

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jylamvo 2 mg/ml drank

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 2 mg methotrexaat.

### Hulpstoffen met bekend effect

Eén ml oplossing bevat 2 mg methylhydroxybenzooat (als het natriumzout) en 0,2 mg ethylhydroxybenzooat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Heldere, gele oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Jylamvo wordt gebruikt bij de volgende indicaties:

#### Bij reumatologische en dermatologische aandoeningen

- Actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten.
- Polyartritisvormen van actieve, ernstige juveniele idiopathische artritis (JIA) bij adolescenten en kinderen in de leeftijd vanaf 3 jaar wanneer de respons op niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) onvoldoende is.
- Ernstige therapieresistente invaliderende psoriasis die onvoldoende reageert op andere vormen van behandeling, zoals fotherapie, psoraleen gecombineerd met ultraviolet-A-licht (PUVA) en retinoïden, en ernstige arthritis psoriatica bij volwassen patiënten.

#### Bij oncologie

- Onderhoudsbehandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd vanaf 3 jaar.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Methotrexaat mag alleen worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de diverse eigenschappen en het werkingsmechanisme van het geneesmiddel.

#### Dosering

##### Reumatologische en dermatologische aandoeningen

#### **Belangrijke waarschuwing over de dosering van Jylamvo (methotrexaat)**

Bij de behandeling van reumatologische aandoeningen of dermatologische aandoeningen mag Jylamvo (methotrexaat) **slechts eenmaal per week** worden ingenomen. Doseringfouten tijdens het gebruik van Jylamvo (methotrexaat) kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen en zelfs tot overlijden. Lees

nauwkeurig deze rubriek van de samenvatting van de productkenmerken.

De voorschrijver dient op het voorschrift aan te geven op welke dag het middel dient te worden ingenomen.

De dosis en de behandelingsduur worden voor elke patiënt afzonderlijk bepaald op basis van het klinische beeld van de patiënt en de verdraagbaarheid van methotrexaat. De behandeling van actieve reumatoïde artritis, ernstige JIA, ernstige psoriasis en ernstige arthritis psoriatica is langdurig.

Een wekelijkse dosis van 25 mg (12,5 ml) mag niet worden overschreden. Doseringen hoger dan 20 mg (10 ml)/week kunnen in verband worden gebracht met een significante toename van de toxiciteit, vooral beenmergdepressie.

Gelijktijdig is suppletie met tweemaal per week 5 mg foliumzuur (behalve op de dag van toediening) geïndiceerd als aanvulling.

#### *Dosering bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis*

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal per week 7,5 mg (3,75 ml) methotrexaat. Afhankelijk van de individuele ziekteactiviteit en de verdraagbaarheid bij de patiënt kan de dosis geleidelijk worden verhoogd met 2,5 mg (1,25 ml) per week.

Respons op de behandeling is na ongeveer 4-8 weken te verwachten. Zodra het gewenste therapeutische resultaat is behaald, dient de dosering geleidelijk te worden teruggebracht naar de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosering. De symptomen kunnen terugkeren na stopzetting van de behandeling.

#### *Dosering bij kinderen en adolescenten met polyartritisvormen van juveniele idiopathische artritis*

Patiënten met JIA moeten altijd worden doorverwezen naar een reumatologieteam dat is gespecialiseerd in de behandeling van kinderen/adolescenten.

De aanbevolen dosering is 10-15 mg (5-7,5 ml)/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak per week. In therapieresistente gevallen mag de dosering worden verhoogd tot 20 mg (10 ml)/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak per week. Als de dosis wordt verhoogd, is echter een hogere controlefrequentie geïndiceerd.

#### *Dosering bij volwassenen met een ernstige vorm van psoriasis en volwassen patiënten met arthritis psoriatica*

Aanbevolen wordt om één week voor aanvang van de behandeling een testdosis van 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml) toe te dienen om vroegtijdig optredende bijwerkingen aan het licht te brengen. Indien de toepasselijke laboratoriumtesten één week later normaal zijn, kan de behandeling worden gestart. De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal per week 7,5 mg (3,75 ml) methotrexaat. De dosis dient geleidelijk te worden verhoogd, maar een dosering van 25 mg methotrexaat per week mag in het algemeen niet worden overschreden. De gebruikelijke dosis is 10 mg–25 mg (5 ml–12,5 ml) eenmaal per week. Doses hoger dan 20 mg (10 ml) per week kunnen in verband worden gebracht met een significante toename van de toxiciteit, vooral beenmergdepressie.

Over het algemeen is respons op de behandeling na 4-8 weken te verwachten. Zodra het gewenste therapeutische resultaat is behaald, dient de dosering geleidelijk te worden teruggebracht naar de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosering.

Op de dag waarop de inname van het middel is gepland kan de wekelijkse dosis in één keer of verdeeld over twee of drie doses worden ingenomen. Het middel wordt in ieder geval slechts één keer per week ingenomen.

#### *Oncologie*

### *Dosering bij acute lymfatische leukemie*

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

Gebruikelijke aanvaarde enkelvoudige doses liggen tussen 20 en 40 mg (10-20 ml)/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak.

Indien methotrexaat wordt toegediend in combinatie met chemotherapie, dient bij de dosis rekening te worden gehouden met de mogelijke overlappende toxiciteit van de andere geneesmiddelenbestanddelen.

Hogere doses dienen parenteraal te worden toegediend.

### *Pediatrische patiënten*

Methotrexaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij pediatrische patiënten. De behandeling dient in overeenstemming te zijn met gepubliceerde behandelingsprotocollen voor kinderen (zie rubriek 4.4).

Doses zijn meestal gebaseerd op het lichaamsoppervlak van de patiënt en de onderhoudsbehandeling is langdurig.

### *Bijzondere populaties*

#### *Verminderde nierfunctie*

Methotrexaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Voor patiënten met reumatoïde artritis, juveniele artritis, psoriasis en arthritis psoriatica moet de dosis als volgt worden aangepast. Aanbevelingen in gepubliceerde protocollen dienen ook te gelden voor de oncologische indicatie.

<b>Creatinineklaring (ml/min)</b>	<b>% van toe te dienen dosis</b>
>60	100
30- 59	50
<30	Jylamvo mag niet worden toegediend.

#### *Verminderde leverfunctie*

Methotrexaat moet, als het middel al wordt gebruikt, met grote voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een significante bestaande of eerder doorgemaakte leveraandoening, vooral als gevolg van alcohol. Methotrexaat is gecontra-indiceerd bij een bilirubinewaarde >5 mg/dl (85,5 µmol/l) (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

Het gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar wordt niet aanbevolen omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid voor deze patiëntengroep.

#### *Ouderen*

Bij oudere patiënten (65 jaar en ouder) moet een dosisreductie worden overwogen in verband met een verminderde lever- en nierfunctie en lage foliumzuurrezerves op hogere leeftijd. Daarnaast wordt

aanbevolen patiënten nauwlettend te controleren op vroegtijdige tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.4, 4.5, 4.8 en 5.2).

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

Doordat de halfwaardetijd van methotrexaat bij patiënten met een pathologische vochtophoping 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). De mate van dosisverlaging dient per geval te worden bepaald.

Wijze van toediening

Jylamvo is alleen voor oraal gebruik.

Het geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

De drank wordt klaar voor gebruik geleverd en moet worden ingeslikt met wat water om mogelijke resten methotrexaat uit de mondholte te verwijderen.

Er wordt een orale doseerspuit van 10 ml meegeleverd om de voorgeschreven dosis nauwkeurig te kunnen afmeten (zie bijsluiter).

Indien de orale weg niet effectief is, is overstappen op een parenterale formulering geïndiceerd. Dit kan worden gedaan met methotrexaat voor intramusculaire of subcutane toediening en wordt aanbevolen voor patiënten bij wie sprake is van onvoldoende absorptie van de orale vorm van methotrexaat of patiënten die de orale toediening niet goed verdragen.

**4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- verminderde leverfunctie (bilirubinewaarde is >5 mg/dl [85,5 µmol/l]) (zie rubriek 4.2);
- alcoholmisbruik;
- ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) (zie rubriek 4.2);
- reeds bestaande bloedziekten zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie;
- immunodeficiëntie;
- ernstige, acute of chronische infecties zoals tuberculose en hiv;
- stomatitis, ulcera in de mondholte en bekende actieve gastro-intestinale ulcera;
- borstvoeding (zie rubriek 4.6);
- gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Daarnaast voor niet-oncologische indicaties

- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

**De drank bevat 2 mg methotrexaat in 1 ml oplossing; de schaal van de doseerspuit is in ml, niet in mg; er moet op worden gelet dat het juiste doseringsvolume wordt voorgeschreven.** Patiënten met reumatologische of dermatologische aandoeningen moeten op eenduidige wijze erop worden gewezen dat de behandeling slechts éénmaal per week mag worden toegediend en niet iedere dag. Onjuist gebruik van methotrexaat kan leiden tot ernstige en zelfs fatale bijwerkingen. Medisch personeel en patiënten moeten hierover duidelijk worden geïnformeerd.

