

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emthexate PF 100 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere oranje tot bruine oplossing, vrij van deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Methotrexate 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 methotrexate mogelijk
- bij trofoblasttumoren met laag risico wordt methotrexate als monotherapie gebruikt
- bij trofoblasttumoren met hoog risico wordt methotrexate in combinatietherapie gebruikt.

Methotrexate 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), osteosaroom, non-Hodgkin lymfoom, Burkitt lymfoom, vergevorderde stadia van hoofd/hals tumoren, invasieve blaastumoren en vergevorderde stadia van mycosis fungoides.

Methotrexate kan worden toegepast bij de symptomatische behandeling van psoriasis bij volwassenen,

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

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.

Methotrexate 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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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.

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

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

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

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

Voor de behandeling van meningeale leukemie kan intrathecaal methotrexaat gegeven worden. De toediening met een interval van minder dan 1 week kan resulteren in een verhoogde subacute toxiciteit. Methotrexaat 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.

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

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

aanvangsdosis bij volwassenen 10 mg éénmaal per week. Zo nodig 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.

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 leukocyten of trombocyten op de eerste dag van behandeling zijn verlaagd; de laagste waarde bepaalt de hoogte van de dosis.

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

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Indien het aantal leukocyten 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.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Methotrexaat mag niet worden toegediend tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6) en aan patiënten met een algemeen slechte voedingstoestand. Voorts is methotrexaat gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, alcoholmisbruik, overgevoeligheid voor methotrexaat en longtoxiciteit ten gevolge van methotrexaat.

Tijdens het gebruik van methotrexaat mag geen borstvoeding worden gegeven (zie rubriek 4.6).

4.4 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.

Voorbijgaande 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,

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

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 leukopenie 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 corticosteroiden 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 methotrexaatinjecties 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.

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Methotrexaattoediening tegelijkertijd met radiotherapie kan het risico op necrose van weke delen verhogen (zie rubriek 4.8).

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.

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 4.3 en 4.5). 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.

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

Teratogeniciteit – Risico voor de voortplanting

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

Voor anticonceptieadvies voor mannen zie rubriek 4.6.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Gevalen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld bij patiënten die methotrexate 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.

Fotosensitiviteit

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

Radiodermatitis en zonnebrand kunnen tijdens de behandeling met methotrexate terugkeren (recallfenomeen). Psoriasisische laesies kunnen verergeren door uv-straling en gelijktijdige toediening van methotrexate.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Glutamine kan een reductie van de tubulaire secretie van methotrexate veroorzaken en zo de toxische

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

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.

Orale antibiotica (waaronder tetracyclines, chlooramfenicol en niet-absorbeerbare breed spectrum antibiotica) kunnen de darmflora beïnvloeden en methotrexaat (re)absorptie belemmeren.

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

Interactie met straling bij radiotherapie kan optreden (zie rubrieken 4.4 en 4.8). 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 intrathecally 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

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

trimethoprim/sulfamethoxazol, waarschijnlijk door een bijkomend foliumzuurantagonisme. Het gecombineerd gebruik van methotrexaat en sulfonamiden wordt daarom ernstig ontraden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Uit waarnemingen bij de mens is gebleken dat methotrexaat schadelijk is voor de vrucht: abortus, sterfte van de foetus en congenitale afwijkingen zijn voorgekomen bij de behandeling van zwangere vrouwen, in het bijzonder gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. Tijdens methotrexaat behandeling mag geen borstvoeding worden gegeven.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor vrouwen

Vrouwen mogen gedurende de behandeling met methotrexaat niet zwanger worden, en tijdens de behandeling met methotrexaat en gedurende ten minste 6 maanden daarna moet effectieve anticonceptie worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Voorafgaand aan de start van de behandeling moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, worden geïnformeerd over het risico op misvormingen in verband met methotrexaat en moet een bestaande zwangerschap met zekerheid worden uitgesloten door passende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld een zwangerschapstest. Gedurende de behandeling moeten zwangerschapstesten worden herhaald als dit klinisch noodzakelijk is (bijv. nadat anticonceptie niet is gebruikt). Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen, moeten advies krijgen over zwangerschapspreventie en -planning.

Anticonceptie bij mannen

Het is niet bekend of methotrexaat aanwezig is in sperma. Methotrexaat is genotoxisch gebleken in dieronderzoek. Het risico op genotoxische effecten op spermacellen kan daarom niet volledig worden uitgesloten. Beperkt klinisch bewijs wijst niet op een verhoogd risico op misvormingen of een miskraam na paternale blootstelling aan lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week). Voor hogere doses zijn er onvoldoende gegevens om de risico's op misvormingen of een miskraam na paternale blootstelling te kunnen schatten.

