


Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 1 van 21

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten

Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten:

Elke tablet bevat 2,5 mg methotrexaat.

Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten:

Elke tablet bevat 10 mg methotrexaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten:

Gele, dubbelbolle, ronde tabletten met inscriptie “2.5” op de ene kant en geen inscriptie op de andere kant.

Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten

Gele, dubbelbolle, capsulevormige tabletten, met een breukstreep. De inscriptie “10” staat onder de breukstreep en er is geen inscriptie op de andere kant. De tablet kan in gelijke doses verdeeld worden.

4. KLINISCHE GEGEVENS


4.1 Therapeutische indicaties

- Actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten
- Poly-artritische vormen van ernstige, actieve juveniele idiopathische artritis (JIA) bij kinderen van drie jaar en ouder en adolescenten als de respons op nonsteroïdale anti-inflammatoire drugs (NSAID's) onvoldoende is.
- Ernstige, recalcitrante, invaliderende psoriasis die niet voldoende behandeld kunnen worden met andere vormen van therapie zoals fotherapie, PUVA en retinoïden, en ernstige artritis psoriatica bij volwassen patiënten.
- Onderhoudsbehandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 3 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 methotrexaatbehandeling.

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078 Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 2 van 21

Belangrijke waarschuwing over de dosering van Methotrexaat Eugia tabletten (methotrexaat):

Bij de behandeling van reumatologische artritis, psoriasis of ernstige artritis psoriatica, de onderhoudsbehandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) en bij juveniele idiopatische artritis (JIA) mag Methotrexaat Eugia tabletten (methotrexaat) **slechts eenmaal per week** worden ingenomen. Doseringfouten tijdens het gebruik van Methotrexaat Eugia tabletten (methotrexaat) kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen, waaronder overlijden. Lees nauwkeurig deze rubriek van de samenvatting van de productkenmerken.

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

De patiënt dient er expliciet op te worden gewezen dat voor de behandeling van reumatische artritis, psoriasis of ernstige artritis psoriatica, de onderhoudsbehandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) en juveniele idiopatische artritis (JIA) methotrexaat **eenmaal per week** wordt toegediend. De voorschrijver moet op het recept aangeven op welke dag het geneesmiddel dient te worden ingenomen.

Reumatoïde artritis

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal per week 7,5 – 20 mg. Afhankelijk van de individuele ziekteactiviteit en de verdraagbaarheid bij de patiënt kan de dosis geleidelijk worden verhoogd met 2,5 mg per week. Het schema kan geleidelijk aangepast worden om een optimale response te verkrijgen, maar de totale weekdosis mag niet meer dan 20 mg zijn. Doseringen van meer dan 20 mg worden geassocieerd met een significante toename van toxiciteit, met name beenmergdepressie. Daarna moet de dosering verlaagd worden naar de laagst mogelijke werkzame dosering. Deze wordt meestal bereikt binnen 6 weken.

Polyartritis van juveniele idiopatische artritis (JIA).


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

Bij sommige patiënten met JIA kan het noodzakelijk zijn om de behandeling met methotrexaat voort te zetten na het bereiken van de volwassen leeftijd.

Psoriasis en ernstige artritis psoriatica:

Aanbevolen wordt om voor aanvang van de behandeling een testdosis van 2,5-5,0 mg toe te dienen om onverwachte toxische effecten uit te sluiten. Indien de gebruikelijke laboratoriumtesten één week later normaal zijn, kan de behandeling worden gestart. De gebruikelijke dosis is eenmaal per week 7,5 -15 mg methotrexaat. Indien nodig kan de totale wekelijkse dosis worden verhoogd tot 25 mg. Doses hoger dan 20 mg per week kunnen in verband worden gebracht met een significante toename van de toxiciteit, vooral beenmergdepressie. Daarna dient de dosis te worden verlaagd tot de laagst mogelijke effectieve dosis, afhankelijk van het therapeutische effect. In de meeste gevallen wordt dit binnen 4 tot 8 weken bereikt.

De patiënten dienen volledig geïnformeerd te worden over de risico's en de arts moet bijzondere aandacht schenken aan het optreden van lever toxiciteit door leverfunctietesten uit te voeren voordat gestart wordt met de methotrexaat behandeling. Deze dienen herhaald te worden tijdens de behandeling zoals in rubriek 4.4. beschreven onder "Aanbevolen onderzoeken en voorzorgsmaatregelen". Het doel van de therapie moet zijn om de dosering te verlagen naar de laagst mogelijke dosering met de langst mogelijke rust periode. Het gebruik van methotrexaat kan er voor

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten	RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten	RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2505 Pag. 3 van 21

zorgen dat teruggegaan kan worden naar conventionele topische behandeling, wat aangemoedigd moet worden.

Oncologie

Dosering bij acute lymfatische leukemie.

Een lage dosis methotrexaat wordt gebruikt bij de onderhoudsbehandeling van ALL bij kinderen van drie jaar en ouder, adolescenten en volwassenen binnen complexe protocollen in combinatie met andere cytostatica. De behandeling dient in overeenstemming te zijn met de huidige behandelingsprotocollen.

De gebruikelijke enkelvoudige doseringen bedragen 20-40 mg/m² lichaamsoppervlak, **eenmaal per week**.

Als methotrexaat wordt toegediend in combinatie met chemotherapeutica, moet bij de bepaling van de dosering rekening worden gehouden met overlappende toxiciteit met stoffen in de andere geneesmiddelen.

Hogere doseringen moeten parenteraal worden toegediend.

Bijzondere patiëntgroepen

Pediatrische patiënten

Methotrexaat moet bij pediatrische patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt. De behandeling dient te voldoen aan de momenteel geldende behandelingsprotocollen voor kinderen. Doses zijn meestal gebaseerd op het lichaamsoppervlak van de patiënt en de onderhoudsbehandeling is langdurig.

Het gebruik van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 3 jaar omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en de veiligheid in deze populatie (zie rubriek 4.4.).

Gebruik bij ouderen

Methotrexaat moet met extreme voorzichtigheid worden gebruikt bij ouderen (65 jaar en ouder). Dosisverlaging dient overwogen te worden bij oudere patiënten vanwege van een verminderde lever- en nierfunctie en lage foliumzuurrezerves op hogere leeftijd.

