

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 1

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Emthexate PF 100 mg/ml, oplossing voor injectie
methotrexaat

(PF= Preservative Free en betekent zonder toevoeging van conserveermiddelen)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn 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 medicijn 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 Emthexate PF en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit medicijn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS EMTHEXATE PF EN WAARVOOR WORDT DIT MEDICIJN GEBRUIKT?

Medicijnengroep

Dit medicijn behoort tot de groep van de cytostatica (medicijnen tegen kanker). Dit medicijn zorgt ervoor dat kankercellen niet meer kunnen groeien, waardoor ze uiteindelijk worden gedood. Ook wordt dit medicijn gebruikt bij ernstige psoriasis en reumatoïde artritis.

Gebruiken

- Bij goedaardig en kwaadaardig gezwel van de baarmoeder.
- Bij kanker van de lymfeklieren.
- Bij kanker van de witte bloedcellen (bloedkanker).
- Bij de behandeling en ter voorkoming van bloedkanker in het centrale zenuwstelsel (leukemische meningitis).
- Bij kanker van de botten.
- Bij tumor van hoofd en hals in een vergevorderd stadium.
- Bij kwaadaardig gezwel van de blaas.
- Bij vergevorderd stadium van mycosis fungoïdes, een vorm van huidkanker.
- Bij ernstige psoriasis (een huidziekte), nadat is gebleken dat andere behandelingen onvoldoende

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023

Bladzijde : 2

resultaat geven.

- Bij ernstige actieve reumatoïde artritis (een gewrichtsaandoening), nadat is gebleken dat andere medicijnen onvoldoende resultaat geven.

2. WANNEER MAG U DIT MEDICIJN NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- Wanneer de werking van uw **nieren** ernstig verminderd is. Dit kunt u merken doordat u minder vaak moet plassen.
- Wanneer de werking van uw **lever** ernstig verminderd is.
- Wanneer uw **bloedbeeld** niet goed is. Dit kunt u merken aan onder andere bloedarmoede, onverwachte bloedingen en/of blauwe plekken, koorts, keelpijn en/of blaasjes in de mond of rond de anus.
- Wanneer uw **longen** beschadigd zijn als gevolg van een eerdere behandeling met methotrexaat.
- Wanneer u een overmatige hoeveelheid **alcohol** gebruikt (zie 'Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?').
- Wanneer u ernstig **verzwakt** bent en zich niet goed voelt.
- Wanneer u **borstvoeding** geeft en daarnaast, voor niet-oncologische indicaties (voor niet-kankerbehandeling) wanneer u **zwanger** bent (zie rubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid').

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

- Wanneer uw **nieren** minder goed werken, het duurt dan langer voor dit medicijn uit het bloed is.
- Wanneer u een **ontsteking** heeft, de behandeling met dit medicijn zal gestopt worden en u zult medicijnen krijgen die de ontsteking tegengaan.
- Wanneer u een **maagzweer** heeft.
- Wanneer u een ernstige **ontsteking van de darmen** (colitis ulcerosa) heeft.
- Wanneer u **verzwakt** bent.
- Wanneer u **zeer jeugdig** of **zeer oud** bent. Het kan voorkomen dat kinderen periodiek worden onderzocht om vroegtijdig mogelijke leerachterstanden te ontdekken.
- Wanneer u tijdens de behandeling last krijgt van een **droge hoest** zonder daarbij slijm op te hoesten, u moet dit zo snel mogelijk aan uw arts melden. Deze kan besluiten de behandeling met dit medicijn te stoppen. Eventueel kunnen testen gedaan worden om de werking van uw longen te bepalen.
- Wanneer u tijdens de behandeling last krijgt van **diarree** en een **ontsteking van het mondslijmvlies**, moet u dit zo snel mogelijk aan uw arts melden. Deze kan besluiten om de behandeling met dit medicijn te stoppen.
- Wanneer de oplossing met methotrexaat op uw huid wordt **gemorst**, u moet dit met veel water wegspoelen.

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023

Bladzijde : 3

- Wanneer u tegelijkertijd **bestraald** wordt (radiotherapie), het risico op het plaatselijk afsterven van zachte weefsels (zoals spierweefsel, pezen en kraakbeen) kan verhoogd zijn.
- Het periodiek onderzoeken van kinderen, om op tijd vermindering van de ontwikkeling en leerprestaties te achterhalen, verdient de aanbeveling.
- Wanneer uw bloed niet goed is, omdat uw beenmerg veel te weinig bloedcellen maakt, kan eventueel het toedienen van extra bloed nodig zijn.
- Wanneer u een ontsteking (infectie) krijgt tijdens de behandeling, zal de behandeling met dit medicijn gestopt worden en zult u medicijnen krijgen, die de ontsteking tegengaan.

