bij contaminatie dient de verontreinigde plek onmiddellijk met veel water te worden gespoeld.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

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

Basic Pharma Manufacturing B.V.
Burgemeester Lemmensstraat 352
6163 JT Geleen

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

Methotrexaat Basic Pharma 5 mg=0,133 ml	RVG 124923
Methotrexaat Basic Pharma 7,5 mg =0,200 ml	RVG 124924

Methotrexaat Basic Pharma 10 mg=0,267 ml	RVG 124925
Methotrexaat Basic Pharma 12,5 mg=0,333 ml	RVG 124926
Methotrexaat Basic Pharma 15 mg=0,400 ml	RVG 124927
Methotrexaat Basic Pharma 17,5 mg=0,467 ml	RVG 124928
Methotrexaat Basic Pharma 20 mg=0,533 ml	RVG 124929
Methotrexaat Basic Pharma 22,5 mg=0,600 ml	RVG 124930
Methotrexaat Basic Pharma 25 mg=0,667 ml	RVG 124931
Methotrexaat Basic Pharma 27,5 mg=0,733 ml	RVG 124932
Methotrexaat Basic Pharma 30 mg=0,800 ml	RVG 124933

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 mei 2019
Datum van laatste verlenging: 16 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 21 augustus 2026