Patiënten met nierfunctiestoornissen


Methotrexaat dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4). De dosis dient als volgt te worden aangepast voor patiënten met reumatoïde artritis, juveniele idiopatische artritis, psoriasis en artritis psoriatica. Aanbevelingen in gepubliceerde protocollen dienen ook te gelden voor de oncologische indicatie.

Dosisaanbevelingen

<i>Creatinineklaring (ml/min)</i>	<i>Dosering</i>
≥ 60	100%
30 - 59	50%
< 30	<i>Methotrexaat mag niet gebruikt worden</i>

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Methotrexaat dient met grote voorzichtigheid te worden toegepast, als hier al voor gekozen wordt, bij patiënten met een significante huidige of eerdere leveraandoening, vooral wanneer deze is veroorzaakt door alcohol. Methotrexaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, zie rubriek 4.3 en 4.4.

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 4 van 21

Patiënten met een pathologische vochtophoping (pleura-effusie, ascites)

Doordat de halfwaardetijd van methotrexaat bij patiënten die een derde distributieruimte hebben met een factor 4 verlengd kan zijn, kan het nodig zijn de dosis te verlagen en in sommige gevallen de toediening van methotrexaat zelfs stop te zetten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Speciale waarschuwing

Wanneer de orale toediening wordt omgezet naar een parenterale toediening, kan het nodig zijn de dosering te verlagen vanwege de variabele biologische beschikbaarheid van methotrexaat na orale toediening.

Foliumzuur of folinezuur supplementen moeten overwogen worden volgens huidige behandelrichtlijnen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Orale toediening.

Het geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Alcoholisme.
- Ernstig nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min, zie rubriek 4.2).
- Reeds bestaande bloeddyscrasieën zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie.
- Ernstige acute of chronische infecties.
- Immunodeficiëntie.
- Stomatitis, ulcera in de mondholte en bekende actieve gastro-intestinale ulcera.
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins dienen niet te worden uitgevoerd tijdens behandeling met methotrexaat.

Daarnaast voor niet-oncologische indicaties.

- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik


Dosering bij de behandeling van reumatoïde artritis, acute lymfatische leukemie, psoriasis en ernstige artritis psoriatica, juveniele idiopatische artritis (JIA):

Patiënten dienen duidelijk te worden geïnformeerd dat de behandeling van reumatoïde artritis, acute lymfatische leukemie, psoriasis en ernstige artritis psoriatica en juveniele idiopatische artritis een dosering van éénmaal per week betreft.

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

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

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd over het belang van het zich houden aan de wekelijkse inname.

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 5 van 21

Waarschuwingen

Methotrexaat mag alleen worden gebruikt onder toezicht van artsen ervaren in antimetabool-chemotherapiebehandelingen.

Gelijktijdige gebruik van hepatotoxische of hematotoxische DMARDs (*disease-modifying antirheumatic drug*, bijvoorbeeld leflunomide) wordt niet geadviseerd.

Vanwege het risico op ernstige of zelfs dodelijke toxische reacties moeten patiënten door de behandelend arts volledig worden geïnformeerd over de risico's en constant onder voortdurend toezicht staan. Patiënten moeten onder gepast toezicht staan tijdens de behandeling zodat verschijnselen van eventuele toxische effecten of bijwerkingen zo snel mogelijk kunnen worden opgespoord en geëvalueerd.

Bijzonder strikte controle van de patiënt is met name geïndiceerd na voorafgaande radiotherapie (vooral van het bekken), bij een verminderde functie van het hematopoëtische systeem (bijv. na voorafgaande radio- of chemotherapie), een verslechterde algemene gezondheidstoestand alsook gevorderde leeftijd en bij zeer jonge kinderen.

Vanwege het risico op ernstige of zelfs dodelijke toxische reacties moeten patiënten door de behandelend arts uitvoerig worden geïnformeerd over de risico's (waaronder vroegtijdige tekenen en symptomen van toxiciteit) en de aanbevolen veiligheidsmaatregelen. Patiënten dienen erop te worden gewezen dat ze onmiddellijk contact met hun arts moeten opnemen indien symptomen van overdosering optreden en dat de symptomen van overdosering moeten worden gecontroleerd (o.a. door regelmatige laboratoriumonderzoeken).

Doseringen hoger dan 20 mg/week kunnen in verband worden gebracht met een significante toename van de toxiciteit, vooral beenmergdepressie.

Vanwege de vertraagde excretie van methotrexaat bij patiënten met een nierinsufficiëntie is bijzondere voorzichtigheid geboden bij deze patiënten en mogen ze alleen worden behandeld met lage doses methotrexaat (zie rubriek 4.2).

Methotrexaat moet, als het middel al wordt gebruikt, met grote voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een significante leveraandoening, vooral als deze alcohol-gerelateerd is/was (zie rubriek 4.2. en 4.3.).

Vruchtbaarheid en voortplanting


Vruchtbaarheid

Er is gemeld dat methotrexaat bij de mens tijdens en gedurende korte tijd na de stopzetting van de behandeling verminderde vruchtbaarheid, oligospermie, menstruele disfunctie en amenorroe veroorzaakt met invloed op de spermatogenese en oögenese tijdens de periode van toediening – effecten die reversibel lijken te zijn na stopzetting van de behandeling.

Teratogeniciteit – Risico voor de voortplanting

Methotrexaat veroorzaakt bij de mens embryotoxiciteit, spontane abortus en foetale defecten. Om die reden moeten de mogelijke effecten op de voortplanting, miskraam en aangeboren afwijkingen worden besproken met vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.6).

In niet-oncologische indicaties moet, voordat methotrexaat wordt gebruikt, worden bevestigd dat de patiënt niet zwanger is. Als vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden behandeld, moeten zij tijdens de behandeling en gedurende ten minste zes maanden daarna effectieve anticonceptie gebruiken.

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078 Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 6 van 21

Voor anticonceptieadvies voor mannen zie rubriek 4.6.