De voorschrijver dient op het voorschrift aan te geven op welke dag het middel dient te worden ingenomen.

De voorschrijver dient ervoor te zorgen dat patiënten begrijpen dat Jylamvo (methotrexaat) slechts eenmaal per week mag worden ingenomen.

Patiënten dienen de instructie te krijgen dat het belangrijk is dat ze zich houden aan toediening van éénmaal per week.

Patiënten moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd, zodat tekenen van mogelijke toxische effecten of bijwerkingen met zo weinig mogelijk vertraging kunnen worden vastgesteld en beoordeeld.

Daarom mag methotrexaat alleen worden toegediend door of onder toezicht van artsen met kennis en ervaring op het gebied van behandeling met antimetaboliëten.

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 regelmatig laboratoriumonderzoeken).

Doseringen hoger dan 20 mg (10 ml)/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 verminderde nierfunctie 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.

#### Vruchtbaarheid

Er is gemeld dat methotrexaat bij de mens tijdens en gedurende korte tijd na de behandeling een nadelig effect op de vruchtbaarheid, oligospermie, menstruele disfunctie en amenorroe veroorzaakt, met gedurende de periode dat het middel wordt toegediend een nadelig effect op de spermatogenese en oögenese - deze effecten lijken echter reversibel te zijn na stopzetting van de behandeling.

#### Teratogeniciteit – Risico's voor de voortplanting

Methotrexaat veroorzaakt bij de mens embryotoxiciteit, spontane abortus en foetale defecten. Om die reden moeten de mogelijke effecten op de voortplanting, zwangerschapsverlies en aangeboren misvormingen worden besproken met vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.6). Bij niet-oncologische indicaties moet de afwezigheid van zwangerschap worden bevestigd voordat Jylamvo wordt gebruikt. Als vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden behandeld, moet tijdens de behandeling en gedurende minstens zes maanden daarna een effectieve vorm van anticonceptie worden gebruikt.

Voor anticonceptie-advies 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 hemotoxische geneesmiddelen gebruiken (bijv. leflunomide), moeten het bloedbeeld en het aantal trombocyten nauwkeurig worden gecontroleerd.
- Leverfunctietests - men dient met name alert te zijn op het optreden van levertoxiciteit. De behandeling mag niet worden gestart als er bij leverfunctietesten of leverbiopsieën afwijkingen worden geconstateerd en moet worden stopgezet als deze zich tijdens de behandeling ontwikkelen. Dergelijke afwijkingen zouden binnen twee weken moeten normaliseren; hierna kan de behandeling, naar inzicht van de arts, worden hervat.  
*Het testen van leverenzymen in het serum* Voorbijgaande transaminasestijgingen tot twee of drie keer de normale waarden treden op bij 13-20% van de patiënten. Aanhoudende afwijkingen in de levergerelateerde enzymwaarden en/of een daling van de serumalbuminewaarde kunnen wijzen op ernstige hepatotoxiciteit. Er is geen ondersteunend bewijs voor het uitvoeren van leverbiopsieën bij reumatologische indicaties ter controle op hepatotoxiciteit. De noodzaak van een leverbiopsie bij psoriasispatiënten voorafgaand en tijdens de behandeling staat ter discussie.

Er is nader onderzoek nodig om vast te stellen of seriële leverfunctietests of bepaling van het propeptide van type III-collageen geschikt zijn om hepatotoxiciteit te detecteren. Bij evaluatie moet onderscheid worden gemaakt tussen patiënten met en zonder risicofactoren, zoals eerder overmatig alcoholgebruik, aanhoudend verhoogde leverenzymwaarden, voorgeschiedenis van een leveraandoening, een familiale voorgeschiedenis van een erfelijke leveraandoening, diabetes mellitus, obesitas, voorgeschiedenis van significante blootstelling aan hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën en langdurige behandeling met methotrexaat of een cumulatieve totale dosis van 1,5 g of meer.

Indien de enzymwaarden voortdurend stijgen, moet worden overwogen de dosis te verlagen of de behandeling stop te zetten.

Vanwege de potentiële toxische effecten op de lever mogen tijdens de behandeling met methotrexaat geen andere hepatotoxische geneesmiddelen worden gebruikt, tenzij dit *dringend noodzakelijk* is, en moet de consumptie van alcohol worden vermeden of verminderd (zie rubriek 4.5). Bij patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken (bijv. leflunomide), moeten de leverenzymwaarden nauwlettender worden gecontroleerd. Dit moet ook worden overwogen tijdens gelijktijdige toediening van hemotoxische geneesmiddelen.

Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus, aangezien in incidentele gevallen tijdens de behandeling met methotrexaat levercirrose optrad zonder verhogingen van de transaminasewaarden.

- 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 hemorrhagie 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 hemorrhagie 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 (3,75 ml)/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.

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.

#### Verminderde nierfunctie en patiënten die het risico lopen op verminderde nierfunctie

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

In gevallen van een mogelijk verminderde nierfunctie (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.

Indien sprake is van risicofactoren zoals een verminderde nierfunctie, waaronder een licht verminderde nierfunctie, 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 het middel 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, om mogelijke irreversibele toxiciteit van methotrexaat te voorkomen.

Diarree en stomatitis ulcerosa kunnen tekenen van toxische effecten zijn en vereisen stopzetting van de behandeling om mogelijke hemorragische enteritis en overlijden door darmperforatie te voorkomen. 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.

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).

#### Dermatitis en zonnebrand

Radiodermatitis en zonnebrand kunnen tijdens de behandeling met methotrexaat terugkeren ('recall'-reacties). Psoriatische 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 syndroom van Stevens-Johnson 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-kankergelateerde indicaties.

#### Waarschuwingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat ook natriummethylparahydroxybenzoaat (E219) en ethylparahydroxybenzoaat (E214). Deze stoffen kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd).

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

Er moet rekening worden gehouden met het risico op interactie tussen NSAID's en methotrexaat bij patiënten met een lage dosis methotrexaat, vooral in het geval van een verminderde nierfunctie. Indien een gecombineerde behandeling vereist is, moeten het bloedbeeld en de leverfunctie worden gecontroleerd. Voorzichtigheid is geboden indien NSAID's en methotrexaat binnen 24 na elkaar worden toegediend, aangezien de plasmaconcentratie van methotrexaat en de toxiciteit hierdoor kunnen toenemen. Uit onderzoek met dieren bleek dat toediening van NSAID's waaronder salicylzuur reductie van de tubulaire secretie van methotrexaat veroorzaakte met verhoogde toxische effecten als gevolg. In klinische onderzoeken waarbij NSAID's en salicylzuur als adjuvant werden toegediend aan patiënten met reumatoïde artritis werd echter geen toename van bijwerkingen waargenomen. Behandeling van reumatoïde artritis met dergelijke geneesmiddelen kan bij behandeling met een lage dosis methotrexaat worden voortgezet, maar uitsluitend onder nauwlettend medisch toezicht.

Patiënten die tijdens de behandeling met methotrexaat potentieel hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken (bijv. leflunomide, azathioprine, sulfasalazine en retinoïden) moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op verhoogde hepatotoxiciteit. Alcoholgebruik moet gedurende de behandeling met methotrexaat worden vermeden (zie rubriek 4.4). Regelmatig alcoholgebruik en toediening van aanvullende hepatotoxische geneesmiddelen verhogen de kans op hepatotoxische bijwerkingen van methotrexaat.

Toediening van aanvullende hemotoxische geneesmiddelen (bijv. metamizol) verhoogt de kans op ernstige hemotoxische bijwerkingen van methotrexaat.

Er moet rekening worden gehouden met farmacokinetische interacties tussen methotrexaat, anticonvulsiva (verlaagde serummethotrexaatspiegels) en 5-fluorouracil (verhoogde halfwaardetijd van 5-fluorouracil).

Salicylaten, fenylbutazon, difenylhydantoïne (=fenytoïne), barbituraten, kalmerende middelen, orale anticonceptiva, tetracyclinen, amidopyrinederivaten, sulfonamiden, thiazidediuretica, orale hypoglykemica, doxorubicine en p-aminobenzoëzuur verdringen methotrexaat in binding aan serumalbumine en verhogen daarmee de biologische beschikbaarheid en dus de toxiciteit (indirecte dosisverhoging).

Probenecide en zwakke organische zuren kunnen eveneens de tubulaire secretie van methotrexaat reduceren en daarmee ook indirecte dosisverhogingen veroorzaken.

Antibiotica zoals penicilline, glycopeptiden, sulfonamiden, ciprofloxacin 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.

Orale antibiotica, zoals tetracyclinen, chlooramfenicol en niet-resorbeerbare breedspectrumantibiotica kunnen de opname van methotrexaat in de darm verlagen of de enterohepatische kringloop belemmeren door remming van de darmflora of suppressie van het bacteriële metabolisme.

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 hematopoëtische stoornissen.

Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die foliumzuurdeficiëntie veroorzaken (bijv. sulfonamiden, trimethoprim/sulfamethoxazol), kan de toxiciteit van methotrexaat verhogen. Er moet daarom bijzondere voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met een bestaande foliumzuurdeficiëntie.