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

Zwangerschap

Methotrexaat wordt gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap in niet-oncologische indicaties (zie rubriek 4.3). Als tijdens de behandeling met methotrexaat en tot zes maanden daarna een zwangerschap optreedt, moet medisch advies worden gegeven over het met de behandeling verband houdende risico op schadelijke effecten voor het kind en moeten echoscopische onderzoeken worden uitgevoerd om de normale ontwikkeling van de foetus te bevestigen. In dieronderzoek bleek methotrexaat reproductietoxiciteit te veroorzaken, vooral tijdens het eerste trimester (zie rubriek 5.3). Aangevoerd is dat methotrexaat bij de mens teratogeen is; er is gemeld dat methotrexaat foetale sterfte,

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

miskramen en/of aangeboren afwijkingen (bijv. craniofaciaal, cardiovasculair, van het centrale zenuwstelsel en van de ledematen) veroorzaakt.

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

Spontane abortussen zijn gemeld bij 42,5% van de zwangere vrouwen die werden blootgesteld aan behandeling met lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week), tegenover een gerapporteerd percentage van 22,5% bij op ziekte gematchte patiënten die werden behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.

Ernstige aangeboren afwijkingen traden op bij 6,6% van de levendgeborenen bij vrouwen die werden blootgesteld aan behandeling met lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week) tijdens de zwangerschap, tegenover ongeveer 4% van de levendgeborenen bij op ziekte gematchte patiënten die werden behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.

Over blootstelling aan methotrexaat tijdens de zwangerschap in hogere doses dan 30 mg/week zijn onvoldoende gegevens beschikbaar, maar naar verwachting zal er sprake zijn van hogere percentages van spontane abortussen en aangeboren afwijkingen, vooral in doses die vaak in oncologische indicaties worden gebruikt.

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

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

Vruchtbaarheid

Methotrexaat heeft invloed op de spermatogenese en oögenese en kan de vruchtbaarheid verminderen. Er is gemeld dat methotrexaat bij de mens oligospermie, menstruele disfunctie en amenorroe veroorzaakt. Deze effecten lijken in de meeste gevallen reversibel te zijn na stopzetting van de behandeling. In oncologische indicaties wordt vrouwen die zwanger willen worden genetische consultatie geadviseerd, indien mogelijk voordat de behandeling wordt gestart. Mannen zouden advies moeten inwinnen over de mogelijkheid om sperma op te slaan voordat de behandeling wordt gestart. Methotrexaat kan namelijk in hogere doses genotoxisch zijn (zie rubriek 4.4).

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

Omdat methotrexaat troebel zicht, parese en hemiparese kan veroorzaken, kan de rijvaardigheid en de

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

bekwaamheid om machines te besturen nadelig beïnvloed worden.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen staat het voorkomen en de ernst van de acute bijwerkingen in verhouding tot de dosis en de frequentie van de toediening.

De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn ulceratieve stomatitis, leukopenie, nausea en abdominale problemen. Andere veel voorkomende bijwerkingen zijn zich niet lekker voelen, onverklaarbare moeheid, koude rillingen en koorts, duizeligheid en verlaagde weerstand tegen ziekten.

Gezien de oncologische achtergrond is het door de combinatiebehandeling en de onderliggende ziekte moeilijk om een bepaalde reactie toe te schrijven aan Emthexate PF.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Emthexate PF.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

*Ze*er vaak ($\geq 1/10$)

*Va*ak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

*Ze*er zelden ($< 1/10.000$)

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Methotrexaat kan de hematopoëse onderdrukken en anemie, leukopenie en/of trombocytopenie veroorzaken. Bij patiënten met bestaande hematopoëtische insufficiëntie dient dit geneesmiddel met voorzichtigheid gebruikt te worden, of helemaal niet. Bij psoriasis dient de behandeling met methotrexaat onmiddellijk gestaakt te worden indien een significante daling bij de bloedtelling optreedt. Bij de behandeling van neoplastische ziekten mag methotrexaat enkel voortgezet worden indien de mogelijke genezing het risico op ernstige myelosuppressie rechtvaardigt. Ook na intrathecale toediening van methotrexaat kan myelosuppressie optreden. Patiënten met ernstige granulocytopenie en koorts dienen onmiddellijk geëvalueerd te worden en vereisen meestal parenterale breedspectrum antibiotica. *Ze*er zelden: lymfoproliferatieve aandoeningen.