Aanbevolen onderzoeken en veiligheidsmaatregelen

Voorafgaand aan de behandeling of bij hervatting van de behandeling na een herstelperiode

Compleet bloedonderzoek met differentiële telling van bloedcellen en bloedplaatjes, bepaling van leverenzymen, bilirubine, serumalbumine, thoraxfoto en nierfunctietests. Indien klinisch geïndiceerd, moeten tuberculose en hepatitis B en C worden uitgesloten.

Tijdens de behandeling


De onderstaande onderzoeken moeten gedurende de eerste twee weken wekelijks worden uitgevoerd, vervolgens gedurende een maand elke twee weken; daarna, afhankelijk van het leukocytenaantal en de stabiliteit van de patiënt, gedurende zes maanden ten minste éénmaal per maand en daarna ten minste éénmaal per drie maanden.

Als de dosis wordt verhoogd, dient een hogere controlefrequentie te worden overwogen. Met name oudere patiënten moeten met korte tussenpozen worden onderzocht op vroege verschijnselen van toxiciteit (zie rubriek 4.2).

- Onderzoek van de mondholte en keel op *slijmvliesveranderingen*.
- *Compleet bloedbeeld* met differentiële telling van bloedcellen en bloedplaatjes. Door methotrexaat geïnduceerde hematopoëtische suppressie kan abrupt optreden, bij ogenschijnlijk veilige doses. In geval van een ernstige daling van het aantal leukocyten of bloedplaatjes moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en passende ondersteunende therapie worden ingesteld. Patiënten moeten worden aangemoedigd om alle tekenen en symptomen die op infectie wijzen bij hun arts te melden. Bij patiënten die gelijktijdig hematotoxische geneesmiddelen gebruiken (bijv. leflunomide), moet het bloedbeeld en het aantal trombocyten nauwkeurig worden gecontroleerd.
- *Leverfunctietests*
De behandeling mag niet worden gestart of moet worden stopgezet als er sprake is van aanhoudende of significante afwijkingen in leverfunctietesten, andere niet-invasieve onderzoeken van leverfibrose of leverbiopsieën.

Bij patiënten zijn tijdelijke toenames van transaminasen tot twee of drie keer de bovengrens van normaal gemeld met een frequentie van 13-20%. Aanhoudende stijging van het gehalte leverenzymen en/of afname in serumalbumine kan duiden op ernstige hepatotoxiciteit. In het geval van een aanhoudende toename van leverenzymen moet overwogen worden de dosis te verlagen of de behandeling stop te zetten.

Histologische veranderingen, fibrose en in zeldzamere gevallen levercirrose worden mogelijk niet voorafgegaan door afwijkende leverfunctietesten. Er zijn gevallen van cirrose waarbij de transaminasen normaal zijn. Daarom dienen niet-invasieve diagnostische methoden voor het controleren van de toestand van de lever te worden overwogen naast leverfunctietesten. Leverbiopsie dient op individuele basis overwogen te worden, waarbij rekening gehouden wordt met de comorbiditeiten en medische voorgeschiedenis van de patiënt en de risico's van biopsie. Risicofactoren voor hepatotoxiciteit zijn onder meer overmatige eerdere alcoholconsumptie, aanhoudende verhoging van leverenzymen, voorgeschiedenis van leverziekte, familiale voorgeschiedenis van erfelijke leverstoornissen, diabetes mellitus, obesitas en eerder contact met hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën en langdurige behandeling met methotrexaat.

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 7 van 21

Tijdens behandeling met methotrexaat mogen er geen bijkomende hepatotoxische geneesmiddelen gegeven worden, tenzij duidelijk noodzakelijk. Alcoholconsumptie dient vermeden te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.5). De leverenzymen moeten nauwlettender gecontroleerd worden bij patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken.

Men dient extra voorzichtig te zijn bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus, aangezien er tijdens behandeling met methotrexaat in geïsoleerde gevallen levercirrose zonder verhoging van transaminasen optrad.

- Nierfunctie dient te worden gecontroleerd door middel van nierfunctietests en urineonderzoek. Indien de serumcreatininespiegels verhoogd zijn, dient de dosis te worden verlaagd. Indien creatinineklaring minder dan 30 ml/min is, mag de behandeling met methotrexaat niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.2 en 4.3)

De behandeling met matig hoge en hoge doses methotrexaat mag niet worden gestart bij pH-waarden in de urine lager dan 7,0. Alkalisering van de urine moet ten minste gedurende de eerste 24 uur nadat de toediening van methotrexaat is gestart worden onderzocht door herhaalde controle van de pH (waarde hoger dan of gelijk aan 6,8).

- Onderzoek van de luchtwegen - patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen van een longaandoening en indien nodig moeten longfunctietests worden uitgevoerd. Longgerelateerde symptomen (met name een droge, niet-productieve hoest) of niet-specifieke pneumonitis die tijdens de behandeling met methotrexaat optreedt, kan een teken van potentieel gevaarlijke schade zijn en stopzetting van de behandeling en zorgvuldige controle vereisen. Hoewel de klinische presentatie variabel is, hebben patiënten met door methotrexaat geïnduceerde longaandoeningen doorgaans last van koorts, hoest, dyspneu of hypoxemie. Er moet een thoraxfoto worden genomen om een infectie te kunnen uitsluiten. Er kan acute of chronische interstitiële pneumonie optreden, vaak gepaard gaande met eosinofilie in het bloed, waarbij melding is gemaakt van sterfgevallen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico op pneumonie en moeten worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts wanneer zij een hardnekkige hoest of hardnekkige dyspneu ontwikkelen.


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.

Het gebruik van methotrexaat moet worden stopgezet bij patiënten met longklachten en er moet onmiddellijk een onderzoek (inclusief thoraxfoto's) worden uitgevoerd om een infectie of tumoren uit te sluiten. Bij verdenking op een door methotrexaat geïnduceerde longaandoening moet behandeling met corticosteroiden worden ingesteld en mag de behandeling met methotrexaat niet worden hervat.

Pulmonale symptomen vereisen een snelle diagnose en stopzetting van de behandeling met methotrexaat. Door methotrexaat geïnduceerde longaandoeningen, zoals pneumonitis, kunnen acuut en op elk moment tijdens de behandeling optreden, zijn niet altijd volledig reversibel en zijn reeds bij alle doseringen waargenomen (inclusief de lage dosering van 7,5 mg/week).