Omgekeerd kan gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die folinezuur bevatten of van vitaminepreparaten die foliumzuur of derivaten ervan bevatten, de werkzaamheid van methotrexaat verlagen.

De combinatie van methotrexaat en sulfasalazine kan het effect van methotrexaat versterken, aangezien sulfasalazine de foliumzuursynthese remt. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen, hoewel dit in verschillende onderzoeken slechts bij individuele patiënten werd waargenomen.

Ciclosporine kan de werkzaamheid en de toxiciteit van methotrexaat versterken. Er bestaat een risico op overmatige immunosuppressie met een risico op lymfoproliferatie bij gebruik van de combinatie.

Het gebruik van stikstofoxide versterkt het effect van methotrexaat op het metabolisme van folaat, met als gevolg toegenomen toxiciteit zoals ernstige, onvoorspelbare myelosuppressie, stomatitis en neurotoxiciteit bij intrathecale toediening. Hoewel dit effect kan worden verminderd door toediening van calciumfolinaat, moet het gelijktijdig gebruik worden vermeden.

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.

Het gebruik van procarbazine tijdens een behandeling met hoge doses methotrexaat verhoogt het risico op een verminderde nierfunctie.

Overmatige consumptie van dranken die cafeïne of theofylline bevatten (koffie, cafeïnehoudende dranken, zwarte thee) moet gedurende de behandeling met methotrexaat worden vermeden, aangezien het effect van methotrexaat kan worden verminderd door de mogelijke interactie tussen methotrexaat en methylxanthinen op de adenosinereceptoren.

Het gecombineerde gebruik van methotrexaat en leflunomide kan het risico op pancytopenie verhogen.

Vooraf in geval van orthopedische ingrepen met een hoog risico op infectie moet voorzichtigheid worden betracht bij de combinatietherapie met methotrexaat en immunomodulerende geneesmiddelen.

Colestyramine kan de non-renale eliminatie van methotrexaat verhogen door verstoring van de enterohepatische kringloop.

In combinatie met andere cytostatica moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van vertraagde klaring van methotrexaat.

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

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

Gecombineerde toediening van mercaptopurine en methotrexaat kan de biologische beschikbaarheid van mercaptopurine verhogen, mogelijk als gevolg van de remming van het metabolisme van mercaptopurine.

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).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

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

Vrouwen mogen gedurende de behandeling met methotrexaat niet zwanger worden en er moet tijdens

de behandeling met methotrexaat en gedurende ten minste 6 maanden daarna een effectieve vorm van anticonceptie worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Voorafgaand aan de start van de behandeling moeten vrouwen die zwanger kunnen worden geïnformeerd worden over het risico van misvormingen die in verband worden gebracht met methotrexaat, en een bestaande zwangerschap moet met zekerheid worden uitgesloten door middel van passende maatregelen zoals een zwangerschapstest. Tijdens de behandeling moeten zwangerschapstests worden herhaald indien dit klinisch noodzakelijk is (bijv. na een onderbreking van de anticonceptie). Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten advies krijgen over zwangerschapspreventie en -planning.

#### Anticonceptie voor mannen

Het is niet bekend of methotrexaat aanwezig is in sperma. Methotrexaat bleek zodanig genotoxisch te zijn in dieronderzoeken, dat het risico op genotoxische effecten op spermacellen niet volledig kan worden uitgesloten. De beperkte klinische gegevens duiden niet op een verhoogd risico op misvormingen of miskramen na paternale blootstelling aan een lage dosis methotrexaat (minder dan 30 mg [15 ml]/week). Voor hogere doses zijn er onvoldoende gegevens om de risico's op misvormingen of miskramen na paternale blootstelling in te schatten.

Als voorzorgsmaatregel wordt aan seksueel actieve mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners aangeraden om betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende minimaal 6 maanden na stopzetting van methotrexaat. Mannen moeten geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 6 maanden na stopzetting van methotrexaat.

#### Zwangerschap

Methotrexaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap bij niet-oncologische indicaties (zie rubriek 4.3). Als zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met methotrexaat of tot zes maanden daarna, moet medisch advies worden gegeven over het risico op schadelijke effecten voor het kind ten gevolge van de behandeling en moeten echografische onderzoeken worden gedaan om te controleren of de foetus zich normaal ontwikkelt. Uit dieronderzoek met methotrexaat is reproductietoxiciteit gebleken, 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 congenitale afwijkingen veroorzaakt (bijv. craniofaciaal, cardiovasculair, aan het centraal zenuwstelsel en gerelateerd aan ledematen).

Methotrexaat is een krachtig teratogeen voor de mens, met een verhoogd risico op spontane abortussen, intra-uteriene groei beperking en aangeboren misvormingen in geval van blootstelling tijdens de zwangerschap.

- Spontane abortussen zijn gemeld bij 42,5% van de zwangere vrouwen die werden blootgesteld aan een behandeling met een lage dosis methotrexaat (minder dan 30 mg [15 ml]/week), vergeleken met een gemeld percentage van 22,5% bij patiënten met dezelfde ziekte die werden behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.
- Ernstige aangeboren afwijkingen kwamen voor bij 6,6% van de levende geboorten bij vrouwen die werden blootgesteld aan een behandeling met een lage dosis methotrexaat (minder dan 30 mg [15 ml]/week) tijdens de zwangerschap, vergeleken met circa 4% van de levende geboorten bij patiënten met dezelfde ziekte die behandeld werden met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor methotrexaatblootstelling tijdens de zwangerschap hoger dan 30 mg (15 ml)/week, maar hogere percentages van spontane abortussen en aangeboren misvormingen zijn te verwachten, met name bij doses die vaak gebruikt worden bij oncologische indicaties.

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

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

toegediend, met name tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. In elk afzonderlijk geval moet het voordeel van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de foetus. Als het geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van methotrexaat, dan moet de patiënt op de hoogte worden gesteld van het mogelijke 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). Als het gebruik van methotrexaat in de periode dat borstvoeding wordt gegeven noodzakelijk wordt, moet de borstvoeding voorafgaand aan 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, menstruatiestoornissen en amenorroe veroorzaakt. Deze effecten lijken in de meeste gevallen reversibel te zijn na stopzetting van de behandeling. Bij 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, aangezien methotrexaat genotoxisch kan zijn bij hogere doses (zie rubriek 4.4).

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

Methotrexaat heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, aangezien tijdens de behandeling klachten van het centraal zenuwstelsel zoals vermoeidheid, duizeligheid of sufheid kunnen optreden.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In het algemeen wordt de incidentie en ernst van de bijwerkingen dosisgerelateerd geacht.

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 syndroom van Stevens-Johnson.

De meest waargenomen (zeer vaak waargenomen) 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 zijn leukopenie, anemie, trombopenie, 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).

Indien ze in een vroeg stadium worden ontdekt, zijn de meeste bijwerkingen reversibel. Indien zich

dergelijke bijwerkingen voordoen, dient de dosis te worden verlaagd of de behandeling te worden gestaakt en moeten passende tegenmaatregelen worden genomen (zie rubriek 4.9). De behandeling met methotrexaat mag alleen met bijzondere voorzichtigheid worden hervat na zorgvuldige afweging van de noodzaak van de behandeling, waarbij extra waakzaamheid geboden is in verband met het mogelijk opnieuw optreden van toxiciteit.

#### Geclassificeerde lijst van bijwerkingen

De frequenties in de tabel worden gedefinieerd volgens de frequentieconventie van MedDRA:

Zeervaa ( $\geq 1/10$ )

Vaa ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Zeervelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaan klasse	Zeervaa	Vaa	Soms	Zelden	Zeervelden	Onbekend
infecties en parasitaire aandoeningen	-	infecties	opportunistische infecties (soms fataal)	herpes zoster	sepsis cytomegalovirus-geïnduceerde infecties.	nocardiosis, histoplasma- en crypto-coccus mycosis, gedissemineerde herpes simplex
neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerde (inclusief cysten en poliepen)	-	-	lymfoom <sup>1</sup>	-	-	-
bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	-	leukocytopenie, trombocytopenie, anemie	pancytopenie, agranulocytose, hematopoëtische stoornissen	megaloblastaire anemie	beenmergdepressie (ernstige episoden), aplastische anemie, lymfoproliferatieve aandoeningen <sup>2</sup> , eosinoflie, neutropenie, lymfadenopathie	bloedingen
immuunsysteemaandoeningen	-	-	allergische reacties, anafylactische shock, koorts, koude rillingen	-	immunosuppressie, allergische vasculitis (ernstig toxisch symptoom), hypogammaglobulinemie	-
voedings- en stofwisselingsstoornissen	-	-	diabetes mellitus	-	-	-
psychische stoornissen	-	-	depressie	stemmingswisselingen	slapeloosheid	-
zenuwstelselaandoeningen	-	hoofdpijn, vermoeidheid, sufheid	convulsies, vertigo, verwardheid	hemiparese, parese	cerebraal oedeem, acute aseptische meningitis met meningisme (verlamming, braken), lethargie, voorbijgaande subtiele cognitieve stoornis,	encefalopatie/leuko-encefalopathie