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.

Als u, uw partner of uw verzorger nieuwe neurologische symptomen opmerken, zoals algemene spierzwakte, verstoring van het gezichtsvermogen, veranderingen in denken, geheugen en oriëntatie die leiden tot verwardheid en veranderingen in de persoonlijkheid, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts omdat dit symptomen kunnen zijn van een zeer zeldzame, ernstige herseninfectie genaamd progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

Methotrexaat heeft tijdelijk invloed op de productie van sperma en eicellen. Methotrexaat kan een miskraam en ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken. Als u een vrouw bent, moet u vermijden dat u zwanger wordt wanneer u methotrexaat gebruikt en gedurende ten minste 6 maanden nadat de behandeling is gestopt. Als u een man bent, moet u vermijden dat u een kind verwekt wanneer u methotrexaat gebruikt en gedurende ten minste 3 maanden nadat de behandeling is gestopt. Zie ook de rubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid'.

Tijdens de behandeling met dit medicijn worden meestal onderzoeken gedaan in uw bloed en urine. Met behulp van deze onderzoeken wordt onderzocht of uw lever en nieren goed werken. Wanneer dit niet het geval is, kan uw arts verdere onderzoek naar de lever of nieren uitvoeren.

Aanbevolen vervolgonderzoeken en voorzorgsmaatregelen bij psoriasis en reumatoïde artritis

Zelfs wanneer methotrexaat in lage doseringen wordt gebruikt, kunnen ernstige bijwerkingen voorkomen. Om deze tijdig te herkennen, moet uw arts controles en laboratoriumtesten uitvoeren.

Voorafgaand aan de start van de behandeling

Voordat u met de behandeling begint, zal uw bloed worden gecontroleerd om te zien of u genoeg bloedcellen heeft. Uw bloed zal ook worden getest om te controleren hoe uw lever werkt en om na te gaan of u hepatitis heeft. Verder zullen serumalbumine (een eiwit in het bloed), staat van hepatitis (ontsteking van de lever) en nierfunctie worden gecontroleerd. De arts kan ook besluiten om andere levertesten uit te voeren. Sommige hiervan kunnen afbeeldingen zijn van uw lever en voor andere kan een klein stukje weefsel uit de lever nodig zijn om het nauwkeuriger te onderzoeken. Uw arts kan ook controleren of u tuberculose heeft en kan röntgenfoto's maken van uw borstkas of een longfunctietest uitvoeren.

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 4

Tijdens de behandeling

Uw arts kan de volgende onderzoeken uitvoeren:

- onderzoek van de mondholte en de keelholte op veranderingen in het slijmvlies zoals ontsteking of zweervorming
- bloedonderzoek/bloedbeeld met hoeveelheid bloedcellen en meting van methotrexaatspiegels in serum
- bloedonderzoek om de leverfunctie te controleren
- beeldvormingsonderzoeken om de conditie van de lever te controleren
- klein stukje weefsel dat uit de lever is genomen om het nauwkeuriger te onderzoeken
- bloedonderzoek om de nierfunctie te controleren
- controle van de luchtwegen en, indien nodig, longfunctietest.

Het is belangrijk dat u op komt dagen voor deze geplande onderzoeken.

Als de resultaten van een van deze testen opvallend zijn, zal uw arts uw behandeling hierop aanpassen.

Ouderen

Ouderen die behandeld worden met methotrexaat dienen onder strikt, medisch toezicht te staan zodat mogelijke bijwerkingen zo vroeg mogelijk kunnen worden opgespoord.

Leeftijdsgerelateerde verminderde lever- en nierfunctie en lage reserves van het vitamine foliumzuur in het lichaam op oudere leeftijd vereisen een relatief lage dosering van methotrexaat.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Emthexate PF nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De in deze rubriek genoemde medicijnen kunnen bij u bekend zijn onder een andere naam, vaak de merknaam. In deze rubriek wordt alleen de naam van de werkzame stof of van de groep van werkzame stoffen van het medicijn genoemd en niet de merknaam! Kijk daarom altijd goed op de verpakking of in de bijsluiter wat de werkzame stof is van de medicijnen die u gebruikt.