Tijdens de behandeling met methotrexaat kunnen zich opportunistische infecties voordoen, waaronder door *Pneumocystis jiroveci* veroorzaakte pneumonie, die een dodelijke afloop kan hebben. Bij een patiënt die longklachten ontwikkelt, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van door *Pneumocystis jiroveci* veroorzaakte pneumonie.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde longfunctie.

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten	RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten	RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2505 Pag. 8 van 21

Speciale voorzichtigheid is ook geboden bij aanwezigheid van inactieve, chronische infecties (bijv. herpes zoster, tuberculose, hepatitis B of C) aangezien activering van deze infecties kan optreden.

- Nierinsufficiëntie en patiënten die het risico lopen op nierinsufficiëntie

Aangezien methotrexaat hoofdzakelijk via de nieren wordt geëlimineerd, zijn bij een nierinsufficiëntie verhoogde concentraties te verwachten, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen.

In gevallen van een mogelijk nierinsufficiëntie (bijv. bij oudere patiënten) is controle met kortere tussenpozen vereist. Dit geldt met name bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die invloed hebben op de eliminatie van methotrexaat of die nierschade veroorzaken (bijv. NSAID's) of die mogelijk kunnen leiden tot hematopoëtische stoornissen (zie rubriek 4.5).

Indien sprake is van risicofactoren zoals een verstoorde nierfunctie, waaronder een lichte nierinsufficiëntie, wordt toediening in combinatie met NSAID's niet aanbevolen. Dehydratie kan eveneens de toxiciteit van methotrexaat versterken. (Zie controle van de nierfunctie.)

Immuunsysteem

Vanwege het effect van methotrexaat op het immuunsysteem, kan methotrexaat de respons op vaccinaties verminderen en de uitslag van immunologische tests beïnvloeden. Er mag geen gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins worden toegediend.

Maligne lymfomen

Er kunnen maligne lymfomen ontstaan bij patiënten onder behandeling met een lage dosis methotrexaat; in dat geval moet behandeling worden stopgezet. Als de lymfomen geen spontane regressie vertonen, moet een cytotoxische behandeling worden ingesteld.

Pleurale effusie of ascites

Pleura-effusie en ascites moeten voorafgaand aan de start van de behandeling met methotrexaat worden gedraineerd (zie rubriek 4.2).

Omstandigheden die dehydratie veroorzaken, zoals braken, diarree of stomatitis


Omstandigheden die dehydratie veroorzaken, zoals braken, diarree of stomatitis, kunnen de toxiciteit verhogen als gevolg van verhoogde spiegels van de werkzame stof. In dit geval moet de behandeling met methotrexaat worden gestaakt totdat de symptomen verdwenen zijn.

Het is belangrijk binnen 48 uur na aanvang van de behandeling vast te stellen of er sprake is van verhoogde spiegels van de werkzame stof, anders kan irreversibele toxiciteit van methotrexaat optreden.

Diarree en stomatitis ulcerosa kunnen tekenen van toxische effecten zijn en vereisen stopzetting van de behandeling, anders kunnen hemorragische enteritis en overlijden door darmperforatie optreden. Na het optreden van bloedbraken, zwartgekleurde ontlasting of bloed in de ontlasting moet de behandeling worden stopgezet.

Foliumzuursuppletie

Indien acute toxiciteit van methotrexaat optreedt, dienen patiënten mogelijk te worden behandeld met folinezuur. Bij patiënten met reumatoïde artritis of psoriasis kan suppletie met foliumzuur of folinezuur de toxiciteit verminderen van methotrexaat, zoals gastro-intestinale symptomen, stomatitis, alopecia en verhoogde leverenzymwaarden.

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 9 van 21

Aanbevolen wordt de concentratie vitamine B12 te controleren voordat de suppletie met foliumzuur wordt gestart, vooral bij volwassenen ouder dan 50 jaar, aangezien de inname van foliumzuur een vitamine B12-deficiëntie kan maskeren.

Vitamineproducten

Vitaminepreparaten of andere producten die foliumzuur, folinezuur of derivaten ervan bevatten, kunnen de effectiviteit van methotrexaat verlagen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

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 voldoende bescherming tegen de zon gebruiken om zichzelf tegen fel zonlicht te beschermen.

Radiodermatitis en zonnebrand kunnen tijdens de behandeling met methotrexaat terugkeren (*recall*-reacties). Psoriasisische laesies kunnen verergeren door uv-straling en gelijktijdige toediening van methotrexaat.

Huidtoxiciteit

Ernstige, soms fatale, dermatologische reacties, waaronder toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell) of het Stevens-Johnson-syndroom zijn gemeld na enkelvoudige of meervoudige doses methotrexaat.

Encefalopathie/leuko-encefalopathie

Aangezien zich gevallen van encefalopathie/leuko-encefalopathie hebben voorgedaan bij kankerpatiënten die met methotrexaat werden behandeld, kunnen deze ook niet worden uitgesloten bij patiënten met niet-kankergerelateerde indicaties.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Er zijn gevallen gemeld van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij patiënten die methotrexaat toegediend kregen, meestal in combinatie met andere immunosuppressiva. PML kan fataal zijn en moet worden overwogen bij de differentiaaldiagnose bij patiënten met een immunosuppressie met nieuwe neurologische symptomen of verergering van bestaande symptomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pharmacodynamische interacties


Hepatotoxische middelen

Vanwege zijn mogelijke toxische effecten op de lever, dienen geen additioneel hepatotoxische geneesmiddelen te worden gebruikt tijdens de behandeling met methotrexaat. Indien gelijktijdige toediening niet voorkomen kan worden, dienen patiënten zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen die wijzen op levertoxiciteit inclusief het bepalen van leverenzymen. Inname van alcohol moet vermeden of geminimaliseerd worden (zie rubriek 4.4).

Mogelijk hepatotoxische middelen zijn bijvoorbeeld retinoïden (bijv. acitretine, etrenitaat), azathioprine, sulfasalazine en leflunomide.