					psychosen, afasie, pijn, spierasthenie of paresthesie van de ledematen, verandering van de smaakzin (metalige smaak), irritatie, dysartrie, ongewone craniale sensaties, tinnitus	
oogaandoeningen	-	-	-	ernstige visusstoornissen	retinopathie, conjunctivitis	-
hartaandoeningen	-	-	-	pericarditis, pericardeffusie, pericardtamponade	-	-
bloedvat- aandoeningen	-	-	-	trombo- embolische reacties (waaronder arteriële en cerebrale trombose, tromboflebitis, diepe veneuze trombose van het been, veneuze trombose van de retina, longembolie), hypotensie	-	-
ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	-	interstitiële alveolitis/ pneumonie (mogelijk fataal)	longfibrose	verlamming van de luchtwegen bronchiale astma-achtige reacties zoals hoest, dyspneu en pathologische veranderingen in longfunctietests, faryngitis	pneumonie door <i>Pneumocystis jiroveci</i> en andere longinfecties, chronische obstructieve longziekte, pleurale effusie	pulmonale alveolaire hemorragie <sup>3</sup>
maagdarm- stelselaandoeningen	verlies van eetlust, misselijkheid, braken, buikpijn, ontsteking en ulceratie van de slijmvliezen van de mond en keel, stomatitis, dyspepsie	diarree	ulceratie en bloeding van het maag- darmkanaal	pancreatitis, enteritis malabsorptie, melaena, gingivitis	toxisch megacolon, bloedbraken	-
lever- en galaandoeningen	toename van levergerelateerde enzymen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkaline fosfatase en	-	leversteatose, leverfibrose en levercirrose, daling van serumalbumine	acute hepatitis en hepatotoxiciteit	acute leverdegeneratie, leverfalen, reactivering van chronische hepatitis	hepatitis en leverfalen <sup>4</sup>

	bilirubine)					
huid- en onderhuid-aandoeningen	-	erytheem, exantheem, pruritus	ernstige toxische manifestaties: vasculitis, herpetiforme huidrupties, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), verhoogd aantal reumanoduli, pijnlijke erosies van psoriatische plaque, fotosensitiviteit, toegenomen huidpigmentatie, haaruitval, verstoorde wondgenezing, urticaria	verhoogd aantal pigmentveranderingen van de nagels, onycholyse, acne, petechiën, bloeduitstortingen, erythema multiforme, cutane erythemateuze erupties, laesies van psoriasis kunnen verergeren bij gelijktijdige uv-therapie, stralingsdermatitis en zonnebrand kunnen terugkeren ('recall'-reacties)	acute paronychia, furunculose, teleangiëctasie, hidradenitis	-
skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	-	-	osteoporose, artralgie, myalgie,	stressfractuur	-	Osteonecrose van kaak (ten gevolge van lymfoproliferatieve aandoeningen)
nier- en urineweg-aandoeningen	-	-	nefropathie ontsteking en ulceratie van de urineblaas (mogelijk met hematurie), dysurie	nierfalen, oligurie anurie, azotemie	proteïnurie	-
voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	-	-	ontsteking en ulceratie van de vagina	oligospermie, menstruele stoornis	onvruchtbaarheid, verminderd libido, impotentie, vaginale afscheiding, gynaecomastie	-
algemene aandoeningen en toedieningsplaat sstoornissen	-	-	-	-	koorts	-

<sup>1</sup> kan reversibel zijn - zie rubriek 4.4

<sup>2</sup> Lymfoom/lymfoproliferatieve aandoeningen: er zijn meldingen geweest van individuele gevallen van lymfoom en andere lymfoproliferatieve aandoeningen die in een aantal gevallen afnamen zodra de behandeling met methotrexaat werd gestaakt.

<sup>3</sup> is gemeld bij gebruik van methotrexaat voor reumatologische en daarmee samenhangende indicaties

<sup>4</sup> zie opmerkingen over leverbiopsie in rubriek 4.4

### Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van de bijwerkingen bij kinderen en adolescenten komen naar verwachting overeen met de bijwerkingen die werden waargenomen bij volwassenen.

### 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen van overdosering

De symptomen na orale overdosering zijn voornamelijk van invloed op het hematopoëtische systeem en het maag-darmstelsel.

Symptomen zijn onder andere leukocytopenie, trombocytopenie, anemie, pancytopenie, neutropenie, myelosuppressie, mucositis, stomatitis, orale ulceratie, misselijkheid, braken, gastro-intestinale ulceratie en bloedingen.

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.

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

### Therapeutische behandeling van overdosering

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. Toediening moet worden voortgezet totdat de serumspiegel van methotrexaat onder de  $10^{-7}$  mol/l is gedaald.

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. Er wordt gemeld dat effectieve klaring van methotrexaat wordt bereikt met acute intermitterende hemodialyse met behulp van een 'high-flux'-dialysator.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen en immunomodulators, antimetabolieten, foliumzuuranalogen, ATC-code: L01BA01

### Werkingsmechanisme

Methotrexaat is een foliumzuurantagonist die als antimetaboliet behoort tot de klasse van de cytotoxische werkzame stoffen. De werkzaamheid berust op competitieve remming van het enzym dihydrofolaatreductase en daardoor remming van de DNA-synthese.

Het is tot op heden nog niet mogelijk om op te helderen of de werkzaamheid van methotrexaat bij de behandeling van psoriasis, arthritis psoriatica en chronische polyarthritis terug te voeren is op een anti-inflammatoir of immunosuppressief effect of in welke mate een door methotrexaat geïnduceerde verhoging van de extracellulaire adenosineconcentratie in ontstekingshaarden bijdraagt tot dit effect.

Sterk prolifererend weefsel zoals kwaadaardige cellen, beenmerg, foetale cellen, huidepitheel en slijmvliezen is doorgaans gevoeliger voor dit effect van methotrexaat. Celproliferatie is meestal sterker in kwaadaardige tumoren dan in normaal weefsel en methotrexaat kan daardoor een aanhoudend effect hebben op kwaadaardige groei zonder irreversibele schade aan normaal weefsel te veroorzaken.

Bij psoriasis is de celproliferatie van het epitheel aanzienlijk hoger dan bij normale huid. Dit verschil in

celproliferatiesnelheid is het uitgangspunt voor het gebruik van methotrexaat bij zeer ernstige, gegeneraliseerde, behandelingsresistente psoriasis en arthritis psoriatica.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening wordt methotrexaat uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. Bij toediening in lage doses (7,5 mg/m<sup>2</sup> tot 80 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak) is de gemiddelde biologische beschikbaarheid van methotrexaat ongeveer 70%, maar aanzienlijke inter- en intra-individuele variaties zijn mogelijk (25-100%). Pieks serumconcentraties worden bereikt binnen 1-2 uur.

Gegevens uit een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met juveniele reumatoïde artritis (van 2,8 tot 15,1 jaar oud) wezen op een grotere orale biologische beschikbaarheid van methotrexaat in nuchtere toestand. Bij kinderen met JIA steeg het dosisgenormaliseerde oppervlakte onder de curve plasmaconcentratie versus tijd (AUC) van methotrexaat met de leeftijd van de kinderen en was deze lager dan bij volwassenen. Het dosisgenormaliseerde AUC van het metaboliet 7-hydroxymethotrexaat was niet afhankelijk van leeftijd.

### Distributie

Methotrexaat is voor ongeveer 50% gebonden aan serumeiwitten. Na distributie hoort het zich voornamelijk op in de lever, nieren en milt in de vorm van polyglutamaten, die gedurende weken of maanden op peil kunnen blijven.

De gemiddelde terminale halfwaardetijd bedraagt 6-7 uur en vertoont aanzienlijke variaties (3-17 uur). De halfwaardetijd kan tot een factor 4 verlengd zijn bij patiënten met een derde distributiecompartiment (pleurale effusie, ascites).

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

Excretie vindt voornamelijk in onveranderde vorm plaats door glomerulaire filtratie en actieve secretie in de proximale tubulus via de nieren.

Ongeveer 5-20% van methotrexaat en 1-5% van 7-hydroxymethotrexaat wordt via de gal uitgescheiden. Er is sprake van een geprononceerde enterohepatische kringloop.

De eliminatie bij patiënten met verminderde nierfunctie is duidelijk vertraagd. Er zijn momenteel geen gevallen bekend van verstoorde eliminatie bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Methotrexaat passeert bij ratten en apen de placenta.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### Chronische toxiciteit

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

### Mutageen en carcinogeen potentieel

Langlopende onderzoeken bij ratten, muizen en hamsters wezen niet op een tumorigeen potentieel van methotrexaat. Methotrexaat induceert zowel *in vitro* als *in vivo* genetische en chromosomale mutaties. Vermoed wordt dat methotrexaat bij de mens een mutageen effect heeft.