Een wisselwerking wil zeggen dat (genees)middelen bij gelijktijdig gebruik elkaars werking en/of bijwerking beïnvloeden. Een wisselwerking kan optreden bij gelijktijdig gebruik van deze oplossing voor injectie met:

- glutamine (**aminozuur betrokken bij stofwisselingsprocessen**). Glutamine kan de schadelijke effecten van methotrexaat versterken
- **pijnstillers** zoals acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, diclofenac, ibuprofen en naproxen. Deze wisselwerking geldt vooral voor hoge doseringen Emthexate PF. Bij aandoeningen van de gewrichten worden bovengenoemde pijnstillers wel gecombineerd met Emthexate PF. Hierbij gaat het echter om lage doseringen Emthexate PF

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023

Bladzijde : 5

- probenicide en allopurinol (**medicijnen bij jicht**)
- sulfonamiden zoals sulfadiazine, sulfafurazol, sulfamethizol, trimethoprim, sulfamethoxazol/trimethoprim, sulfametrol/trimethoprim (**medicijnen tegen ontstekingen**)
- fenytoïne (**medicijn bij epilepsie en bij stoornissen in het kloppen van het hart**)
- tetracyclinen (doxycycline, minocycline, tetracycline); **medicijnen tegen ontstekingen**
- chlooramfenicol (**medicijn tegen ontstekingen**)
- p-aminobenzoëzuur (**medicijn bij huidaandoeningen**)
- doxorubicine, bleomycine, cyclofosfamide, vincristine, cisplatine, cytosine arabinoside, asparaginase (**andere medicijnen tegen kanker**)
- aminoglycosiden zoals amikacine, gentamicine, neomycine, netilmycine, tobramycine (**medicijnen tegen ontstekingen**)
- prednison en hydrocortison (**corticosteroiden**)
- **bestraling** bij radiotherapie
- **inenting** met vaccins, die levend-virus bevatten
- vitaminepreparaten, die **foliumzuur** (vitamine B11) of afgeleiden van foliumzuur bevatten (bijvoorbeeld folinezuur)
- penicillines (**medicijnen tegen infecties**). Penicillines kunnen de uitscheiding van methotrexaat verminderen, waardoor bijwerkingen mogelijk kunnen toenemen.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Tijdens de gehele behandeling met dit medicijn mag u geen alcohol of andere medicijnen, die schadelijk zijn voor de lever, gebruiken.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Gebruik dit medicijn niet tijdens de zwangerschap, behalve als uw arts dit medicijn heeft voorgeschreven voor een behandeling tegen kanker. Methotrexaat kan aangeboren afwijkingen veroorzaken, schadelijk zijn voor het ongeboren kind of tot een miskraam leiden. Het medicijn wordt in verband gebracht met misvormingen van de schedel, het gezicht, het hart en de bloedvaten, hersenen en ledematen. Het is daarom van groot belang dat methotrexaat niet wordt gegeven aan vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden, tenzij het wordt gebruikt voor een behandeling tegen kanker.

Als het medicijn niet vanwege kanker wordt gebruikt, moet bij vrouwen die zwanger kunnen worden de mogelijkheid van een zwangerschap worden uitgesloten voordat de behandeling start, bijvoorbeeld door middel van zwangerschapstests.

Gebruik dit medicijn niet als u zwanger wilt worden. U moet vermijden dat u tijdens de behandeling met methotrexaat en gedurende ten minste 6 maanden daarna zwanger wordt. Daarom moet u gedurende deze hele periode effectieve anticonceptie gebruiken (zie ook de rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?').

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u zwanger wordt tijdens de behandeling of als u vermoedt dat u zwanger bent. Als u zwanger wordt tijdens de behandeling, dient u advies te krijgen in

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023

Bladzijde : 6

verband met het risico op schadelijke effecten op het kind door de behandeling.

Als u zwanger wilt worden, dient u contact op te nemen met uw arts, die u kan doorverwijzen voor deskundig advies vóór de geplande start van de behandeling.

Borstvoeding

Tijdens de borstvoeding dit medicijn niet gebruiken.

Vruchtbaarheid bij de man

De beschikbare gegevens wijzen niet op een verhoogd risico op misvormingen of een miskraam als de vader methotrexaat gebruikt in een dosis van minder dan 30 mg/week. 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 medicijn genetische mutaties kan veroorzaken. Methotrexaat kan invloed hebben op de productie van sperma, wat in verband wordt gebracht met het risico op aangeboren afwijkingen.

U dient te vermijden dat u tijdens de behandeling met methotrexaat en gedurende ten minste 3 maanden daarna een kind verwekt of sperma doneert. De behandeling met methotrexaat in hogere doses die vaak bij de behandeling tegen kanker worden gebruikt, kan leiden tot onvruchtbaarheid en genetische mutaties. Het is daarom raadzaam dat mannelijke patiënten die worden behandeld met methotrexaat in hogere doses dan 30 mg/week, overwegen sperma op te slaan voordat de behandeling wordt gestart (zie ook de rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?').

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u last heeft van de bijwerkingen troebel zicht, sufheid en verlamming van een deel van het lichaam, bestuur dan geen voertuigen en/of bedien geen machines die oplettendheid vereisen.

Emthexate PF bevat natrium

Dit medicijn bevat 101 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon van 10 ml oplossing voor injectie. Dit komt overeen met 5 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit medicijn bevat 506 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon van 50 ml oplossing voor injectie. Dit komt overeen met 25,3 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Neem contact op met uw arts of apotheker als u langdurig een dosis per dag nodig heeft, vooral als u is aangeraden een zoutarm (natriumarm) dieet te volgen.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MEDICIJN?

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

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 7

Belangrijke informatie over de dosering van Emthexate PF (methotrexaat):

U mag Emthexate PF (methotrexaat) bij de behandeling van reumatische aandoeningen of aandoeningen van de huid **slechts 1 keer per week gebruiken**. Als u te veel van Emthexate PF (methotrexaat) gebruikt, kan dat dodelijk zijn. Lees rubriek 3 'Hoe gebruikt u dit medicijn?' van deze bijsluiter goed. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

De geadviseerde dosering is

Hoeveel u van dit medicijn toegediend krijgt, hoe vaak en of het met andere medicijnen gecombineerd moet worden, hangt af van de indicatie waarvoor u het krijgt. De dosering is afhankelijk van het advies van uw arts en van de aandoening waarvoor u het krijgt. De toediening van dit medicijn dient bij de behandeling van psoriasis en reumatoïde artritis éénmaal per week plaats te vinden.

Als u merkt dat dit medicijn te sterk of juist te weinig werkt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Als u stopt met het gebruik van dit medicijn

Wanneer zonder advies van uw arts plotseling gestopt wordt met de toediening van dit medicijn kunnen de verschijnselen die voor het begin van de behandeling bestonden weer optreden.

Raadpleeg bij twijfel altijd uw arts.

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

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen onder meer voorkomen:

Bloed en lymfestelsel

Bloedarmoede, onverwachte bloedingen en of blauwe plekken.

Zeer zelden: lymfoproliferatieve aandoeningen (overmatige groei van witte bloedcellen).

Immuunsysteem

Koorts, verlaagde weerstand tegen ziekte, infecties, ernstige ontstekingen, bijvoorbeeld ontstekingen van uw mondslimvlies. Ook kunnen overgevoelighedsreacties optreden. U kunt dit herkennen doordat u plotseling onwel wordt, angstgevoelens krijgt, bleek of juist rood wordt of in een shocktoestand raakt. Ook kunt u last krijgen van jeuk, rillingen, benauwdheid, zweten of een snelle hartslag.

Zenuwstelsel

Hoofdpijn, wazig zien, slaperigheid, stijve nek, rugpijn, ontsteking van het hersenweefsel (u kunt dit herkennen aan koorts, hoofdpijn, onrust, slaperigheid en een verminderd bewustzijn), verwardheid,

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 8

prikkelbaarheid, vergeetachtigheid, coördinatiestoornis, verlamming van een deel van het lichaam, een aanval van kramp, stuipen en problemen met praten of schrijven kunnen ontstaan. Ook kan een neurologisch syndroom optreden. U kunt dit herkennen doordat u zich anders gaat gedragen of doordat uw onwillekeurige reacties op bepaalde prikkels (reflexen) anders zijn. Ook kan uw coördinatie tussen wat u ziet en uw bewegingen verminderd zijn.

Bepaalde ziekte van het ruggenmerg (myelopathie).

Ademhaling

Bloedspugen of ophoesten is gemeld bij methotrexaat bij patiënten met een onderliggende reumatische aandoening. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u deze bijwerking opmerkt.

Tevens is longbloeding (frequentie niet bekend) gemeld bij methotrexaat bij patiënten met een onderliggende reumatische aandoening.

Ontsteking of een andere aandoening van de longen. U kunt dit herkennen doordat u moet hoesten (vooral een droge kriebelhoest, waarbij u geen slijm ophoest), doordat u kortademig bent of koorts heeft.

Bloedvaten

Ontsteking van bloedvaten (vasculitis).

Maag en darmen

Misselijkheid, verminderde eetlust, opspugen van bloed, keelontsteking, ontsteking van het darmslijmvlies, bloeding, pijn in de onderbuik, maagzweer en zwarte ontlasting, braken, diarree, uitdroging.