Hematotoxische middelen

Hematotoxische geneesmiddelen mogen niet tijdens de behandeling met methotrexaat gebruikt worden. Wanneer gelijktijdige toediening niet vermeden kan worden, dienen patiënten zorgvuldig

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 10 van 21

gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van hematotoxiciteit waaronder zorgvuldige monitoring van bloedbeeld en bloedplaatjes (zie rubriek 4.4.).

Toediening van aanvullende hematotoxische geneesmiddelen verhoogt de kans op ernstige hematotoxische bijwerkingen van methotrexaat. Gelijktijdige toediening van metamizol en methotrexaat kan de hematotoxische effecten van methotrexaat verergeren, vooral bij ouderen. Daarom moet gelijktijdige toediening worden vermeden.

In geval van (voorgaande) behandeling met geneesmiddelen die nadelige effecten op het beenmerg kunnen hebben (bijv. sulfonamiden, trimethoprim-sulfamethoxazol, chlooramfenicol, pyrimethamine), moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van stoornissen bij de bloedaanmaak. Er is gemeld dat bij gelijktijdige behandeling met folaatantagonisten zoals trimethoprim/sulfamethoxazol in zeldzame gevallen een acute megaloblastaire pancytopenie kan veroorzaken.

Geneesmiddelen die invloed hebben op folaatspiegels en foliumzuur bevattende vitamine preparaten
De gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die een folaattekort veroorzaken (bijv. sulfonamiden, trimethoprim-sulfamethoxazol), kan leiden tot een verhoogde toxiciteit van methotrexaat. Bijzondere voorzichtigheid is dus vereist bij patiënten met een bestaand foliumzuurtekort.

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

Hoewel de combinatie van methotrexaat en sulfasalazine de werkzaamheid van methotrexaat kan verhogen en daardoor meer bijwerkingen kan veroorzaken aangezien sulfasalazine de foliumzuursynthese remt, zijn dergelijke bijwerkingen slecht in zeldzame individuele gevallen waargenomen in verschillende onderzoeken.

Vitaminepreparaten of andere producten die foliumzuur, folinezuur of derivaten daarvan bevatten, kunnen de werkzaamheid van methotrexaat verminderen (zie rubriek 4.4).

Olaparib

Er is een verhoogd risico op beenmergdepressie als gevolg van de cytotoxische effecten.

Ciclosporine

Ciclosporine kan de werkzaamheid en toxiciteit van methotrexaat versterken. Bij gecombineerd gebruik bestaat het gevaar op overmatige immuunsuppressie met risico op lymfoproliferatie.


Farmacokinetische interacties

Interacties die leiden tot mogelijke verhoging van methotrexaat niveaus

Regelmatige controle van patiënten is nodig, vooral wanneer hoge doseringen methotrexaat gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die de eiwitbinding en eliminatie van methotrexaat verminderen of die nierschade veroorzaken. Wanneer gelijktijdig gebruik niet vermeden kan worden, moet een aanpassing van de dosering van methotrexaat worden overwogen. Het monitoren van methotrexaat-serumspiegels kan nuttig zijn.

Probenecide vermindert de tubulaire secretie van methotrexaat; derhalve dient gelijktijdige toediening van methotrexaat en dit geneesmiddel nauwlettend gemonitord worden.

Probenecide, zwakke organische zuren zoals pyrazolen (fenylbutazon) kunnen de eliminatie van methotrexaat verminderen en leiden tot hogere serumconcentraties waarvan aangenomen kan worden dat dit leidt tot hogere hematologische toxiciteit.

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 11 van 21

Methotrexaat is gebonden aan plasma-eiwitten en bepaalde geneesmiddelen (zoals salicylaten, orale hypoglycemia, thiazide diuretica, sulfonamiden, fenytoïne, barbituraten, kalmerende middelen, orale contraceptiva, amidopyrine derivaten, doxorubicine, p-aminobenoëzuur, sommige antibiotica zoals penicilline, tetracyclines, chlooramfenicol) verdringen methotrexaat van de plasma-eiwitten. Dit kan leiden tot een toegenomen toxiciteit wanneer deze gelijktijdig gebruikt worden.

Er moet rekening worden gehouden met verhoogde toxiciteit als een een lage dosis methotrexaat wordt gecombineerd met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen of salicylaten. NSAIDs kunnen nierschade veroorzaken.

Gelijktijdige toediening van protonpompremmers als omeprazol of pantoprazol kan leiden tot interacties. Gelijktijdige toediening van methotrexaat en omeprazol heeft geleid tot vertraagde eliminatie van methotrexaat via de nieren. In één geval waarbij methotrexaat werd gecombineerd met pantoprazol, werd de renale eliminatie van de metaboliet 7-hydroxymethotrexaat geremd en traden myalgie en rillingen op.

Penicillinen, glycopeptiden, sulfonamiden, ciprofloxacine en cefalotine kunnen in afzonderlijke gevallen de renale klaring van methotrexaat verlagen, waardoor een stijging van de serumconcentratie van methotrexaat kan optreden in combinatie met hematologische en gastro-intestinale toxiciteit.

Het gebruik van procarbazine tijdens een behandeling met hoge doses methotrexaat verhoogt het risico op een nierinsufficiëntie. In combinatie met andere cytostatica moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van vertraagde klaring van methotrexaat.

Interacties die de methotrexaatpiegels kunnen verlagen

Gelijktijdig gebruik van enzyminducerende anticonvulsiva (carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital), kan leiden tot een verlaagde methotrexaatblootstelling en kan het therapeutisch effect verminderen. Indien gelijktijdig gebruikt, moet een dosisaanpassing van methotrexaat overwogen worden. Het controleren van methotrexaatpiegels kan nuttig zijn.

Colestyramine kan de niet-renale uitscheiding van methotrexaat verhogen door de enterohepatische circulatie te onderbreken. Indien colestyramine gebruik niet vermeden kan worden, dien de inname van de doses van colestyramine en methotrexaat zo ver mogelijk uit elkaar te liggen.

Orale antibiotica zoals tetracyclines, chlooramfenicol en niet-absorbeerbare breed spectrum antibiotica kan de enterohepatische circulatie verstoren door de darmflora te remmen of het bacteriële metabolisme te onderdrukken. .