### Reproductietoxicologie

Er zijn bij vier diersoorten (ratten, muizen, konijnen en katten) teratogene effecten waargenomen. Bij resusapen zijn geen misvormingen vergelijkbaar met die bij de mens opgetreden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Macrogol 400  
Glycerol  
Sinaasappelsmaak  
Sucralose  
Ethylparahydroxybenzoaat (E214)  
Natriummethylparahydroxybenzoaat (E219)  
Citroenzuurmonohydraat  
Tri-natriumcitraat  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende fles:  
20 maanden.

Na de eerste opening:  
3 maanden.

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

Niet bewaren boven 25 °C.

De fles zorgvuldig gesloten houden (zie rubriek 6.6).

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

Fles van 75 ml van amberkleurig type III-glas met een knoeibestendige en kindveilige afsluiting (polypropyleen met afdeklaag van geëxpandeerd polyethyleen) met 60 ml drank.

Elke verpakking bevat één fles, een opzetstuk voor de fles van LDPE en een witte doseerspuit van 10 ml van polypropyleen (met een grote schaalverdeling per ml en een kleine schaalverdeling per 0,25 ml).

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

#### Veilig gebruik

Iedereen die methotrexaat hanteert, moet vóór en na toediening van een dosis de handen wassen. Om het risico van blootstelling te verlagen, moeten ouders en verzorgers tijdens het hanteren van methotrexaat wegwerphandschoenen dragen.

Contact met de huid en slijmvliezen moet worden voorkomen. Als methotrexaat met de huid of slijmvliezen in aanraking komt, moeten deze onmiddellijk grondig met water en zeep worden gewassen.

Gemorst materiaal moet onmiddellijk worden weggeveegd.

Vrouwen die zwanger zijn, zwanger willen worden of borstvoeding geven, mogen methotrexaat niet hanteren.

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

Onbedoelde inname kan voor kinderen dodelijk zijn.

De fles moet zorgvuldig gesloten worden gehouden ter bescherming van de integriteit van het product en om het risico van onbedoeld morsen zoveel mogelijk te verkleinen.

De gebruikelijke voorzichtigheid is geboden bij het hanteren van cytostatica.

#### Gebruiksaanwijzing van de meegeleverde spuit

1. Draag wegwerphandschoenen tijdens het gebruik.
2. Schud de fles.
3. Verwijder de dop van de fles en duw het opzetstuk voor de fles stevig in de flesopening.
4. Duw de punt van de doseerspuit in de opening in het opzetstuk.
5. Houd de fles ondersteboven.
6. Trek de zuiger LANGZAAM uit de spuit om het geneesmiddel uit de fles in de spuit te zuigen totdat het BREEDSTE gedeelte van de witte zuiger zich op één lijn bevindt met de zwarte markering voor de benodigde dosis op de spuit. Meet NIET in het smalle gedeelte van de zuiger. Als er luchtballen in de spuit aanwezig zijn, moet u deze handeling herhalen tot alle luchtballen verdwenen zijn.
7. Draai de fles weer rechtop en verwijder de spuit zorgvuldig uit het opzetstuk, waarbij u de spuit bij de cilinder vasthoudt en niet bij de zuiger.
8. Controleer of de juiste dosis in de spuit zit.
9. Zorg ervoor dat de patiënt rechtop zit of staat voordat u het geneesmiddel toedient.
10. Plaats de punt van de spuit voorzichtig in de mond van de patiënt en richt de spuit op de binnenzijde van de wang.
11. Duw de zuiger langzaam en voorzichtig naar binnen om het geneesmiddel voorzichtig tegen de binnenkant van de wang te spuiten. Duw de zuiger NIET te krachtig naar binnen en spuit het geneesmiddel NIET achter in de mond of keel, omdat de patiënt zich dan kan verslikken. De zuiger moet voorzichtig helemaal naar binnen worden geduwd totdat deze op zijn plaats klikt.
12. Haal de spuit uit de mond van de patiënt.
13. Vraag de patiënt het geneesmiddel door te slikken en wat water te drinken, zodat er geen geneesmiddel in de mond achterblijft.
14. Plaats de dop terug op de fles zonder het opzetstuk te verwijderen. Zorg ervoor dat de dop goed dicht zit.
15. Was de spuit onmiddellijk na gebruik met een vers sopje van warm water en zeep en spoel de spuit goed af. Dompel de spuit onder in water en beweeg de zuiger verschillende keren heen en weer tot alle resten van het geneesmiddel uit de spuit zijn verwijderd, ook uit het uiteinde ervan. Haal de zuiger vervolgens uit de cilinder en was beide grondig in het warme sopje. Spoel de zuiger en de cilinder vervolgens grondig af onder KOUD water, schud het aanhangende water eraf en droog beide onderdelen af met een schone papieren handdoek. De zuiger en de cilinder moeten samen met het geneesmiddel worden bewaard in een schone droge container en voor het volgende gebruik weer in elkaar worden gezet. Alle onderdelen van de spuit moeten vóór het volgende gebruik helemaal droog zijn.

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

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

Therakind (Europe) Limited  
3 Inn's Quay  
Dublin 7  
D07 PW4F

Ierland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1172/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 maart 2017.

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Quay Pharmaceuticals Limited  
Quay House, 28 Parkway  
Deeside Industrial Park, Flintshire, CH5 2NS  
Verenigd Koninkrijk

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de introductie van Jylamvo in elke lidstaat moet de vergunninghouder (MAH) met de nationale bevoegde instantie overeenstemming hebben bereikt over de inhoud en de vorm van het voorlichtingsmateriaal, inclusief communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma.

De MAH zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Jylamvo in de handel wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting Jylamvo zullen voorschrijven of verstrekken, toegang hebben tot het volgende voorlichtingspakket:

- de samenvatting van de productkenmerken,
- de bijsluiter,
- richtlijnen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

De **richtlijnen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** bevatten de volgende hoofdelementen:

- opmerkingen betreffende het belang van het melden van bijwerkingen;
- een mededeling over de verantwoordelijkheid van de voorschrijvend arts om te bepalen welke patiënten mogelijk geschikt zijn voor thuis- of zelftoediening van Jylamvo. Met elk voorschrift dienen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de patiënt en/of zorgverlener te adviseren over het afmeten van de voorgeschreven dosis;
- gedetailleerde beschrijving betreffende de sterkte van de oplossing en de dosisvolumes om duidelijkheid te scheppen omtrent de passende dosis van de drank;
- informatie over de behandeling met Jylamvo, de toediening en dosering. Artsen dienen altijd de dosis in mg met equivalent in ml voor te schrijven op basis van de juiste leeftijd van de patiënt;
- mogelijk dodelijke overdosering als gevolg van medicatiefouten;
- oorzaken, ernst en uitkomsten van medicatiefouten;
- herinnering om de patiënten te adviseren over onopzettelijke dagelijkse in plaats van wekelijkse toediening bij bijv. niet-maligne indicaties;
- aanbeveling om patiënten te controleren op tekenen en symptomen van overdosering (deze betreffen hoofdzakelijk het hematopoëtische systeem en het maag-darmstelsel);
- behandeling van overdosering (met inbegrip van het gebruik van calciumfolinaat en dosisonderbreking).



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jylamvo 2 mg/ml drank  
methotrexaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén ml oplossing bevat 2 mg methotrexaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat E214 en E219.  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**Drank**

Fles van 60 ml  
Opzetstuk voor fles  
Doseerspuit van 10 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Innemen volgens het voorschrift van uw arts met gebruikmaking van de meegeleverde doseerspuit.  
Schudden voor gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Let op! Bij reuma/psoriasis eenmaal per week innemen!

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch: met voorzichtigheid hanteren.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:  
Drie maanden na eerste opening verwijderen.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet bewaren boven 25 °C.  
De fles zorgvuldig gesloten houden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Therakind (Europe) Limited  
3 Inn's Quay  
Dublin 7  
D07 PW4F  
Ierland

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

EU/1/17/1172/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jylamvo 2 mg/ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:

NN:

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
ETIKET OP DE FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jylamvo 2 mg/ml drank  
methotrexaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén ml oplossing bevat 2 mg methotrexaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat E214 en E219.  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Drank.

60 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Innemen volgens het voorschrift van uw arts met gebruikmaking van de meegeleverde doseerspuit.  
Schudden voor gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Let op! Bij reuma/psoriasis eenmaal per week innemen!

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:  
Drie maanden na eerste opening verwijderen.  
Datum van opening:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet bewaren boven 25 °C.  
De fles zorgvuldig gesloten houden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Therakind (Europe) Limited

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

EU/1/17/1172/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

Niet van toepassing.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

Niet van toepassing.

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Jylamvo 2 mg/ml drank** methotrexaat

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Jylamvo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Jylamvo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Jylamvo is een geneesmiddel dat:

- de groei onderdrukt van bepaalde cellen in het lichaam die zich snel vermenigvuldigen (een geneesmiddel tegen kanker);
- het aantal ongewenste reacties van het afweermecanisme van het lichaam vermindert (een immunosuppressivum);
- een ontstekingsremmend effect heeft.

Jylamvo wordt gebruikt bij patiënten met:

- de volgende reumatische aandoeningen en huidaandoeningen:
  - o actieve reumatoïde artritis (RA) bij volwassenen;
  - o polyartritis vormen (wanneer vijf of meer gewrichten zijn aangetast) van actieve, ernstige juveniele idiopathische artritis (JIA) bij adolescenten en kinderen vanaf 3 jaar wanneer de respons op niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) onvoldoende is;
  - o ernstige behandelingsresistente invaliderende psoriasis die onvoldoende reageert op andere vormen van behandeling, zoals fotherapie, psoraleen gecombineerd met ultraviolet-A-licht (PUVA) en retinoïden, en ernstige psoriasis die ook de gewrichten aantast (gewrichtspsoriasis - arthritis psoriatica) bij volwassen patiënten;
- acute lymfatische leukemie (ALL) bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 3 jaar.

Worden uw klachten niet minder, of worden ze zelfs erger? Neem dan contact op met uw arts.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor methotrexaat of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige nierfunctiestoornis (of uw arts klasseert de stoornis als ernstig).
- U heeft een leverfunctiestoornis.

- U heeft een bloedziekte zoals beenmerghypoplasië, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie.
- U drinkt overmatig alcohol.
- U heeft een verzwakt immuunsysteem.
- U heeft een ernstige infectie zoals tuberculose of hiv.
- U heeft maag- of darmzweren.
- U heeft een ontsteking van het mondslijmvlies of mondzweren.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding (zie de rubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid').
- U bent onlangs gevaccineerd of wordt binnenkort gevaccineerd met een levend vaccin.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

**Belangrijke waarschuwing over de dosering van Jylamvo (methotrexaat):**  
**Deze drank bevat 2 mg methotrexaat in 1 ml oplossing en de schaal van de doseerspuit is in ml, niet in mg.**  
 Neem Jylamvo **slechts eenmaal per week** in voor de behandeling van reumatische aandoeningen of huidaandoeningen (RA, JIA en psoriasis of arthritis psoriatica).  
 Te veel Jylamvo (methotrexaat) innemen kan dodelijk zijn.  
 Lees rubriek 3 van deze bijsluiter goed.  
 Heeft u nog andere vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u diabetes mellitus heeft en behandeld wordt met insuline;
- als u een sluimerende, chronische infectie heeft (bijv. tuberculose, hepatitis B of C, gordelroos [herpes zoster]) aangezien deze kan opflakkeren;
- als u ooit een lever- of nieraandoening heeft gehad;
- als u problemen heeft met uw longfunctie;
- als u veel overgewicht heeft;
- als u abnormale ophoping van vocht in de buik (ascites) of rond de longen (pleura-effusie) heeft;
- als u uitgedroogd (gedehydrateerd) bent of een aandoening heeft die leidt tot dehydratie (braken, diarree, obstipatie, ontsteking van het mondslijmvlies).

Als u huidproblemen heeft gehad na radiotherapie (stralingsdermatitis) of zonnebrand, kunnen deze reacties opnieuw optreden na behandeling met methotrexaat ('recall'-reactie).

Er kunnen vergrote lymfeknopen (lymfomen) ontstaan bij patiënten die een lage dosis methotrexaat krijgen toegediend; in dat geval moet de behandeling worden stopgezet.

Acute longbloeding bij patiënten met een onderliggende reumatische aandoening is gemeld bij methotrexaat. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u symptomen van bloed spugen of ophoesten opmerkt.

Diarree kan een mogelijke bijwerking van Jylamvo zijn en vereist een onderbreking van de behandeling. Als u last heeft van diarree, moet u dit met uw arts bespreken.

Er is bij kankerpatiënten die worden behandeld met methotrexaat melding gemaakt van bepaalde hersenaandoeningen (encefalopathie/leuko-encefalopathie). Dergelijke bijwerkingen kunnen niet worden uitgesloten wanneer methotrexaat wordt gebruikt voor de behandeling van andere aandoeningen.

Huidveranderingen als gevolg van psoriasis kunnen verergeren tijdens de behandeling met methotrexaat indien u aan uv-licht wordt blootgesteld.

Methotrexaat heeft tijdelijk invloed op de productie van sperma en eicellen. Methotrexaat kan leiden

tot miskramen en ernstige aangeboren afwijkingen. Als u met methotrexaat wordt behandeld, moet u tijdens de behandeling en gedurende ten minste 6 maanden daarna vermijden dat u zwanger raakt of kinderen verwekt. Zie ook de rubriek “Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid”.

#### Aanbevolen vervolgonderzoeken en voorzorgsmaatregelen

Zelfs bij lage doses methotrexaat kunnen ernstige bijwerkingen optreden. Uw arts moet onderzoeken verrichten en laboratoriumonderzoeken laten uitvoeren om deze effecten zo vroeg mogelijk aan het licht te brengen.

#### Voordat de behandeling wordt gestart

Voordat de behandeling wordt gestart moet uw arts bloedonderzoek doen en de functie van uw nieren en lever controleren. Mogelijk wordt er ook een thoraxfoto gemaakt. Vóór en na de behandeling worden mogelijk nog andere onderzoeken uitgevoerd. Het is belangrijk dat u naar alle afspraken voor bloedonderzoek gaat.

Als de resultaten van een onderzoek afwijkend zijn, zal de behandeling niet worden hervat totdat alle waarden zijn genormaliseerd.

#### **Kinderen, adolescenten en ouderen**

Kinderen, adolescenten en ouderen die met methotrexaat worden behandeld, moeten zeer zorgvuldig worden gecontroleerd om belangrijke bijwerkingen snel te kunnen opsporen.

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 3 jaar aangezien er onvoldoende ervaring is in deze leeftijdsgroep.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Jylamvo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waarvoor u geen voorschrift nodig heeft en voor kruiden- of natuurgeneesmiddelen.

Vergeet niet uw arts te informeren over de behandeling met Jylamvo als u tijdens de behandeling een ander geneesmiddel voorgeschreven krijgt.

Het is vooral belangrijk om uw arts in te lichten als u de volgende middelen gebruikt:

- andere geneesmiddelen voor reumatoïde artritis of psoriasis, zoals leflunomide, azathioprine (ook gebruikt om afstoting te voorkomen na een orgaantransplantatie), sulfasalazine (ook gebruikt bij colitis ulcerosa);
- ciclosporine (voor het onderdrukken van het immuunsysteem);
- niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen of salicylaten (geneesmiddelen tegen pijn en/of ontstekingen zoals acetylsalicylzuur, diclofenac en ibuprofen of pyrazol);
- levende vaccins;
- diuretica (plasmiddelen) die het vasthouden van vocht verminderen;
- geneesmiddelen voor het verlagen van de bloedsuikerspiegel zoals metformine;
- retinoïden (voor de behandeling van psoriasis en andere huidaandoeningen);
- anti-epileptische geneesmiddelen (preventie van toevallen);
- barbituraten (slaapmiddelen);
- sedativa;
- orale anticonceptiemiddelen;
- probenecide (gebruikt bij jicht);
- antibiotica;
- pyrimethamine (voor de preventie en behandeling van malaria);
- vitaminepreparaten die foliumzuur bevatten;
- protonpompremmers (voor de behandeling van brandend maagzuur, maagzweren en enkele andere maagklachten);
- theofylline (bij ademhalingsproblemen);
- mercaptopurine (voor de behandeling van bepaalde soorten leukemie);

- kankerbehandelingen (zoals doxorubicine en procarbazine tijdens behandeling met een hoge dosis methotrexaat).

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Dit geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Drink wat water wanneer u het middel heeft ingenomen om ervoor te zorgen dat u de volledige dosis heeft ingeslikt en dat er geen methotrexaat in uw mond is achtergebleven. U mag tijdens de behandeling met Jylamvo geen alcohol drinken en moet het drinken van overmatige hoeveelheden koffie, cafeïnehoudende dranken en zwarte thee vermijden. Zorg ervoor dat u tijdens de behandeling met Jylamvo veel drinkt aangezien dehydratie (verlies van lichaamsvocht) het risico op bijwerkingen van methotrexaat kan verhogen.

### **Zwangerschap**

Gebruik Jylamvo niet als u zwanger bent, tenzij uw arts het heeft voorgeschreven voor oncologische behandeling. Methotrexaat kan aangeboren afwijkingen veroorzaken, schadelijk zijn voor het ongeboren kind of tot een miskraam leiden. Het wordt in verband gebracht met misvormingen van de schedel, het gezicht, hart en bloedvaten, hersenen en ledematen. Het is daarom van groot belang dat het middel niet wordt toegediend aan patiënten die zwanger zijn of zwanger willen worden, tenzij het wordt gebruikt voor oncologische behandeling.

Voor niet-oncologische indicaties moet bij vrouwen die zwanger kunnen worden de mogelijkheid van een zwangerschap voorafgaand aan de start van de behandeling worden uitgesloten, bijvoorbeeld door middel van zwangerschapstests.

Gebruik Jylamvo niet als u zwanger wilt worden. U moet voorkomen dat u tijdens de behandeling met methotrexaat en gedurende ten minste 6 maanden daarna zwanger wordt. Daarom moet u gedurende deze hele periode een effectieve vorm van anticonceptie toepassen (zie ook de rubriek "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel").

Neem contact op met uw arts zodra u zwanger wordt tijdens de behandeling of vermoedt dat u zwanger bent. Als u zwanger wordt tijdens de behandeling moet de arts u advies geven over het risico op schadelijke effecten voor het kind ten gevolge van de behandeling.

Als u zwanger wilt worden, moet u contact opnemen met uw arts, die u mogelijk zal doorverwijzen voor specialistisch advies vóór de geplande start van de behandeling.

### **Borstvoeding**

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling, want methotrexaat gaat over in de moedermelk. Als uw arts het noodzakelijk vindt dat de behandeling met methotrexaat wordt voortgezet, moet u stoppen met het geven van borstvoeding.

### **Vruchtbaarheid bij mannen**

De beschikbare gegevens duiden niet op een verhoogd risico op misvormingen of miskramen als de vader minder dan 30 mg (15 ml)/week inneemt. Een risico kan echter niet volledig worden uitgesloten en er is geen informatie over hogere doses methotrexaat. Methotrexaat kan een genotoxisch effect hebben. Dit betekent dat het geneesmiddel genetische mutaties kan veroorzaken. Methotrexaat kan van invloed zijn op de productie van sperma en eicellen, wat in verband wordt gebracht met het risico op aangeboren afwijkingen.

U moet voorkomen dat u tijdens de behandeling met methotrexaat en gedurende ten minste 6 maanden daarna een kind verwekt of sperma doneert. Aangezien de behandeling met methotrexaat in de hogere doses die gewoonlijk worden gebruikt bij behandeling van kanker kan leiden tot onvruchtbaarheid en genetische mutaties, kan het raadzaam zijn dat mannelijke patiënten die behandeld worden met methotrexaat in doses hoger dan 30 mg (15 ml)/week, overwegen sperma op te slaan voordat de behandeling wordt gestart (zie ook de rubriek "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel").

## Rijvaardigheid en het gebruik van machines



Pas op: Dit geneesmiddel kan van invloed zijn op uw reactievermogen en uw rijvaardigheid.

Er kunnen tijdens de behandeling met Jylamvo bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel optreden, zoals vermoeidheid of duizeligheid. In sommige gevallen heeft dit invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Bestuur geen voertuig en bedien geen machines als u moe of duizelig bent.

### **Jylamvo bevat ethylparahydroxybenzoesaat en natriummethylparahydroxybenzoesaat**

Ethylparahydroxybenzoesaat (E214) en natriummethylparahydroxybenzoesaat (E219) kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd).

## 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Jylamvo mag alleen worden voorgeschreven door een arts die bekend is met de eigenschappen en het werkingsmechanisme van het geneesmiddel.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Verkeerd gebruik van Jylamvo kan leiden tot ernstige bijwerkingen en zelfs overlijden.

De duur van de behandeling wordt door de behandelend arts bepaald. De behandeling van reumatoïde artritis, ernstige juveniele idiopathische artritis, ernstige psoriasis en ernstige arthritis psoriatica met Jylamvo is langdurig.

### **De aanbevolen dosering**

Uw arts zal bepalen welke dosis Jylamvo u moet gebruiken op basis van de aandoening waarvoor u wordt behandeld, de ernst van uw aandoening en uw algemene gezondheidstoestand. Houd u precies aan de dosis en volg de aanwijzingen van uw arts precies wanneer u het geneesmiddel inneemt.

### **Dosering bij reumatische aandoeningen en huidaandoeningen (RA, JIA en psoriasis of arthritis psoriatica)**

Neem Jylamvo **slechts eenmaal per week** in. Bepaal samen met uw arts wat de meest geschikte dag van de week is om het geneesmiddel in te nemen.

Dosering bij reumatoïde artritis bij volwassenen:

De gebruikelijke aanvangsdosis is 7,5 mg (3,75 ml) eenmaal per week.

Dosering bij psoriasis en arthritis psoriatica:

De gebruikelijke aanvangsdosis is 7,5 mg (3,75 ml) eenmaal per week.

De arts kan de dosis verhogen als de gebruikte dosis niet werkzaam is, maar goed wordt verdragen. Afhankelijk van uw reactie op de behandeling en van bijwerkingen kan uw arts de dosis aanpassen.

### **Dosering bij acute lymfatische leukemie (ALL)**

Uw arts zal u vertellen welke dosis u moet innemen voor uw aandoening en wanneer u de dosis moet innemen. Houd u precies aan deze dosis.

### **Gebruik bij kinderen en adolescenten**

De arts zal de benodigde dosis berekenen op basis van het lichaamsoppervlak ( $m^2$ ) van het kind. De dosis wordt uitgedrukt als  $mg/m^2$ .

## Ouderen

Vanwege de verminderde lever- en nierfunctie en de lagere folaatreserves bij oudere patiënten moet voor hen een relatief lage dosering worden gekozen.

### **Hoe neemt u dit geneesmiddel in?**

Uw verpakking Jylamvo bevat een fles met geneesmiddel met een dop, een opzetstuk voor de fles en een witte doseerspuit. Gebruik altijd de meegeleverde spuit om uw geneesmiddel in te nemen.

Als u een ouder of verzorger bent die het geneesmiddel toedient, moet u voor en na toediening van een dosis uw handen wassen. Als u gemorst heeft, moet u dit onmiddellijk wegvegen. Draag ter bescherming wegwerphandschoenen tijdens het hanteren van Jylamvo.

Vrouwen die zwanger zijn, zwanger willen worden of borstvoeding geven, mogen methotrexaat niet hanteren.

Als Jylamvo met de huid, ogen of neus in aanraking komt, moet het blootgestelde gebied met water en zeep worden gewassen.

Jylamvo is voor oraal gebruik (via de mond) en wordt klaar voor gebruik geleverd.

**Let op: deze drank bevat 2 mg methotrexaat in 1 ml oplossing en de schaal van de doseerspuit is in ml aangegeven, niet in mg.**

Methotrexaat kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Drink wat water wanneer u het middel heeft ingenomen om ervoor te zorgen dat u de volledige dosis heeft ingeslikt en dat er geen methotrexaat in uw mond is achtergebleven.

### **Volg onderstaande instructies op wanneer u het geneesmiddel gebruikt:**

1. Draag wegwerphandschoenen tijdens het gebruik.
2. Schud de fles.
3. Verwijder de dop van de fles en duw het opzetstuk voor de fles stevig in de flesopening.
4. Duw de punt van de doseerspuit in de opening in het opzetstuk.
5. Houd de fles ondersteboven.
6. Trek de zuiger LANGZAAM uit de spuit om het geneesmiddel uit de fles in de spuit te zuigen totdat het BREEDSTE gedeelte van de witte zuiger zich op één lijn bevindt met de zwarte markering voor de benodigde dosis op de spuit. Meet NIET in het smalle gedeelte van de zuiger. Als er luchtballen in de spuit aanwezig zijn, moet u deze handeling herhalen tot alle luchtballen verdwenen zijn.
7. Draai de fles weer rechtop en verwijder de spuit zorgvuldig uit het opzetstuk, waarbij u de spuit bij de cilinder vasthoudt en niet bij de zuiger.
8. Controleer of de juiste dosis in de spuit zit.
9. Zorg ervoor dat de patiënt rechtop zit of staat voordat u het geneesmiddel toedient.
10. Plaats de punt van de spuit voorzichtig in de mond van de patiënt en richt de spuit op de binnenzijde van de wang.
11. Duw de zuiger langzaam en voorzichtig naar binnen om het geneesmiddel voorzichtig tegen de binnenkant van de wang te spuiten. Duw de zuiger NIET te krachtig naar binnen en spuit het geneesmiddel NIET achter in de mond of keel, omdat de patiënt zich dan kan verslikken. De zuiger moet voorzichtig helemaal naar binnen worden geduwd totdat deze op zijn plaats klikt.
12. Haal de spuit uit de mond van de patiënt.
13. Vraag de patiënt het geneesmiddel door te slikken en wat water te drinken, zodat er geen geneesmiddel in de mond achterblijft.
14. Plaats de dop terug op de fles zonder het opzetstuk te verwijderen. Zorg ervoor dat de dop goed dicht zit.
15. Was de spuit onmiddellijk na gebruik met een vers sopje van warm water en zeep en spoel goed af. Dompel de spuit onder in water en beweeg de zuiger verschillende keren heen en weer tot alle resten van het geneesmiddel uit de spuit zijn verwijderd, ook uit het uiteinde ervan. Haal de

zuiger vervolgens uit de cilinder en was beide grondig in het warme sopje. Spoel de zuiger en de cilinder vervolgens grondig af onder KOUD water, schud het aanhangende water eraf en droog beide onderdelen af met een schone papieren handdoek. De zuiger en de cilinder moeten samen met het geneesmiddel worden bewaard in een schone droge container en voor het volgende gebruik weer in elkaar worden gezet. Alle onderdelen van de spuit moeten vóór het volgende gebruik helemaal droog zijn.

Herhaal het bovenstaande voor elke dosis volgens de instructies van uw arts of apotheker.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Volg de doseringsaanbevelingen van uw arts. Verander nooit zelf de dosis.

Als u vermoedt dat u (of iemand anders) te veel Jylamvo heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. De arts zal bepalen of behandeling nodig is.

Een overdosis methotrexaat kan ernstige, schadelijke reacties veroorzaken. De symptomen van overdosering kunnen bestaan uit bloeding, een ongewoon gevoel van zwakte, mondzweren, misselijkheid, braken, zwarte ontlasting of bloed in de ontlasting, bloed ophoesten of bloedbraken met braaksel dat lijkt op koffiedik en afgenomen urineproductie. Zie ook rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”.

Neem de verpakking van het geneesmiddel mee wanneer u uw arts of het ziekenhuis bezoekt. Het antidotum in geval van een overdosering is calciumfolinaat.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen maar ga door met de voorgeschreven dosis. Vraag uw arts om advies.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Onderbreek of beëindig de behandeling met Jylamvo niet zonder dit eerst met uw arts te bespreken. Als u vermoedt dat u een ernstige bijwerking heeft, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u plotseling last krijgt van een piepende ademhaling, moeite met ademen, zwelling van de oogleden, het gezicht of de lippen, huiduitslag of jeuk (in het bijzonder over uw hele lichaam).

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als zich een van de volgende bijwerkingen bij u voordoet:

- ademhalingsproblemen (waaronder een algeheel gevoel van onwelzijn, droge, irriterende hoest, kortademigheid, moeite met ademen, pijn op de borst of koorts);
- bloed spugen of ophoesten\*;
- ernstige vervelling of blaarvorming van de huid;
- ongebruikelijke bloedingen (waaronder ook bloedbraken), bloeduitstortingen of neusbloedingen;
- misselijkheid, braken, onaangenaam gevoel in de buik of ernstige diarree;
- mondzweren;
- zwarte of teerachtige ontlasting;
- bloed in de urine of ontlasting;

- kleine, rode vlekjes op de huid;
  - koorts, zere keel, griepachtige symptomen;
  - gele verkleuring van de huid (geelzucht) of donkere urine;
  - pijn of moeite bij het plassen;
  - dorst en/of vaak plassen;
  - epileptische aanvallen (convulsies);
  - bewusteloosheid;
  - wazig of verminderd zien;
  - ernstige vermoeidheid.
- \*is gemeld bij methotrexaat bij patiënten met een onderliggende reumatische aandoening

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld:

**Zeer vaak** (kan bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen):

- verlies van eetlust, misselijkheid, braken, buikpijn, indigestie, ontstekingen en zweren in de mond en keel;
- bloedonderzoek dat wijst op verhoogde leverenzymwaarden.

**Vaak** (kan bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen):

- infecties;
- verstoorde bloedaanmaak met een afname van het aantal witte en/of rode bloedcellen en/of bloedplaatjes (leukocytopenie, anemie, trombocytopenie);
- hoofdpijn, vermoeidheid, licht gevoel in het hoofd;
- longontsteking (pneumonie) met droge hoest, kortademigheid en koorts;
- diarree;
- huiduitslag, roodheid van de huid en jeuk.

**Soms** (kan bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen):

- lymfoom (knobbel in de nek, de liezen of de oksels met daarmee gepaard gaande rugpijn, gewichtsverlies of nachtzweet);
- ernstige allergische reacties;
- diabetes;
- depressie;
- duizeligheid, verwardheid, toevallen;
- longbeschadiging;
- zweren en bloedingen in het maag-darmkanaal;
- leverziekten, verlaagde concentratie bloedeiwitten;
- netelroos, huidreactie in sterk licht, bruine verkleuring van de huid, haaruitval, toegenomen aantal reumanoduli, gordelroos, pijnlijke psoriasis, trage wondgenezing;
- gewrichts- of spierpijn, osteoporose (verminderde botsterkte);
- nieraandoening, zweren in de blaas (mogelijk met bloed in de urine), pijn bij het plassen;
- ontsteking en zweren in de vagina.

**Zelden** (kan bij maximaal 1 op 1000 personen voorkomen):

- een bloedziekte gekenmerkt door de aanwezigheid van zeer grote rode bloedcellen (megaloblastaire anemie);
- stemmingswisselingen;
- zwakte bij het bewegen, mogelijk beperkt tot de linker- of rechterzijde van het lichaam;
- ernstige visusstoornissen;
- ontsteking van het hartzakje, vochtophoping in het hartzakje;
- lage bloeddruk, bloedstolsels;
- tonsillitis, stoppen met ademhalen, astma;
- ontsteking van de alvleesklier, ontsteking van het maag-darmkanaal, bloed in de ontlasting, ontstoken tandvlees, indigestie;
- acute hepatitis (leverontsteking);



- verkleuring van de nagels, acne, rode of paarse vlekken als gevolg van bloedingen van bloedvaten;
- verergering van psoriasis tijdens de behandeling met uv-therapie;
- huidlaesies die lijken op zonnebrand of dermatitis na radiotherapie;
- botbreuken;
- nierfalen, verminderde of geen urineproductie, abnormale concentraties elektrolyten in het bloed;
- verstoorde zaadproductie, menstruatiestoornissen.

**Zeer zelden** (kan bij maximaal 1 op de 10 000 personen voorkomen):

- systemische virale, schimmel- of bacteriële infecties;
- ernstige beenmergaandoening (anemie), opgezwollen klieren;
- lymfoproliferatieve aandoeningen (overmatige groei van witte bloedcellen);
- slapeloosheid;
- pijn, spierzwakte, verandering van de smaakzin (metalige smaak), hersenvliesontsteking met als gevolg verlamming of braken, tintelingen in armen en benen;
- verstoorde beweging van de spieren die worden gebruikt voor spraak, moeite met praten, taalstoornis, slaperig of vermoeid gevoel, verwardheid, ongewone gewaarwordingen in het hoofd, zwelling van de hersenen, oorsuizen;
- roodheid van de ogen, schade aan het netvlies van het oog;
- vochtophoping in de longen, longinfecties;
- bloedbraken, ernstige complicaties in het maag-darmkanaal;
- leverfalen;
- infecties van de vingernagels, loskomen van de nagel uit het nagelbed, steenpuisten, verwijding van de kleine bloedvaten, schade aan bloedvaten in de huid, allergische ontsteking van bloedvaten;
- eiwit in de urine;
- verminderd libido, erectieproblemen, vaginale afscheiding, onvruchtbaarheid, borstvorming bij de man (gynaecomastie);
- koorts.

**Niet bekend** (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- pathologische verandering van de witte stof in de hersenen (leuko-encefalopathie);
  - bloedingen;
  - longbloeding\*;
  - botschade in de kaak (ten gevolge van overmatige groei van witte bloedcellen).
- \*is gemeld bij methotrexaat bij patiënten met een onderliggende reumatische aandoening

Methotrexaat kan leiden tot een daling van het aantal witte bloedcellen en daardoor uw immuunsysteem verzwakken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u symptomen van een infectie opmerkt, zoals koorts of een duidelijke verslechtering van uw algemene gezondheidstoestand of koorts met lokale tekenen van een infectie zoals keelpijn/ontsteking van de keel of mond of problemen met plassen. Er zal bloed worden afgenomen om te controleren of er sprake is van een verminderd aantal witte bloedcellen (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts vertelt welke geneesmiddelen u inneemt.

Methotrexaat kan ernstige (soms levensbedreigende) bijwerkingen veroorzaken. Daarom zal uw arts onderzoeken uitvoeren om te controleren of er sprake is van veranderingen in uw bloed (zoals een laag aantal witte bloedcellen, een laag aantal bloedplaatjes, lymfomen), nieren of lever.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit

geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden, bij voorkeur in een afgesloten kast. Onbedoelde inname kan voor kinderen dodelijk zijn.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet bewaren boven 25°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden om bederf van het geneesmiddel te voorkomen en het risico van onbedoeld morsen te verkleinen.

Voer het ongebruikte geneesmiddel 3 maanden na de eerste opening af.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxisch producten – raadpleeg uw apotheker.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is methotrexaat. Eén ml drank bevat 2 mg methotrexaat.

De andere stoffen in dit middel zijn: macrogol 400, glycerol, sinaasappelsmaak, sucralose, ethylparahydroxybenzoaat (E214), natriummethylparahydroxybenzoaat (E219), citroenzuur, tri-natriumcitraat, gezuiverd water. Zie rubriek 2 “Jylamvo bevat ethylparahydroxybenzoaat en natriummethylparahydroxybenzoaat”.

### **Hoe ziet Jylamvo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Jylamvo is een heldere, gele oplossing. Het wordt geleverd in een bruine glazen fles met een kindveilige afsluiting die 60 ml drank bevat. Elke verpakking bevat één fles, een opzetstuk voor de fles en een witte doseerspuit.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Therakind (Europe) Limited  
3 Inn's Quay  
Dublin 7  
D07 PW4F  
Ierland

### **Fabrikant**

Quay Pharmaceuticals Limited  
Quay House  
28 Parkway  
Deeside Industrial Park  
Flintshire  
CH5 2NS  
Verenigd Koninkrijk

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.