Immuunsysteemaandoeningen

Methotrexaat dient met uiterste voorzichtigheid toegediend te worden bij een actieve infectie, en is meestal gecontra-indiceerd bij patiënten met immunodeficiëntie-syndromen.

Tijdens een methotrexaatbehandeling kan een immunisatie niet doeltreffend zijn. Immunisatie met een levend vaccin is gewoonlijk niet aan te raden.

Gedissemineerde vaccinia infecties werden gemeld na een waterpokkenimmunisatie bij patiënten met methotrexaatbehandeling.

Zelden: hypogammaglobulinemie.

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Zenuwstelselaandoeningen

Hoofdpijn, sufheid, troebel zicht, afasie, hemiparese, parese en convulsies kwamen voor na toediening van methotrexaat.

Er zijn meldingen gemaakt van leuko-encefalopathie na intraveneuze toediening van methotrexaat aan patiënten die craniospinale bestraling hadden ondergaan. Chronische leuko-encefalopathie werd ook gemeld bij patiënten met osteosarcoma die verschillende hoge doses methotrexaat met calciumfolinaatrescue gekregen hadden, zelfs zonder craniale bestraling. Het stopzetten van methotrexaatbehandeling leidt niet altijd tot een volledig herstel.

Een voorbijgaand acuut neurologisch syndroom werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met hoge doses methotrexaat. De verschijnselen van deze neurologische afwijkingen kunnen bestaan uit abnormale gedragingen, focale sensomotorische verschijnselen en abnormale reflexen. De juiste oorzaak daarvan is niet bekend.

Na intrathecale toediening van methotrexaat kunnen de mogelijke toxische bijwerkingen ter hoogte van het centrale zenuwstelsel als volgt geklasseerd worden:

- chemische arachnoiditis met symptomen als hoofdpijn, rugpijn, stijve nek en koorts
- paresthesie, meestal voorbijgaand, met paraplegie waarbij één of meer spinale zenuwwortels betrokken zijn
- leuko-encefalopathie met verwardheid, prikkelbaarheid, slaperigheid, ataxie, dementie en soms ernstige convulsies.
- myelopathie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Overlijden door interstitiële pneumonitis werd gemeld en chronische interstitiële obstructieve longziekte kwam soms voor.

Pulmonale symptomen (vooral een droge, niet-productieve hoest) of een niet-specifieke pneumonitis tijdens de methotrexaatbehandeling kunnen duiden op een potentieel gevaarlijk letsel en vereisen de stopzetting van de behandeling samen met een grondig onderzoek. Hoewel de symptomen wisselend kunnen zijn, vertoont de typische patiënt met door methotrexaat veroorzaakte longziekte koorts, hoesten, dyspnoe, hypoxemie en een infiltratie op de longradiografie. Een infectie dient uitgesloten te worden. Dit letsel kan bij elke dosis voorkomen.

Zelden: met methotrexaat geassocieerde longafwijkingen na intrathecale toediening van methotrexaat. Bij het optreden van door methotrexaat geïnduceerde longafwijkingen is het opnieuw toedienen van methotrexaat gecontra-indiceerd.

Niet bekend: pulmonale alveolaire hemorrhagie is gemeld bij gebruik van methotrexaat voor reumatologische en daarmee samenhangende indicaties.

Maagdarmstelselaandoeningen

Gingivitis, faryngitis, stomatitis, anorexia, nausea, braken, diarree, hematemesis, melena, gastro-intestinale ulceratie, bloeding, abdominale pijn en enteritis. Wanneer braken, diarree of stomatitis voorkomen, met mogelijke dehydratie, dient de methotrexaatbehandeling gestopt te worden tot herstel optreedt.

Methotrexaat dient met uiterste voorzichtigheid gebruikt te worden in geval van maagzweren of

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

ulceratieve colitis.

Lever- en galaandoeningen

Methotrexaat kan acute (verhoogde transaminasen) of chronische (fibrosis en cirrhosis) hepatotoxiciteit veroorzaken. Chronische toxiciteit is potentieel dodelijk; het komt gewoonlijk voor na langdurig gebruik. Hepatotoxiciteit wordt versterkt door alcoholisme, zwaarlijvigheid, diabetes en hogere leeftijd. Een juiste correlatiegraad werd niet bepaald.

De progressie en omkeerbaarheid van de letsels zijn niet bekend.

Voorzichtigheid is nodig bij aanwezigheid van bestaande leverschade of bij verminderde leverfunctie. Leverfunctietesten, inclusief serumalbumine, dienen regelmatig uitgevoerd te worden voor de toediening. Fibrose en in zeldzamere gevallen levercirrose hoeven niet worden voorafgegaan door abnormale leverfunctietesten. Bij psoriasis en reumatoïde artritis moeten daarom 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. 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.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Erythemateuze rashes, pruritus, urticaria, pigmentwijzigingen, alopecia, ecchymosis, telangiectasia, acne, furunculosis. Letsels van psoriasis kunnen verergeren door blootstelling aan ultraviolette bestraling. Bestralingsdermatitis en zonnebrand kunnen heropflakkeren door de toediening van methotrexaat.

Soms: fotosensitiviteitsreacties.

Niet bekend: huidschilfering/exfoliatieve dermatitis.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

In combinatie met radiotherapie is er een verhoogd risico op necrose van weke delen.

Niet bekend: osteonecrose van de kaak (als gevolg van lymfoproliferatieve aandoeningen).

Nier- en urinewegaandoeningen

Ernstige nefropathie of renale insufficiëntie, azotemie, cystitis, hematurie.

Hoge doses methotrexaat kunnen nierschade veroorzaken met acute renale insufficiëntie tot gevolg.

Nefrotoxiciteit wordt meestal veroorzaakt door het neerslaan van methotrexaat en 7-hydroxymethotrexaat in de niertubuli.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Gynaecomastie, defectieve oögenese of spermatogenese, voorbijgaande oligospermie, menstruele disfunctie en vaginale afscheiding; onvruchtbaarheid, abortie; foetale afwijkingen. Onderdrukking van de spermatogenese kan voorkomen, evenals verlies van libido en impotentie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

Zelden: andere reacties in verband met of toegeschreven aan het gebruik van methotrexaat zijn opportunistische infecties en plotseling dood, lymfomen, arthralgia/myalgia, diabetes, osteoporosis en vasculitis. Een paar gevallen van anafylactische reacties werden gemeld.

Ook pancytopenie en plotselinge toename van het aantal reumanoduli zijn gemeld bij patiënten met reumatoïde artritis.

Niet bekend: opportunistische infecties.

Enkele gevallen van toxische epidermale necrolyse en het syndroom van Steven-Johnson zijn gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering omvatten één of meer bijwerkingen in ernstige mate. Bij langdurige behandeling zullen de toxische effecten meer op de voorgrond treden. Bij overdosering dient zo spoedig mogelijk folinezuur te worden gegeven: intraveneus ten minste 15 mg elke 3 uur. De doseerfrequentie en de dosishoogte kan worden aangepast aan de gegeven dosis methotrexaat en de plasmamethotrexaatpiegel (zie ook methotrexaat in hoge doseringen). Bij intrathecale overdosering kan onmiddellijke lumbaalpunctie, gevolgd door ventriculolumbale perfusie en systemische folinezuurtherapie plaatsvinden. Indien nodig dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen en dient bloedtransfusie te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimetaboliëten, foliumzuuranalogen, ATC-code: L01B A01.

Andere immunosuppressiva, ATC-code: L04AX03.

Methotrexaat behoort tot de antimetaboliëten. Het is een foliumzuurantagonist, die binding aangaat met dihydrofolaatreductase, het enzym dat dihydrofolinezuur omzet in tetrahydrofoliumzuur. Dit resulteert in remming van de thymine- en purinebiosynthese. In hoge concentraties verhindert methotrexaat ook de folaatinstroom in de cel. Resistentie kan o.a. optreden door verminderd transport van methotrexaat door celmembranen, en door veranderingen in de affiniteit voor methotrexaat van dihydrofolaatreductase. Bij zeer hoge concentraties (> 20 µmol/l) is het mogelijk dat methotrexaat behalve door middel van actief transport ook door diffusie de cellen binnendringt. Van dit aspect wordt bij hoge dosis therapie gebruik gemaakt.

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Methotrexaat wordt gewoonlijk volledig geabsorbeerd na parenterale toediening. Na intramusculaire injectie wordt de bloedserumpiek na 30-60 minuten bereikt.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het initiële distributievolume ongeveer 0,18 l/kg (18% van het lichaamsgewicht) en bij evenwicht ongeveer 0,4-0,8 l/kg (40-80% van het lichaamsgewicht). Methotrexaat dringt langzaam door in de derde vloeistofcompartimenten zoals pleurale effusies en ascites, waar na 6 uur een steady-state met de plasmaconcentraties optreedt. Methotrexaat treedt in competitie met gereduceerde folaten voor de carrier van het actieve transport door celmembranen. Bij serumconcentraties groter dan 100 µM wordt passieve diffusie de belangrijkste weg waarlangs werkzame intracellulaire concentraties bereikt worden. In het serum is methotrexaat voor ongeveer 50% aan eiwitten gebonden.