Methotrexateffecten op andere geneesmiddelen

Methotrexaat leidt tot verhoogde plasmaspiegels van mercaptopurine. Daardoor kan de combinatie van deze geneesmiddelen een dosisaanpassing vereisen.

Men moet opletten voor farmacokinetische interacties tussen methotrexaat en 5-fluorouracil (verhoogde t_{1/2} van 5-fluorouracil). Indien gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de patiënt gecontroleerd te worden op 5-fluorouracil toxiciteit en indien nodig moet de dosering aangepast worden.

Theofylline en cafeïne

Overmatig gebruik van cafeïne- of theofylline-bevattende dranken (koffie, cafeïne bevattende frisdranken, zwarte thee) moet vermeden worden tijdens de behandeling met methotrexaat, aangezien

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 12 van 21

de werkzaamheid van methotrexaat kan afnemen als gevolg van een mogelijke interactie tussen methotrexaat en de methylxanthinen op adenosine receptoren.

Methotrexaat kan de klaring van theofylline verminderen. Om die reden moeten bij gelijktijdige behandeling met methotrexaat de theofyllineconcentraties worden gecontroleerd.

Infectierisico en vaccinaties

Vaccinatie met levend vaccin bij patiënten die een chemotherapie behandeling ondergaan kan resulteren in ernstige en fatale infecties (zie rubriek 4.3).

Met het oog op de mogelijke effecten op het immuunsysteem kan methotrexaat leiden tot verkeerde uitslagen van vaccinaties en laboratoriumtests (immunologische technieken om de immunoreactie te beoordelen). Gedurende de behandeling met methotrexaat moet gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins worden vermeden (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Voorafgaand aan de start van orthopedische ingrepen met een hoog risico op infectie moet voorzichtigheid worden betracht bij de combinatietherapie met methotrexaat en immunomodulerende geneesmiddelen.

Radiotherapie

Radiotherapie gedurende het gebruik van methotrexaat kan het risico op necrose van de weke delen of van het bot verhogen.

Methotrexaat-specifieke interactie met acetylsalicylzuur gebruikt in een analgetische, antipyretische of ontstekingsremmende dosering:

Een verhoogde toxiciteit, betreft vooral de hematologische toxiciteit van methotrexaat (vermindering van de renale klaring door acetylsalicylzuur).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij 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.

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 13 van 21

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 (bijv. craniofaciaal, cardiovasculair, van het centrale zenuwstelsel en van de ledematen) veroorzaakt.

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

- Spontane abortussen zijn gemeld bij 42,5% van de zwangere vrouwen die werden blootgesteld aan behandeling met lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week), tegenover een gerapporteerd percentage van 22,5% bij op ziekte gematchte patiënten die werden behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.
- Ernstige aangeboren afwijkingen traden op bij 6,6% van de levendgeborenen bij vrouwen die werden blootgesteld aan behandeling met lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week) tijdens de zwangerschap, tegenover ongeveer 4% van de levendgeborenen bij op ziekte gematchte patiënten die werden behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.
Over blootstelling aan methotrexaat tijdens de zwangerschap in hogere doses dan 30 mg/week zijn onvoldoende gegevens beschikbaar, maar naar verwachting zal er sprake zijn van hogere percentages van spontane abortussen en aangeboren afwijkingen, vooral in doses die vaak in oncologische indicaties worden gebruikt.

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


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

Borstvoeding

Aangezien methotrexaat in de moedermelk overgaat en toxiciteit bij zuigelingen kan veroorzaken, is de behandeling gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Daarom moet de borstvoeding vóór de behandeling 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. In oncologische indicaties wordt vrouwen die zwanger willen worden genetische consultatie geadviseerd, indien mogelijk voordat de behandeling wordt gestart. Mannen zouden advies moeten inwinnen over de mogelijkheid om sperma op te slaan voordat de behandeling wordt gestart. Methotrexaat kan namelijk in hogere doses genotoxisch zijn (zie rubriek 4.4).

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 14 van 21

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

Tijdens de behandeling met methotrexaat kunnen symptomen van het centrale zenuwstelsel optreden, zoals vermoeidheid en duizeligheid, die een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Over het algemeen zijn de frequentie en ernst van bijwerkingen afhankelijk van de grootte van de dosis, de doseringsfrequentie, de toedieningsmethode en de duur van de blootstelling.

Bij de antineoplastische behandeling zijn myelosuppressie en mucositis de belangrijkste dosisbeperkende toxische effecten van methotrexaat. De ernst van deze reacties hangt af van de dosis, de wijze van gebruik en de duur van de behandeling met methotrexaat. Mucositis treedt doorgaans ongeveer 3 tot 7 dagen na toediening van methotrexaat op, leukopenie en trombocytopenie volgen enkele dagen later. Bij patiënten van wie de eliminatiemechanismen niet zijn aangetast zijn myelosuppressie en mucositis doorgaans reversibel binnen 14 tot 28 dagen.

De ernstigste bijwerkingen van methotrexaat omvatten beenmergsuppressie, pulmonale toxiciteit, hepatotoxiciteit, renale toxiciteit, neurotoxiciteit, trombo-embolische voorvallen, anafylactische shock en het Stevens-Johnson-syndroom.


De meest waargenomen (zeer vaak) bijwerkingen van methotrexaat zijn gastro- intestinale stoornissen (bijv. stomatitis, dyspepsie, buikpijn, misselijkheid, verlies van eetlust) en afwijkende uitslagen van leverfunctietesten (bijv. verhoogde waarden van alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), bilirubine, alkalische fosfatase). Andere vaak optredende bijwerkingen (vaak) zijn leukopenie, anemie, trombocytopenie, hoofdpijn, vermoeidheid, sufheid, pneumonie, interstitiële alveolitis/pneumonitis vaak gepaard gaande met eosinofilie, orale ulcera, diarree, exantheem, erytheem en pruritus.

De incidentie en ernst van bijwerkingen zijn afhankelijk van het doseringsniveau en de frequentie van toediening van methotrexaat. Aangezien zelfs bij lage doses ernstige bijwerkingen kunnen optreden, is het echter van groot belang dat de behandelend arts patiënten nauwlettend controleert (zie rubriek 4.4).


Tabel met lijst van bijwerkingen.