Lever en gal

Vermindering van de werking van de lever als gevolg van een ernstige leverziekte.

Huid

Rode huiduitslag, jeuk (pruritus), huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (netelroos, galbulten), overgevoeligheid voor licht of zonlicht (fotosensibiliteit), pigmentvlekken, haaruitval, blijvende verwijding van kleine oppervlakkig bloedvaatjes in de huid (teleangiëctasie), acne en steenpuisten kunnen optreden. Een door bestraling of zonnebrand rode of overgevoelige huid kan opnieuw last geven.

Ernstige allergische reactie met hoge koorts, blaren op de huid, gewrichtspijnen en/of oogontsteking (Stevens-Johnsonsyndroom).

Niet bekend: roodheid en vervellen van de huid.

Botten en spieren

Spierpijn, gewrichtspijn, botontkalking. In combinatie met bestraling is er een verhoogd risico op afsterving van bijvoorbeeld spierweefsel, pezen, kraakbeen (weke delen).

Niet bekend: botschade in de kaak (als gevolg van overmatige groei van witte bloedcellen).

Urineweg en nieren

Verminderde werking van de nieren, uitdrogingsverschijnselen, blaasontsteking, bloed in de urine.

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 9

Geslachtsorganen en borsten

Borstvorming bij mannen (gynaecomastie), verminderde vorming van eicellen of zaadcellen, onregelmatige menstruele cyclus, vaginale afscheiding, onvruchtbaarheid, een miskraam, afwijkingen aan de foetus, verminderde geslachtsdrift en impotentie kunnen optreden.

Overig

Zich niet lekker voelen, onverklaarbare moeheid, koude rillingen, duizeligheid, suikerziekte en een vergrote lymfklier (lymfoom) kunnen optreden.

Er is onvoldoende bewijs om vast te stellen of het gebruik van methotrexaat een verhoogd risico geeft op het ontstaan van tumoren.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. HOE BEWAART U DIT MEDICIJN?

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

Verdunningen van methotrexaat, bewaard bij kamertemperatuur (15-25°C) en buiten invloed van licht zijn 24 uur houdbaar.

Gebruik dit medicijn niet als u ziet dat de oplossing niet helder is.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na `EXP`. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert, worden ze op een juiste manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

- De werkzame stof in dit medicijn is methotrexaat dinatrium, overeenkomend met 100 mg

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023

Bladzijde : 10

methotrexaat per ml.

- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit medicijn zijn natriumhydroxide en water voor injectie.

Hoe ziet Emthexate PF eruit en wat zit er in een verpakking?

De oplossing voor injectie is een heldere, oranje tot bruine oplossing vrij van deeltjes.

Emthexate PF is verpakt in injectieflacons van 10 ml of 50 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

Fabrikant

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

In het register ingeschreven onder

RVG 10632

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in februari 2023.

0123.23v.LD

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 11



De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Emthexate PF 100 mg/ml, oplossing voor injectie is een steriele, waterige hypertone oplossing van het natriumzout van methotrexaat zonder toevoeging van conserveermiddelen (PF= Preservative Free) en bevat per flacon respectievelijk 1000 mg en 5000 mg methotrexaat.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke Emthexate PF injectieflacon van 10 ml oplossing voor injectie bevat 101 mg natrium.

Elke Emthexate PF injectieflacon van 50 ml oplossing voor injectie bevat 506 mg natrium.

KLINISCHE GEGEVENS

Therapeutische indicaties

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

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

Methotrexaat wordt alleen of in combinatietherapie, in normale of hoge dosering gebruikt bij de behandeling van acute lymfoblastische leukemie (leukemie in het centrale zenuwstelsel en onderhoudsbehandeling van leukemie), osteosarcoom, non-Hodgkin lymfoom, Burkitt lymfoom, vergevorderde stadia van hoofd/hals tumoren, invasieve blaastumoren en vergevorderde stadia van mycosis fungoides.

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

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

Dosering en wijze van toediening

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 12

Belangrijke informatie over de dosering van Emthexate PF (methotrexate)

Emthexate PF (methotrexate) mag bij de behandeling van reumatoïde artritis of psoriasis **slechts 1 keer per week worden gebruikt**. Fouten in de dosering van Emthexate PF (methotrexate) kunnen ernstige bijwerkingen tot gevolg hebben die dodelijk kunnen zijn. Lees deze rubriek van de samenvatting van productkenmerken heel zorgvuldig door.

De dosering van methotrexate, de doseerfrequentie, de totale dosis en het toepassen van combinatie met andere cytostatica en/of folinezuur zijn aan frequente wijzigingen onderhevig met het vorderen van de wetenschappelijke kennis. Methotrexate mag alleen worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met een behandeling met methotrexate en die volledig op de hoogte zijn van de risico's van een dergelijke behandeling.

Tumoren van hoofd en hals

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

Trofoblastische tumoren

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

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

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

Leukemie in het centrale zenuwstelsel

Bij leukemische meningitis wordt methotrexate zowel profylactisch als therapeutisch toegepast. Bij intrathecale toediening dient methotrexate zonder conserveermiddel te worden toegepast. De maximale concentratie voor intrathecale toediening bedraagt 1 mg/ml. Verdunning met 0,9% NaCl is mogelijk.

De intrathecaal te geven dosering is afhankelijk van de leeftijd van de patiënt: jonger dan 1 jaar, 6 mg; 1 jaar, 8 mg; 2 jaar, 10 mg; 3 jaar en ouder, 12 mg.

De intrathecale methotrexatedosis bij volwassenen mag de 15 mg niet overschrijden.

Evaluatie van de therapie geschiedt onder meer op basis van de liquorcytologie.

Bij intrathecale toediening kunnen plasmamethotrexatespiegels worden bereikt, die algemene toxiciteit kunnen veroorzaken.

Voor de behandeling van meningeale leukemie kan intrathecaal methotrexate gegeven worden. De toediening met een interval van minder dan 1 week kan resulteren in een verhoogde subacute toxiciteit. Methotrexate wordt toegediend tot de telling van de cellen in het cerebrospinaal vocht weer normaal is. Op dat punt wordt één bijkomende dosis aangeraden.

Voor profylaxe van meningeale leukemie is de dosering dezelfde als voor de behandeling, behalve de intervallen tussen de behandeling, waarvoor de arts de medische literatuur dient te raadplegen.

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 13

Leukemie

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

Osteosarcoma

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

Mycosis fungoides

Therapie met methotrexaat geeft een klinische remissie in de helft van de behandelde gevallen. De grootte van de dosis en de aanpassing van de behandeling door het verlagen en stopzetten van het middel worden bepaald door het effect bij de patiënt en door hematologische monitoring. Methotrexaat wordt intramusculair gegeven in doses van 50 mg of meer éénmaal per week, of 25 mg tweemaal per week.

Psoriasis

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

De dosis bij volwassenen bedraagt 10-25 mg éénmaal per week intramusculair of intraveneus toe te dienen.

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

Reumatoïde artritis

Bij intraveneuze of intramusculaire toediening van methotrexaat bij reumatoïde artritis bedraagt de aanvangsdosis bij volwassenen 10 mg éénmaal per week. Zonodig kan deze dosis worden verhoogd in stappen van 2,5 mg per keer tot maximaal een dosis van 25 mg éénmaal per week. Bij de opeenvolgende dosisverhogingen van elk schema dient steeds een interval van ca. 6 weken in acht genomen te worden.

Een week voor aanvang van de therapie kan eventueel een proefdosis methotrexaat van 5-10 mg parenteraal worden gegeven om de reactie van de patiënt na te gaan.

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

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

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 14

Methotrexaat in hoge doseringen

Ten minste 24 uur voor de methotrexaatinfusie wordt begonnen met het toedienen van oraal natriumbicarbonaat: 1 g per 4-6 uur. Dit dient te worden voortgezet tot 24 uur na de laatste folinezuurdosering. Voor het begin van de methotrexaattoediening dient de pH van de urine hoger te zijn dan 7,5, de creatinineklaring groter dan 60 ml/min. en het serumcreatinine minder dan 120 µmol/l. De urineproductie dient meer te zijn dan 2000 ml/m²/24 uur.

De methotrexaatdosis kan 200 mg/m²-12 g/m² bedragen. Deze kan worden toegediend als intraveneuze infusie in een concentratie van 2,5 tot 25 mg per ml, in 100 ml tot respectievelijk 1 l fysiologische zoutoplossing in ten minste 30 min. tot respectievelijk 6 uur. Binnen 24 uur na de methotrexaatinfusie dient te worden gestart met folinezuurtherapie, om normale cellen van toxische effecten te redden. De dosis folinezuur is afhankelijk van de dosis methotrexaat. Vaak wordt als volgt gedoseerd: 15 mg intraveneus elke 3 uur gedurende 24 uur, vervolgens 15 mg oraal elke 6 uur gedurende de volgende 24 uur. Indien de plasmamethotrexaat concentratie lager is dan 10⁻⁷ mol/l, kan de folinezuurtoediening worden beëindigd. Bij verhoging van de serumcreatininespiegel of verlaging van de creatinineklaring dient de folinezuurdosering te worden verhoogd. Een ander reddingsschema omvat de toediening van folinezuur 24 uur na het begin van de methotrexaat infusie in de dosering van 5% van de totale methotrexaat dosis (maximaal 500 mg folinezuur) in 200 ml fysiologische zoutoplossing in 2 uur. Vervolgens wordt gedurende 3 dagen elke 6 uur 15 mg folinezuur oraal toegediend. De toepassing van hoge dosis methotrexaat in combinatie met folinezuur-reddingstherapie dient uitsluitend te worden uitgevoerd door oncologen met ervaring in deze methode.

Dosisaanpassing

Bij therapie met de standaarddosering 40 mg/m² lichaamsoppervlak dient de dosis methotrexaat te worden gereduceerd volgens onderstaand schema, indien leucocyten of trombocyten op de eerste dag van behandeling zijn verlaagd; de laagste waarde bepaalt de hoogte van de dosis.

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

Indien het aantal leucocyten 2500-3500/mm³ en/of het aantal trombocyten 75000-125000/mm³ bedraagt, is het beter één week geen cytostatica toe te dienen. Bij een hersteld bloedbeeld kan de kuur worden voortgezet, bij een nog niet hersteld bloedbeeld kan dosisreductie worden toegepast. Methotrexaat dient niet te worden toegepast bij patiënten met een creatinineklaring minder dan 60 ml/min. Therapie met hoge doseringen methotrexaat dient te worden uitgesteld bij levertoxiciteit.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 15

Methotrexaat mag niet worden toegediend tijdens de zwangerschap en aan patiënten met een algemeen slechte voedingstoestand. Voorts is methotrexaat gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, beenmerghypoplasie, leucopenie, trombocytopenie, anemie, alcoholmisbruik, overgevoeligheid voor methotrexaat en longtoxiciteit ten gevolge van methotrexaat. Tijdens het gebruik van methotrexaat mag geen borstvoeding worden gegeven.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Zo dient de toediening van methotrexaat bij de behandeling van psoriasis en reumatoïde artritis ook alleen plaats te vinden éénmaal per week en onder strenge controle van een specialist met ervaring op dermatologisch en reumatologisch gebied.

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

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

Vorbijgaande afwijkingen in de leverfunctietesten werden dikwijls waargenomen na methotrexaattoediening en leidden meestal niet tot een wijziging in de therapie. Blijvende afwijkingen in de leverfunctietesten juist voor de toediening en/of serumalbumineverlaging kunnen op een ernstige levertoxiciteit wijzen en vereisen onderzoek.

Longfunctietesten kunnen nuttig zijn indien een methotrexaat-geïnduceerde longziekte vermoed wordt, vooral indien basislijnmetingen beschikbaar zijn.

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

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

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 16

aangewezen. Bij het optreden van longtoxiciteit is het opnieuw toedienen van methotrexaat gecontra-indiceerd.

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.

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

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

Het onderzoek naar het carcinogeniteitsrisico bij gebruik door reumatoïde artritis patiënten is beperkt.

Bij de bereiding van methotrexatinjecties dienen beschermende handschoenen, een mondmasker en een veiligheidsbril te worden gedragen. De bereiding van methotrexaat dient zoals die van elk cytostaticum bij voorkeur plaats te vinden in een beschermende kast met verticale luchtstroom. Bij morsen van methotrexaat dient met veel water te worden gespoeld.

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

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

Methotrexaattoediening tegelijkertijd met radiotherapie kan het risico op necrose van weke delen verhogen.

Bij kinderen wordt het aangeraden om periodiek specifieke cognitieve testen uit te voeren om cognitieve stoornissen in een vroeg stadium te ontdekken.

Leverfunctietesten (bij niet-oncologische indicaties)

Behandeling mag niet worden gestart of moet worden gestopt als er aanhoudende of significante afwijkingen zijn in leverfunctietesten, andere niet-invasieve onderzoeken naar leverfibrose of leverbiopsies.

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 17

Tijdelijke verhogingen in transaminasen tot twee of drie keer de normale bovengrens zijn gerapporteerd in patiënten met een frequentie van 13-20%. Aanhoudende verhoging in levergerelateerde enzymen en/of verlaging van de serumalbumine kunnen wijzen op ernstige hepatotoxiciteit. In het geval van aanhoudende verhoging in levergerelateerde enzymen dient te worden overwogen om de dosis te verlagen of de behandeling te staken.

Histologische veranderingen, fibrose en in zeldzamere gevallen levercirrose hoeven niet worden voorafgegaan door abnormale leverfunctietesten. Er zijn gevallen van cirrose waarbij transaminasen normaal zijn. Daarom moeten naast leverfunctietesten niet-invasieve diagnostische methoden voor het controleren van de leverconditie worden overwogen. Een leverbiopsie moet op individuele basis worden overwogen waarbij rekening moet worden gehouden met de comorbiditeiten van de patiënt, de medische geschiedenis en de risico's die verband houden met een biopsie. Risicofactoren voor hepatotoxiciteit zijn onder meer overmatig voorafgaand alcoholgebruik, persistente verhoging van leverenzymen, voorgeschiedenis van leverziekte, familieanamnese met erfelijke leveraandoeningen, diabetes mellitus, obesitas en eerder contact met hepatotoxische middelen of chemicaliën en langdurige behandeling met methotrexaat.

Andere hepatotoxische geneesmiddelen mogen niet tijdens de behandeling met methotrexaat worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Consumptie van alcohol moet worden vermeden (zie rubrieken Contra-indicaties en Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Bij patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken, moeten leverenzymen nauwlettender worden gecontroleerd.

Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus, aangezien in geïsoleerde gevallen tijdens de behandeling met methotrexaat levercirrose optrad zonder enige verhoging van de transaminasen.

Vruchtbaarheid

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

Teratogeniciteit – Risico voor de voortplanting

Methotrexaat veroorzaakt bij de mens embryotoxiciteit, spontane abortus en foetale defecten. Om die reden moeten de mogelijke effecten op de voortplanting, miskraam en aangeboren afwijkingen worden besproken met vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd. In niet-oncologische indicaties moet, voordat Emthexate PF wordt gebruikt, worden bevestigd dat de patiënt niet zwanger is. Als vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden behandeld, moeten zij tijdens de behandeling en gedurende ten minste zes maanden daarna effectieve anticonceptie gebruiken.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 18

Gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld bij patiënten die methotrexaat kregen, meestal in combinatie met andere immunosuppressieve medicatie. PML kan fataal zijn en moet worden overwogen in de differentiaaldiagnose bij immunosuppressieve patiënten met nieuw optredende of verergerende neurologische symptomen.

Hulpstoffen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 101 mg natrium per injectieflacon van 10 ml oplossing voor injectie, overeenkomend met 5 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 506 mg natrium per injectieflacon van 50 ml oplossing voor injectie, overeenkomend met 25,3 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Emthexate PF wordt beschouwd als rijk aan natrium. Hiermee moet vooral rekening worden gehouden bij mensen met een zoutarm dieet.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

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

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

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

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 19

Orale antibiotica (waaronder tetracyclines, chlooramfenicol en niet-absorbeerbare breedspectrum antibiotica) kunnen de darmflora beïnvloeden en methotrexaat (re)absorptie belemmeren. Interactie met straling bij radiotherapie kan optreden. Met andere cytostatica kan farmacodynamische interactie voorkomen: de therapeutische en toxische werking wordt versterkt.

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

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

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

FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (E524), water voor injectie.

Gevalen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies.

Houdbaarheid

30 maanden.

Gebruik de Emthexate oplossing voor injectie niet wanneer de oplossing niet helder is.

Verdunningen van methotrexaat, bewaard bij kamertemperatuur (15-25°C) en buiten invloed van licht, zijn chemisch en fysisch ten minste 24 uur stabiel.

Vanuit een microbiologisch standpunt, dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Wordt het product niet onmiddellijk gebruikt, dan vallen de bewaartermijnen en – omstandigheden na openen en voorafgaand aan toedienen onder de verantwoordelijkheid van de toediener. Normaal gesproken zal de bewaartermijn niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 20 januari 2023
Bladzijde : 20

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek Houdbaarheid.

Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Glazen injectieflacon (kleurloos, type I) met bromobutylrubberen stopper, aluminium sluiting en polypropyleen klikdop (snap-cap).

Emthexate PF is verpakt in injectieflacons à 10 ml en 50 ml.

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

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Oplossingen kunnen verder worden doorverdund (tot 1 mg/ml) met 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucose-oplossing.

Ieder contact met vloeistof dient te worden vermeden. Tijdens bereiding dient een strikt aseptische werktechniek te worden toegepast; als beschermende maatregelen zijn het gebruik van handschoenen, mondkap, veiligheidsbril en beschermende kleding noodzakelijk. Het gebruik van een LAF-kast met verticale stroomrichting wordt aanbevolen. Tijdens toediening dienen handschoenen gedragen te worden.

Bij de afvalverwerking dient de cytotoxische aard van dit middel in aanmerking te worden genomen.

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