Methotrexaat passeert de bloed-hersenbarrière niet in therapeutische hoeveelheden na parenterale toediening. In het cerebrospinaal vocht kunnen hoge concentraties bereikt worden door intrathecale toediening.

Biotransformatie

Na absorptie wordt methotrexaat hepatisch en intracellulair gemetaboliseerd tot gepolyglutamineerde vormen die opnieuw in methotrexaat omgezet kunnen worden door hydrolase-enzymen. Deze polyglutamaten werken als inhibitoren van dihydrofolatreductase en thymidylaatsynthetase. Kleine hoeveelheden methotrexaatpolyglutamaten kunnen gedurende langere perioden in het weefsel achterblijven. De retentie en de verlengde werking van deze actieve metabolieten varieert tussen de verschillende cellen, weefsels en tumoren. Bij normale dosering kan een kleine hoeveelheid in de lever gemetaboliseerd worden tot 7-hydroxymethotrexaat. De opstapeling van deze inactieve metaboliet kan belangrijk worden bij behandeling met hoge doses. De wateroplosbaarheid van 7-hydroxymethotrexaat is 3 tot 5 keer lager dan het oorspronkelijke molecuul. De halfwaardetijd van methotrexaat bedraagt ongeveer 3-10 uur bij patiënten onder behandeling voor psoriasis en bij antineoplastische therapie met lage dosis (minder dan 30 mg/m²). Bij patiënten die methotrexaat in hoge dosis krijgen is de halfwaardetijd 8-15 uur.

Eliminatie

De eliminatie gebeurt voornamelijk door renale uitscheiding en is afhankelijk van de dosis en de toedieningsweg. Bij intraveneuze toediening wordt 44-100% van de toegediende dosis binnen 24 uur onveranderd in de urine uitgescheiden.

Van de toegediende dosis wordt 10% of minder uitgescheiden via de gal. Enterohepatische recirculatie van methotrexaat wordt gesuggereerd. De renale uitscheiding gebeurt door glomerulaire filtratie en actieve tubulaire excretie. Niet lineaire eliminatie te wijten aan een verzadiging van renale tubulaire reabsorptie werd waargenomen bij patiënten met psoriasis met doses van 7,5-30 mg. Een verminderde nierfunctie, alsook een gelijktijdige inname van geneesmiddelen die eveneens tubulaire secretie ondergaan (zoals zwakke organische zuren), kunnen de serummethotrexaatconcentratie aanmerkelijk

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

verhogen. Er is een zeer goede correlatie tussen de methotrexaatklaring en de endogene creatinineklaring. De methotrexaatklaring varieert sterk en is normaal verlaagd bij hoge doses. Er werd aangetoond dat een vertraagde klaring één van de belangrijkste factoren verantwoordelijk voor methotrexaat toxiciteit is. De toxiciteit van methotrexaat in normaal weefsel is eerder afhankelijk van de duur van blootstelling dan de behaalde piekconcentratie. Indien de patiënt een vertraagde eliminatie vertoont vanwege een gecompromitteerde nierfunctie, een effusie van het derde compartiment of door een andere oorzaak, kan de serummethotrexaatconcentratie gedurende langere tijd verhoogd blijven. De kans op toxiciteit bij toediening van hoge doses of bij vertraagde eliminatie wordt verkleind door de toediening van calciumfolinaat gedurende de laatste fase van de eliminatie van methotrexaat uit het plasma. Wat betreft de oplosbaarheid van methotrexaat in de nieren: bij hoge dosis therapie is de kans op precipitatie hoger bij pH < 7. Bij het toedienen van hoge dosis methotrexaat wordt daarom hyperhydratie en alkaliseren van de urine aanbevolen om niertoxiciteit te vermijden. Farmacokinetische monitoring van de serummethotrexaatconcentratie kan nuttig zijn om patiënten met een verhoogd risico op methotrexaat toxiciteit op te sporen en kan helpen bij aanpassing van de calciumfolinaatdosis.

Richtlijnen om de serummethotrexaatpiegels te volgen en om de calciumfolinaat dosis aan te passen om het gevaar van methotrexaattoxiciteit te verlagen zijn vermeld bij 'Dosering en wijze van toediening'.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (E524), water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 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

EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

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.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 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 oplossing voor injectie.

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

6.6 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.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

**EMTHEXATE PF 100 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

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

RVG 10632

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 mei 1986

Datum van laatste verlenging: 21 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 17 oktober 2024

0924.20v.LD