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt ingedeeld: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).


	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Infecties	Opportunistische infecties	Herpes zoster Sepsis Reactivatie van inactieve chronische infecties	<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia	Fatale sepsis
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Lymfoom ¹			Tumorlysis syndroom

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 15 van 21

Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	Macrocytose	Leukopenie Trombocytopenie Anemie	Beenmergdepressie Pancytopenie Agranulo-cytose Hematopoëtische stoornissen	Megaloblastische anemie	Hypogammaglobulinemie, Aplastische anemie, Lymfoproliferatieve stoornissen Neutropenie Lymfadenopathie	Eosinofilie
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische type reactie, Allergische reacties, Anafylactische shock		Immuno-suppressie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Diabetes mellitus			
Psychische stoornissen			Depressie Verwardheid	Stemingswisselingen	Insomnie	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid Vermoeidheid Suftheid	Convulsies Vertigo	Hemiparese Parese	Cerebraal oedeem, Acute aseptische meningitis met meningisme (verlamming, braken) Irritatie Afasie Lethargie Voorbijgaande subtiele cognitieve stoornis, Dysartrie Ongewone craniale sensaties Pijn, musculaire asthenie Paresthesie/hypoesthesie Verandering van de smaakzin (metalige smaak),	Encefalopathie/ Leuco-encefalopathie. Verhoogde druk van de cerebrospinale vloeistof, Arachnoiditis, Ataxie, Dementie.
Oogaandoeningen				Ernstige visusstoornissen	Conjunctivitis Verslechterd zicht Retinopathie	
Hartaandoeningen				Pericard effusie Pericarditis, Pericard tamponnade		
Vasculaire aandoeningen			Neusbloedingen	Hypotensie Tromboembolisme	Vasculitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Interstitiële alveolitis/pneumonitis (mogelijk fataal)	Interstitiële fibrose	Verlamming van de luchtwegen Dyspneu Faryngitis ² Bronchiale astma	Chronische interstitiële obstructieve longziekte, Pleuritis Droge hoest Pleurale effusie	Alveolitis Pulmonaire alveolaire hemorrhagie ³ Pijn op de borst. Hypoxie.

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten	RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten	RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2505 Pag. 16 van 21

Maagdarmstelselaandoeningen ⁴	Stomatitis Anorexie Misselijkheid Braken Dyspepsie Abdominale pijn	Orale ulcera Diarree Niet-infectueuze peritonitis, glossitis	Gastro-intestinale ulceraties en bloedingen	Pancreatitis Gingivitis Enteritis Melena	Toxisch megacolon Hematemesis	
Lever- en galaandoeningen	Verhoogd alkalische fosfatase en bilirubine Verhoogde transaminase concentraties (ALAT, ASAT)		Cirrose, Fibrose vervetting van de lever. Verlaging van serum albumine	Hepato-toxiciteit Acute hepatitis	Reactivatie van chronische hepatitis Leverfalen	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erythematuze huiduitslag Exantheem Pruritus Alopecia	Allergische vasculitis Herpetiforme huidrupties, Stevens-Johnson-syndroom, Toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell). Verhoogd aantal reumanoduli, Toegenomen huidpigmentatie, Verstoorde wond-genezing Fotosensitiviteit	Verhoogd aantal pigmentveranderingen van de nagels, Acne Petechieën Depigmentatie Urticaria Erythema multiforme Pijnlijke beschadigingen van psoriasis laesies. Huidzweren Onycholyse	Acute paronychie Telangiëctasie Furunculose Ecchymose Hidradenitis	Huid-schilfering / Ex-foliatieve dermatitis Over-gevoelighedsyndroom
Skeletspiers- en bindweefsel-aandoeningen			Osteoporose Artralgie Myalgie	Stressfractuur		Osteonecrose van de kaak (ten gevolge van lymfoproliferatieve aandoeningen)
Nier- en urineweg-aandoeningen			Verstoorde mictie, Ontsteking en zweren van de urine blaas (mogelijk met hematurie) Renale insufficiëntie Nefropathie	Oligurie Anurie Elektrolyten stoornissen	Dysurie Azotemie Cystitis Hematurie Proteinurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Ontsteking en ulceratie van de vagina.	Impotentie Menstruatiestoornis	Verminderd libido, Vorming van defecte oöcyten of spermacellen	

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 17 van 21

					Voorbijgaande oligospermie, Onvruchtbaarheid Vaginale afscheiding Vaginale bloedingen Gynecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Rillingen		Koorts, plotselinge dood	Asthenie Oedeem
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties						Verhoogd risico op toxische reacties (necrose van weke delen, osteo-necrose) tijdens radiotherapie psoriasis lesies kunnen verergeren bij gelijktijdige uv-therapie.

¹ Kan reversibel zijn (zie rubriek 4.4).

² Zie rubriek 4.4.

³ Is gemeld bij gebruik van methotrexaat voor reumatologische en daarmee samenhangende indicaties

⁴ Ernstige gastro-intestinale bijwerkingen vereisen vaak een dosisreductie. Ulceratieve stomatitis en diarree vereisen het stoppen van de methotrexaattherapie vanwege het risico op ulceratieve enteritis en fatale intestinale perforaties.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering


Symptomen

Toxiciteit van methotrexaat is voornamelijk van invloed op het hematopoëtische systeem en het maag-darmstelsel.

Symptomen zijn onder andere leukocytopenie, trombocytopenie, anemie, pancytopenie, neutropenie, beenmergsuppressie, mucositis, stomatitis, orale ulceratie, misselijkheid, braken, gastro-intestinale ulceratie en gastro-intestinale bloedingen. Sommige patiënten lieten geen symptomen van overdosering zien.

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

Er zijn gevallen van overdosering gemeld, waarvan sommige met dodelijke afloop, als gevolg van een onjuiste inname van orale methotrexaat per dag in plaats van per week. In deze gevallen zijn de meest voorkomende symptomen hematologische en gastro-intestinale reacties.

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 18 van 21

Behandeling

Calciumfolinaat is het specifieke antidotum voor het neutraliseren van de toxische bijwerkingen van methotrexaat. In geval van onbedoelde 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. Observatie van de serummethotrexaatconcentraties is relevant voor het bepalen van de juiste dosis calciumfolinaat en de duur van de therapie.

In geval van zeer hoge overdosering kan hydratatie en alkalisering van de urine noodzakelijk zijn om precipitatie van methotrexaat en/of metabolieten ervan in de niertubuli te voorkomen. Van hemodialyse noch van peritoneale dialyse is aangetoond dat het de eliminatie van methotrexaat verbetert. Effectieve klaring van methotrexaat is gerapporteerd met acute intermitterende hemodialyse met behulp van een *high-flux*-dialysator.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Methotrexaat (4-amino-10-methylfoliumzuur) is een foliumzuur antagonist die de reductie van foliumzuur remt en dat leidt tot een verminderde cellulaire proliferatie. Methotrexaat dringt de cel binnen via een actief transportmechanisme van gereduceerde folaten. Doordat het folypolyglutamaat-synthetase-enzym zorgt voor polyglutamylering van methotrexaat, ontstaat een verlenging van de duur van het cytotoxisch effect van het werkzame bestanddeel in cel. Methotrexaat is een fase-specifieke substantie waarvan de belangrijkste actie wordt toegedicht aan de S-fase van de celmitose. In het algemeen is het het meest effectief op actief prolifererende weefsels, zoals maligne cellen, beenmerg, foetale cellen, huidepitheel, orale en intestinale mucosa en tevens urineblaascellen. Aangezien de proliferatie van maligne cellen sneller is dan de meeste normale cellen, kan methotrexaat de proliferatie van maligne cellen vertragen zonder irreversibele schade te veroorzaken aan normaal weefsel.

Calciumfolinaat is een foliumzuur dat wordt gebruikt om normale cellen te beschermen tegen toxische effecten van methotrexaat. Calciumfolinaat dringt de cel binnen met behulp van een specifiek transportmechanisme, wordt in de cel omgezet naar actieve folaten en draait de remming van de synthese van de precursors van DNA en RNA terug.


5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Het effect van oraal toegediend methotrexaat is afhankelijk van de hoogte van de dosering. Piekconcentraties in het serum worden bereikt binnen 1-2 uur. In het algemeen wordt een dosis van 30 mg/m² of minder snel en volledig geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid van oraal toegediend methotrexaat is hoog (80-100%) bij doseringen van 30 mg/m² of minder. Bij doseringen boven 30 mg/m² wordt de absorptie niet-lineair en is de absorptie bij doseringen boven 80 mg/m² niet volledig.

Distributie

Ongeveer 50% van de methotrexaatdosis wordt gebonden aan serumproteïnen. Bij de verdeling in de lichaamsweefsels accumuleert het vooral in de lever, de nieren en de milt in de vorm van polyglutamaten, die gedurende weken of maanden kunnen behouden blijven. Bij toediening van lage doseringen wordt methotrexaat in minimale hoeveelheden uitgescheiden in het cerebrospinaal vocht.

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 19 van 21

Biotransformatie

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

Eliminatie

De excretie vindt hoofdzakelijk plaats in onveranderde vorm, met name via 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.

De gemiddelde terminale halfwaardetijd bedraagt 6-7 uur en vertoont aanzienlijke variaties (3-17 uur). Bij patiënten met een derde compartiment (pleura-effusie, ascites) kan het halfwaardetijd tot 4-maal langer zijn dan de normale duur.

Speciale patiëntgroepen

In geval van renale insufficiëntie is de eliminatie significant vertraagd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit onderzoeken naar chronische toxiciteit bij muizen, ratten en honden kwamen toxische effecten naar voren in de vorm van gastro-intestinale lesies, myelosuppressie en hepatotoxiciteit.

Uit dierstudies blijkt dat methotrexaat de vruchtbaarheid verminderd en dat het embryo- en foetotoxisch is. Er zijn bij vier diersoorten (ratten, muizen, konijnen en katten) teratogene effecten waargenomen. Bij resusapen zijn geen misvormingen opgetreden.

Methotrexaat is *in vivo* en *in vitro* mutageen. Er is bewijs dat methotrexaat chromosomale afwijkingen veroorzaakt in dierlijke cellen en in humane beenmergcellen, maar de klinische significantie van deze bevindingen is nog niet vastgesteld.

Carcinogeniciteitsstudies in knaagdieren wijzen niet op een verhoogde incidentie van tumoren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen


Microkristallijne cellulose (graad 101)
Maïszetmeel
Voorverstijfseld zetmeel
Microkristallijne cellulose (graad 102)
Watervrij colloïdaal silica
Magnesiumstearaat
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078	
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 20 van 21

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Methotrexaat Eugia tabletten zijn verpakt in witte ondoorzichtige PVC/Aluminium folie blisterverpakkingen en witte ondoorzichtige PVC/PVdC-Aluminium folie blisterverpakkingen.

Blisterverpakkingsgroottes: 10, 12, 20, 24, 25, 30 en 100 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De juiste procedures voor de veilige hantering van cytotoxica moeten worden toegepast. Iedereen die methotrexaat hanteert moet voor en na het toedienen van een dosering de handen wassen. Voor het hanteren van methotrexaattabletten moeten wegwerphandschoenen worden gebruikt. Zwangere vrouwen, vrouwen die zwanger willen worden of borstvoeding geven moeten het aanraken van methotrexaattabletten indien mogelijk vermijden.

Contact met huid of slijmvlies moet vermeden worden. Indien methotrexaat met de huid of slijmvlies in contact komt, moet het direct afgewassen worden en grondig met water en zeep gewassen worden.

Ouders, verzorgers en patiënten moet aangeraden worden methotrexaat buiten het bereik van kinderen te houden, bij voorkeur in een afgesloten kast.

Onbedoelde inname door kinderen kan dodelijk zijn.

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


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

Eugia Pharma (Malta) Limited,
Vault 14, Level 2,
Valletta Waterfront,
Floriana, FRN 1914
Malta

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

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten: RVG 131078
Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten: RVG 131079

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

Methotrexaat Eugia 2,5 mg, tabletten RVG 131078 Methotrexaat Eugia 10 mg, tabletten RVG 131079	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2505 Pag. 21 van 21

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 mei 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST