SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Injexate 7,5 mg = 0,15 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Injexate 10 mg = 0,20 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Injexate 12,5 mg = 0,25 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Injexate 15 mg = 0,30 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Injexate 17,5 mg = 0,35 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Injexate 20 mg = 0,40 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Injexate 22,5 mg = 0,45 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Injexate 25 mg = 0,50 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Injexate 27,5 mg = 0,55 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Injexate 30 mg = 0,60 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 50 mg methotrexaat (als methotrexaat-dinatrium).

Elke voorgevulde spuit van 0,15 ml bevat 7,5 mg methotrexaat.
Elke voorgevulde spuit van 0,20 ml bevat 10 mg methotrexaat.
Elke voorgevulde spuit van 0,25 ml bevat 12,5 mg methotrexaat.
Elke voorgevulde spuit van 0,30 ml bevat 15 mg methotrexaat.
Elke voorgevulde spuit van 0,35 ml bevat 17,5 mg methotrexaat.
Elke voorgevulde spuit van 0,40 ml bevat 20 mg methotrexaat.
Elke voorgevulde spuit van 0,45 ml bevat 22,5 mg methotrexaat.
Elke voorgevulde spuit van 0,50 ml bevat 25 mg methotrexaat.
Elke voorgevulde spuit van 0,55 ml bevat 27,5 mg methotrexaat.
Elke voorgevulde spuit van 0,60 ml bevat 30 mg methotrexaat.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke voorgevulde spuit bevat <1 mmol natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.

Heldere, gele tot bruine oplossing.
pH: tussen 7,0 en 9,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van

- actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten,

- polyartritische vormen van ernstige, actieve juveniele idiopathische artritis, waarbij de respons op niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) niet toereikend was,

- ernstige, hardnekkige, invaliderende psoriasis, die niet afdoende reageert op andere vormen van therapie zoals fototherapie, PUVA en retinoïden, en ernstige arthritis psoriatica bij volwassen patiënten.

- lichte tot matige ziekte van Crohn, op zichzelf of in combinatie met corticosteroïden bij volwassen patiënten die refractair of intolerant zijn voor thiopurines.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Methotrexaat mag alleen worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met een behandeling met methotrexaat en die volledig op de hoogte zijn van de risico's van een dergelijke behandeling.
De toediening dient in de regel te worden gedaan door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Als de klinische situatie het toelaat kan de behandelend arts in geselecteerde gevallen de subcutane toediening overlaten aan de patiënt zelf. Patiënten moeten de juiste injectietechniek aangeleerd krijgen en deze geoefend hebben om methotrexaat zelf toe te dienen. De eerste injectie met Injexate moet worden uitgevoerd onder medisch toezicht.Methotrexaat wordt **eenmaal per week** geïnjecteerd.

De patiënt moet expliciet geïnformeerd worden over het ongebruikelijke feit dat de toediening **eenmaal per week** dient de gebeuren. Het is raadzaam om een vaste, geschikte dag van de week vast te stellen als de dag van injectie.

De eliminatie van methotrexaat is verminderd bij patiënten met een derde distributieruimte (ascites, pleurale effusie). Voor dergelijke patiënten is extra zorgvuldige controle op toxiciteit nodig en is dosisverlaging of in sommige gevallen stopzetting van de toediening van methotrexaat nodig (zie rubrieken 5.2 en 4.4).

Belangrijke informatie over de dosering van Injexate (methotrexaat)

Injexate (methotrexaat) mag **slechts 1 keer per week worden gebruikt**. Fouten in de dosering van Injexate (methotrexaat) kunnen ernstige bijwerkingen tot gevolg hebben die dodelijk kunnen zijn.
Lees deze rubriek van de Samenvatting van de productkenmerken heel zorgvuldig door.

Dosering

Dosering bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis

De aanbevolen aanvangsdosis is 7,5 mg methotrexaat **eenmaal per week**, subcutaan toegediend. Afhankelijk van de individuele activiteit van de ziekte en verdraagbaarheid door de patiënt kan de aanvangsdosis geleidelijk worden verhoogd met 2,5 mg per week. Een wekelijkse dosis van 25 mg mag in het algemeen niet worden overschreden. Doses hoger dan 20 mg/week zijn echter geassocieerd met een aanzienlijke toename in toxiciteit, met name beenmergsuppressie**.** Respons op de behandeling kan na ongeveer 4 – 8 weken worden verwacht. Na het bereiken van het therapeutisch gewenste resultaat dient de dosis geleidelijk te worden verlaagd tot de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.

Dosering bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar met polyartritische vormen van juveniele idiopathische artritis

Kinderen met een lichaamsoppervlak van minder dan 0,75 m^2 kunnen niet met dit middel worden behandeld. Indien er lagere doses dan 7,5 mg nodig zijn, dient een ander geneesmiddel te worden gebruikt.

De aanbevolen dosis is 10-15 mg/m² lichaamsoppervlak (BSA) **eenmaal per week**. In refractaire gevallen kan de wekelijkse dosering worden verhoogd tot 20 mg/m^2 lichaamsoppervlak/**eenmaal per week**. Een hogere controlefrequentie is echter geïndiceerd als de dosis wordt verhoogd.

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

Gebruik bij kinderen <3 jaar wordt niet aanbevolen omdat er onvoldoende gegevens zijn over de werkzaamheid en veiligheid bij deze populatie (zie rubriek 4.4.).

Dosering bij patiënten met psoriasis vulgaris en arthritis psoriatica

Het wordt aanbevolen om één week voorafgaand aan de behandeling een testdosis van 5 – 10 mg parenteraal toe te dienen om idiosyncratische bijwerkingen te detecteren. De aanbevolen aanvangsdosis is 7,5 mg methotrexaat **eenmaal per week**, subcutaan toegediend. De dosis dient geleidelijk te worden verhoogd, maar mag in het algemeen niet hoger zijn dan een wekelijkse dosis van 25 mg methotrexaat. Doses hoger dan 20 mg/week kunnen geassocieerd zijn met een aanzienlijke toename in toxiciteit, met name beenmergsuppressie. Respons op de behandeling kan in het algemeen na ongeveer 2 – 6 weken worden verwacht. Na het bereiken van het therapeutisch gewenste resultaat dient de dosis geleidelijk te worden verlaagd tot de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.

Maximale wekelijkse dosering

De dosis dient zo nodig te worden verhoogd, maar mag in het algemeen niet hoger zijn dan de maximale aanbevolen wekelijkse dosis van 25 mg. In enkele uitzonderlijke gevallen kan een hogere dosis klinisch gerechtvaardigd zijn, maar deze mag niet hoger zijn dan een maximale wekelijkse dosis van 30 mg methotrexaat, aangezien de toxiciteit aanzienlijk zal toenemen.

Dosering bij patiënten met de ziekte van Crohn

- Inductiebehandeling:

  25 mg/week subcutaan toegediend.

  Respons op de behandeling kan na ongeveer 8 – 12 weken worden verwacht.

- Onderhoudsbehandeling:

  15 mg/week subcutaan toegediend.

Er is onvoldoende ervaring bij pediatrische patiënten om methotrexaat aan te bevelen voor de behandeling van de ziekte van Crohn in deze populatie.

Patiënten met nierfunctiestoornis
Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van methotrexaat bij patiënten met nierfunctiestoornis. De dosis dient als volgt te worden aangepast:

Creatinineklaring (ml/min)	Dosis
> 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Methotrexaat mag niet worden gebruikt

Zie rubriek 4.3.

Patiënten met leverfunctiestoornis
De grootste voorzichtigheid is geboden bij gebruik van methotrexaat als het al überhaupt mag worden gebruikt, bij patiënten met een significante huidige of vroegere leverziekte, vooral indien veroorzaakt door alcohol. Bij een bilirubinegehalte > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) is methotrexaat gecontra-indiceerd. Voor de volledige lijst van contra-indicaties, zie rubriek 4.3.

Gebruik bij oudere patiënten

Een verlaagde dosis dient te worden overwogen bij oudere patiënten, vanwege de verminderde lever- en nierfunctie en de lagere folaatreserves die bij hogere leeftijd optreden.

Gebruik bij patiënt met een derde distributieruimte (pleurale effusie, ascites)

Aangezien de halfwaardetijd van methotrexaat bij patiënten met een derde distributieruimte tot 4 keer langer kan zijn dan de normale tijd, kan een dosisverlaging of in sommige gevallen stopzetting van de toediening van methotrexaat noodzakelijk zijn (zie rubrieken 5.2 en 4.4).

Duur en wijze van toediening

De voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Let op: de gehele inhoud moet worden gebruikt.

Methotrexaat oplossing voor injectie wordt via de subcutane weg toegediend.

De totale duur van de behandeling wordt door de arts bepaald.

Instructies voor subcutaan gebruik (zie rubriek 6.6)

Opmerking:

Bij overschakeling van orale toediening naar parenterale toediening kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn vanwege de variabele biologische beschikbaarheid van methotrexaat na orale toediening.

Een foliumzuursupplement kan volgens de huidige behandelingsrichtlijnen overwogen worden.

4.3 Contra-indicaties

Methotrexaat is gecontra-indiceerd in het geval van

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2),
- alcoholmisbruik,
- nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 30 ml/min, zie rubrieken 4.2 en 4.4).
- reeds bestaande bloeddyscrasie, zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie,
- ernstige, acute of chronische infecties zoals tuberculose, hiv of andere immunodeficiëntiesyndromen,
- zweren van de mondholte en bekende, actieve gastro-intestinale zweerziekte,
- zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6),
- gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten duidelijk worden geïnformeerd dat de behandeling **eenmaal per week** en niet elke dag moet worden toegediend.

Patiënten die behandeling ondergaan moeten passend toezicht krijgen zodat tekenen van mogelijke toxische effecten of bijwerkingen met minimale vertraging kunnen worden gedetecteerd en beoordeeld. Daarom mag methotrexaat alleen worden toegediend door of onder toezicht van artsen met kennis en ervaring in het gebruik van antimetabolietbehandeling. Vanwege de mogelijkheid van ernstige of zelfs dodelijke toxische reacties moet de patiënt volledig worden geïnformeerd door de arts over de risico's en de aanbevolen veiligheidsmaatregelen.

Aanbevolen onderzoeken en veiligheidsmaatregelen

Vóór het begin van de therapie of bij hervatting van de therapie na een rustperiode:

Compleet bloedbeeld met een differentiële bloedtelling en bloedplaatjes, leverenzymen, bilirubine, serumalbumine, röntgenfoto van de borstkas en nierfunctietests. Indien klinisch geïndiceerd, moeten tuberculose en hepatitis uitgesloten worden.

Tijdens de therapie

De onderstaande onderzoeken moeten de eerste twee weken elke week worden uitgevoerd, daarna elke twee weken gedurende de volgende maand; daarna, afhankelijk van het aantal leukocyten en de stabiliteit van de patiënt, (ten minste eens per maand gedurende de volgende zes maanden en daarna minstens om de drie maanden):

Frequentere controles moeten ook overwogen worden bij een dosisverhoging. Met name oudere patiënten moeten met korte tussenpozen worden onderzocht op vroege verschijnselen van toxiciteit.

1. Onderzoek van de mondholte en keel voor veranderingen in de slijmvliezen,

2. Compleet bloedbeeld met een differentiële bloedtelling en bloedplaatjes. Hematopoëtische suppressie veroorzaakt door methotrexaat kan plots optreden en bij schijnbaar veilige doses. Bij een sterke daling in het aantal witte bloedcellen of bloedplaatjes moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden en de geschikte ondersteunende therapie worden ingesteld. Patiënten moeten de instructie krijgen om alle tekenen en symptomen die kunnen wijzen op infectie te melden. Bij patiënten die tegelijk hematotoxische geneesmiddelen gebruiken (bv. leflunomide), moet het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes nauwlettend gevolgd worden.

3. Leverfunctietests:
   De behandeling mag niet worden gestart of moet worden stopgezet als er sprake is van aanhoudende of significante afwijkingen in leverfunctietesten, andere niet-invasieve onderzoeken van leverfibrose of leverbiopsieën.

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

   Histologische veranderingen, fibrose en in zeldzamere gevallen levercirrose worden mogelijk niet voorafgegaan door afwijkende leverfunctietesten. Er zijn gevallen van cirrose waarbij de transaminasen normaal zijn. Daarom dienen niet-invasieve diagnostische methoden voor het

controleren van de toestand van de lever te worden overwogen naast leverfunctietesten. Leverbiopsie dient op individuele basis overwogen te worden, waarbij rekening gehouden wordt met de comborbiditeiten en medische voorgeschiedenis van de patiënt en de risico's van biopsie. Risicofactoren voor hepatotoxiciteit zijn onder meer overmatige eerdere alcoholconsumptie, aanhoudende verhoging van leverenzymen, voorgeschiedenis van leverziekte, familiale voorgeschiedenis van erfelijke leverstoornissen, diabetes mellitus, obesitas en eerder contact met hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën en langdurige behandeling met methotrexaat.

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

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

4. De nierfunctie moet gecontroleerd worden aan de hand van nierfunctietests en urineanalyse (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

   Aangezien methotrexaat overwegend uitgescheiden wordt via de nieren, kan verwacht worden dat de serumconcentratie stijgt bij nierfunctiestoornis, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen.

   Wanneer de nierfunctie mogelijk gestoord is (bv. bij oudere patiënten) dient controle vaker plaats te vinden. Dit geldt vooral voor de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de uitscheiding van methotrexaat beïnvloeden, nierschade veroorzaken (bv. niet-steroïdale ontstekingsremmers) of die kunnen leiden tot hematopoëtische stoornissen. Dehydratatie kan de toxiciteit van methotrexaat ook versterken.

5. Beoordeling van het ademhalingsstelsel: Alertheid op symptomen van longfunctiestoornis en indien nodig longfunctietest. Aantasting van de longen vereist een snelle diagnose en stopzetting van de behandeling met methotrexaat. Symptomen van de longen (met name een droge, niet-productieve hoest) of een niet-specifieke pneumonitis die tijdens de behandeling met methotrexaat optreden, kunnen duiden op een mogelijk gevaarlijke laesie en kunnen onderbreking van de behandeling en zorgvuldig onderzoek vereisen. Acute of chronische interstitiële pneumonitis, vaak geassocieerd met bloedeosinofilie, kan optreden en er werden sterfgevallen gemeld. Hoewel klinisch variabel, vertoont de typische patiënt met door methotrexaat geïnduceerde longziekte koorts, hoesten, dyspneu, hypoxemie en een infiltraat op de röntgenfoto van de borstkas. Infectie moet worden uitgesloten. Door methotrexaat geïnduceerde longaandoeningen zijn niet altijd volledig reversibel gebleken.. Deze laesie kan bij alle doseringen optreden.

   Daarnaast is pulmonale alveolaire hemorragie gemeld bij gebruik van methotrexaat voor reumatologische en daarmee samenhangende indicaties. Dit voorval kan ook gepaard gaan met vasculitis en andere comorbiditeiten. Wanneer pulmonale alveolaire hemorragie wordt vermoed, moet onmiddellijk onderzoek worden overwogen om de diagnose te bevestigen.

6. Methotrexaat kan door het effect op het immuunsysteem de reactie op een vaccinatie verstoren en de resultaten van immunologische tests beïnvloeden. Er is ook bijzondere voorzichtigheid nodig bij inactieve, chronische infecties (bv. herpes zoster, tuberculose, hepatitis B of C) met het oog op mogelijke activatie ervan. Er mag tijdens behandeling met methotrexaat niet gevaccineerd worden met levende vaccins.

Kwaadaardige lymfomen kunnen optreden bij patiënten die lage doses methotrexaat krijgen toegediend. In dergelijke gevallen moet de behandeling met methotrexaat worden stopgezet. Wanneer

de lymfoom geen tekenen van spontane regressie vertoont is het nodig te starten met cytotoxische therapie.
Er is gemeld dat gelijktijdige toediening van folaatantagonisten zoals trimethoprim/sulfamethoxazool in zeldzame gevallen een acute megaloblastische pancytopenie veroorzaakt.

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

Door straling geïnduceerde dermatitis en zonnebrand kunnen tijdens behandeling met methotrexaat opnieuw verschijnen (recall-reactie). Psoriatische laesies kunnen tijdens uv-bestraling en gelijktijdige toediening van methotrexaat verergeren.

De eliminatie van methotrexaat is verminderd bij patiënten met een derde distributieruimte (ascites, pleurale effusie). Voor dergelijke patiënten is extra zorgvuldige controle op toxiciteit nodig en is dosisverlaging of in sommige gevallen stopzetting van de toediening van methotrexaat nodig. Pleurale effusies en ascites moeten worden gedraineerd voordat de methotrexaatbehandeling wordt ingesteld (zie rubriek 5.2).

Diarree en ulceratieve stomatitis kunnen toxische effecten zijn en vereisen dat de behandeling wordt gestaakt. Anders kunnen hemorrhagische enteritis en dood door darmperforatie optreden.

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

Bij de behandeling van psoriasis dient methotrexaat te worden beperkt tot ernstige, hardnekkige, invaliderende psoriasis die niet afdoende reageert op andere vormen van therapie, maar alleen wanneer de diagnose aan de hand van biopsie en/of na dermatologisch consult is vastgesteld.

Encefalopathie/leuko-encefalopathie zijn gemeld bij oncologische patiënten die een behandeling met methotrexaat kregen en kan niet worden uitgesloten voor de behandeling met methotrexaat bij niet-oncologische indicaties.

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

Vruchtbaarheid en voortplanting

Vruchtbaarheid

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

Teratogeniciteit – Risico voor de voortplanting
Methotrexaat veroorzaakt bij de mens embryotoxiciteit, spontane abortus en foetale defecten. Om die reden moeten de mogelijke risico's van effecten op de voortplanting, miskraam en aangeboren afwijkingen worden besproken met vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6). Voordat Injexate wordt gebruikt, moet worden bevestigd dat de patiënt niet zwanger is. Als

vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden behandeld, moeten zij tijdens de behandeling en gedurende ten minste zes maanden daarna effectieve anticonceptie gebruiken.

Voor anticonceptieadvies voor mannen zie rubriek 4.6.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus in wezen "natriumvrij".

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen <3 jaar wordt niet aanbevolen omdat er onvoldoende gegevens zijn over de werkzaamheid en veiligheid bij deze populatie (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alcohol, hepatotoxische geneesmiddelen, hematotoxische geneesmiddelen

De kans dat methotrexaat een hepatotoxisch effect vertoont, neemt toe bij regelmatig alcoholgebruik en wanneer andere hepatotoxische geneesmiddelen tegelijkertijd worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken (bv. leflunomide), moeten nauwlettender gecontroleerd worden. Dit moet ook overwogen worden als hematotoxische geneesmiddelen (bv. leflunomide, azathioprine, retinoïden, sulfasalazine) gelijktijdig worden toegediend. De incidentie van pancytopenie en hepatotoxiciteit kan toenemen wanneer leflunomide wordt gecombineerd met methotrexaat. Toediening van aanvullende hematotoxische geneesmiddelen vergroot de kans op ernstige hematotoxische bijwerkingen van methotrexaat. Gelijktijdige toediening van metamizol en methotrexaat kan het hematotoxische effect van methotrexaat versterken, vooral bij oudere patiënten. Daarom moet gelijktijdige toediening worden vermeden.

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

Combinatiebehandeling met methotrexaat en retinoïden zoals acitretine of etretinaat verhoogt het risico van hepatotoxiciteit.

Orale antibiotica

Orale antibiotica zoals tetracyclines, chlooramfenicol en niet-absorbeerbare breedspectrumantibiotica kunnen de enterohepatische kringloop beïnvloeden door remming van de darmflora of onderdrukking van het bacteriële metabolisme.

Antibiotica

Antibiotica zoals penicillinen, glycopeptiden, sulfonamiden, ciprofloxacine en cefalotine kunnen in individuele gevallen de nierklaring van methotrexaat verminderen, zodat verhoogde serumconcentraties van methotrexaat kunnen optreden met de daarmee gepaard gaande hematologische en gastro-intestinale toxiciteit.

Geneesmiddelen met hoge plasmaeiwitbinding

Methotrexaat wordt aan plasmaeiwit gebonden en kan worden vervangen door andere eiwitgebonden geneesmiddelen zoals salicylaten, hypoglycaemica, diuretica, sulfonamiden, difenylhydantoïnen, tetracyclinen, chlooramfenicol en p-aminobenzoëzuur, en zure ontstekingsremmers, wat kan leiden tot verhoogde toxiciteit bij gelijktijdig gebruik.

Probenecid, zwakke organische zuren, pyrazolen en niet-steroïdale ontstekingsremmers

Probenecid, zwakke organische zuren zoals lisdiuretica, en pyrazolen (fenylbutazon) kunnen de eliminatie van methotrexaat verminderen. Daardoor kunnen hogere serumconcentraties worden aangenomen, die hogere hematologische toxiciteit induceren. Er is ook een kans op verhoogde toxiciteit wanneer een lage dosis methotrexaat en niet-steroïdale ontstekingsremmers of salicylaten worden gecombineerd.

Geneesmiddelen met bijwerkingen op het beenmerg

Bij toediening van geneesmiddelen die bijwerkingen op het beenmerg kunnen hebben (bv. sulfonamiden, trimethoprim-sulfamethoxazool, chlooramfenicol, pyrimethamine) moet aandacht worden besteed aan de mogelijkheid van duidelijk verminderde bloedvorming.

Geneesmiddelen die folaatdeficiëntie veroorzaken

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die folaatdeficiëntie veroorzaken (bv. sulfonamiden, trimethoprim-sulfamethoxazol) kunnen leiden tot een verhoogde toxiciteit van methotrexaat. Daarom is bijzondere zorg raadzaam bij patiënten met bestaande foliumzuurdeficiëntie.

Producten die foliumzuur of folinezuur bevatten

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

Andere antireumatische geneesmiddelen

Bij gelijktijdige toediening van methotrexaat en antireumatische geneesmiddelen (bv. goudverbindingen, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine), is een toename in de toxische effecten van methotrexaat in het algemeen niet te verwachten.

Cyclosporine

Cyclosporine kan de werkzaamheid en toxiciteit van methotrexaat versterken. Er bestaat een verhoogd risico op nierfunctiestoornis. Daarbij is er een biologisch aannemelijke kans op excessieve immunosuppressie en daarmee in verband staande complicaties.

Sulfasalazine

Hoewel de combinatie van methotrexaat en sulfasalazine een toename in de werkzaamheid van methotrexaat en daarmee meer bijwerkingen kan veroorzaken als gevolg van de remming van foliumzuursynthese door sulfasalazine, werden deze bijwerkingen gedurende meerdere onderzoeken slechts in zeldzame gevallen waargenomen.

Mercaptopurine

Methotrexaat verhoogt de plasmaconcentratie van mercaptopurine. Daarom kan de combinatie van methotrexaat en mercaptopurine een dosisaanpassing vereisen.

Protonpompremmers

Een gelijktijdige toediening van protonpompremmers zoals omeprazol of pantoprazol kan leiden tot interacties. Gelijktijdige toediening van methotrexaat en omeprazol heeft geleid tot vertraagde eliminatie van methotrexaat via de nieren. In combinatie met pantoprazol werd één geval gemeld van een verstoorde eliminatie via de nieren van de metaboliet 7-hydroxymethotrexaat met myalgie en beven als gevolg.

Theofylline

Methotrexaat kan de theofyllineklaring vertragen. Daarom moet de concentratie van theofylline gecontroleerd worden bij gelijktijdig gebruik van methotrexaat.

Cafeïne- of theofyllinehoudende dranken

Overmatig gebruik van dranken met cafeïne of theofylline (koffie, frisdranken met cafeïne, zwarte thee) moet vermeden worden tijdens de methotrexaattherapie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor vrouwen

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

Anticonceptie bij mannen

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

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

Zwangerschap

Methotrexaat wordt gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap in niet-oncologische indicaties (zie rubriek 4.3). Als tijdens de behandeling met methotrexaat en tot zes maanden daarna een zwangerschap optreedt, moet medisch advies worden gegeven over het met de behandeling verband houdende risico op schadelijke effecten voor het kind en moeten echoscopische onderzoeken worden uitgevoerd om de normale ontwikkeling van de foetus te bevestigen.

In dieronderzoek bleek methotrexaat reproductietoxiciteit te veroorzaken, vooral tijdens het eerste trimester (zie rubriek 5.3). Aangetoond is dat methotrexaat bij de mens teratogeen is; er is gemeld dat methotrexaat foetale sterfte, miskramen en/of aangeboren afwijkingen (bijv. craniofaciaal, cardiovasculair, van het centrale zenuwstelsel en van de ledematen) veroorzaakt.

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

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

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

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

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

Borstvoeding

Methotrexaat gaat over in de moedermelk bij de mens. Vanwege het risico op ernstige bijwerkingen op de zuigeling is Injexate (methotrexaat) gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Daarom moet de borstvoeding worden stopgezet voorafgaand aan en gedurende de gehele behandeling.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen van methotrexaat zijn onder meer beenmergdepressie, pulmonaire toxiciteit, hepatotoxiciteit, renale toxiciteit, neurotoxiciteit, trombo-embolische voorvallen, anafylactische shock en Stevens-Johnson-syndroom.

De vaakst (zeer vaak) waargenomen bijwerkingen van methotrexaat zijn maagdarmstelsel-aandoeningen, bijv. stomatitis, dyspepsie, buikpijn, misselijkheid, verlies van eetlust en afwijkende leverfunctietests zoals verhoogde ALAT, ASAT, bilirubine, alkalische fosfatase. Andere frequent (vaak) optredende bijwerkingen zijn leukopenie, anemie, trombopenie, hoofdpijn, vermoeidheid, slaperigheid, pneumonie, interstitiële alveolitis/pneumonitis vaak gepaard gaand met eosinofilie, mondulcera, diarree, exantheem, erytheem en pruritus.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De meest relevante bijwerkingen zijn onderdrukking van het hematopoëtische systeem en maagdarmstoornissen.

De bijwerkingen worden als volgt ingedeeld in volgorde van frequentie:

Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: Faryngitis
Zelden: Infectie (waaronder reactivering van inactieve chronische infectie), sepsis, conjunctivitis.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Zeer zelden: Er zijn meldingen geweest van individuele gevallen van lymfoom. Het lymfoom verdween in een aantal gevallen zodra de behandeling met methotrexaat werd stopgezet. In een recent onderzoek kon niet worden vastgesteld dat behandeling met methotrexaat de incidentie van lymfomen verhoogt.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Leukopenie, anemie, trombocytopenie.
Soms: Pancytopenie.
Zeer zelden: Agranulocytose, ernstige verloop van beenmergdepressie, Lymfoproliferatieve aandoeningen (zie ‘beschrijving’ hieronder).
Niet bekend: Eosinofilie

Immuunsysteemaandoeningen
Zelden: Allergische reacties, anafylactische shock, hypogammaglobulinemie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Versnelling van diabetes mellitus.

Psychische stoornissen

Soms: Depressie, verwardheid.
Zelden: Stemmingswisselingen.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn, vermoeidheid, slaperigheid.
Soms: Duizeligheid.
Zeer zelden: Pijn, musculaire asthenie of paresthesie, hypesthesie, veranderingen in smaak (metaalsmaak), convulsies, meningisme, acute aseptische meningitis, verlamming.
Niet bekend: Encefalopathie/leuko-encefalopathie

Oogaandoeningen

Zelden: Visusstoornissen.
Zeer zelden: Verminderd zicht, retinopathie.

Hartaandoeningen

Zelden: Pericarditis, pericardiale effusie, pericardiale tamponade.

Bloedvataandoeningen

Zelden: Hypotensie, trombo-embolische voorvallen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Pneumonie, interstitiële alveolitis/pneumonitis vaak geassocieerd met eosinofilie. Symptomen die duiden op mogelijk ernstig longletsel (interstitiële pneumonitis) zijn: droge, niet-productieve hoest, kortademigheid en koorts.
Zelden: Longfibrose, *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie, kortademigheid en bronchiale astma, pleurale effusie.
Niet bekend: Epistaxis, pulmonale alveolaire hemorragie

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Stomatitis, dyspepsie, misselijkheid, verminderde eetlust, buikpijn.
Vaak: Mondzweren, diarree.
Soms: Gastro-intestinale ulcera en bloeding, enteritis, braken, pancreatitis.
Zelden: Gingivitis.
Zeer zelden: Bloedbraken, hemorragie, toxisch megacolon.

Lever- en galaandoeningen (zie rubriek 4.4)

Zeer vaak: Abnormale leverfunctietests (verhoogde ALAT, ASAT, alkalinefosfatase en bilirubine).
Soms: Cirrose, fibrose en vettige degeneratie van de lever, daling in serumalbumine.
Zelden: Acute hepatitis.
Zeer zelden: Leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Exantheem, erytheem, pruritus.
Soms: Haaruitval, toename in reumatische knobbels, zweren op de huid, herpes zoster, vasculitis, herpesachtige huiduitslag, urticaria, fotosensitiviteitsreacties.
Zelden: Verhoogde pigmentatie, acne, petechiën, ecchymose, allergische vasculitis.
Zeer zelden: Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), toegenomen pigmentveranderingen van de nagels, acute paronychia, furunculose, telangiëctasie.
Niet bekend: Huidschilfering/exfoliatieve dermatitis.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Artralgie, myalgie, osteoporose.
Zelden: Stressfractuur.
Niet bekend: Osteonecrose van de kaak (als gevolg van lymfoproliferatieve aandoeningen)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Ontsteking en verzwering van de urineblaas, nierfunctiestoornis, verstoorde blaaslediging.
Zelden: Nierfalen, oligurie, anurie, elektrolytverstoringen.
Niet bekend: proteïnurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: Ontsteking en verzwering van de vagina.
Zeer zelden: Verminderd libido, impotentie, gynaecomastia, oligospermie, verstoorde menstruatie, vaginale afscheiding.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: Koorts, verstoorde wondgenezing.
Zeer zelden: Plaatselijk letsel (vorming van steriel abces, lipodystrofie) op de injectieplaats na intramusculaire of subcutane toediening.
Niet bekend: Asthenie, injectieplaatsnecrose, oedeem.

De verschijning en de ernst van de bijwerkingen hangen af van de dosering en frequentie van toediening. Aangezien ernstige bijwerkingen echter ook bij lagere doses kunnen optreden, is het onontbeerlijk dat de arts de patiënt met korte tussenpozen controleert.

Subcutane toepassing van methotrexaat wordt lokaal goed verdragen. Er werden slechts lichte lokale huidreacties waargenomen (zoals brandend gevoel, erytheem, zwelling, verkleuring, pruritus, ernstige jeuk, pijn), die gedurende de behandeling afnamen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lymfoom/lymfoproliferatieve aandoeningen: er zijn meldingen gedaan van afzonderlijke gevallen van lymfoom en andere lymfoproliferatieve aandoeningen die in een aantal gevallen verdwenen nadat de behandeling met methotrexaat was stopgezet.

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

4.9 Overdosering

a) Symptomen van overdosering

De toxiciteit van methotrexaat treft voornamelijk het hematopoëtische systeem.

b) Behandeling in het geval van overdosering

Calciumfolinaat is het specifieke antidotum om de toxische bijwerkingen van methotrexaat te neutraliseren.

Bij onopzettelijke overdosering moet een dosis calciumfolinaat gelijk aan of hoger dan de betreffende dosis methotrexaat binnen één uur intraveneus of intramusculair worden toegediend en dient de dosering te worden voortgezet tot de serumconcentratie van methotrexaat lager is dan 10^{-7} mol/l.

In geval van zeer grote overdosis kunnen hydratie en alkalisatie van de urine nodig zijn om neerslag van methotrexaat en/of de metabolieten ervan in de nierkanaaltjes te voorkomen. Noch hemodialyse, noch peritoneale dialyse bleken de eliminatie van methotrexaat te verbeteren. Een doeltreffende klaring van methotrexaat werd gemeld met acute, intermitterende hemodialyse met behulp van “high flux” dialyseerder.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere immunosuppressiva.
ATC-code: L04AX03

Antireumatisch geneesmiddel voor de behandeling van chronische, inflammatoire reumatische ziekten en polyartritische vormen van juveniele idiopathische artritis. Immunomodulerend en ontstekingsremmend middel voor de behandeling van de ziekte van Crohn.

Werkingsmechanisme
Methotrexaat is een foliumzuurantagonist uit de klasse van cytotoxische stoffen die bekend staan als antimetabolieten. Het werkt door competitieve remming van het enzym dihydrofolaatreductase en remt zo de DNA-synthese. Het is nog niet duidelijk of de werkzaamheid van methotrexaat bij de behandeling van psoriasis, arthritis psoriatica, chronische polyartritis en de ziekte van Crohn toe te schrijven is aan een ontstekingsremmend of immunosuppressief effect, en in welke mate een door methotrexaat geïnduceerde toename in de extracellulaire adenosineconcentratie op ontstoken plaatsen bijdraagt aan deze effecten.

Internationale klinische richtlijnen vermelden het gebruik van methotrexaat als een tweede keuze voor patiënten met de ziekte van Crohn die intolerant zijn of niet reageerden op eerstelijns immunomodulerende middelen zoals azathioprine (AZA) of 6-mercaptopurine (6-MP).

De bijwerkingen die werden waargenomen in de met cumulatieve doses methotrexaat uitgevoerde onderzoeken bij de ziekte van Crohn vertoonden een ander veiligheidsprofiel van methotrexaat dan het reeds bekende profiel. Daarom moet vergelijkbare voorzichtigheid in acht worden genomen bij het gebruik van methotrexaat bij de behandeling van de ziekte van Crohn als bij andere reumatische en niet-reumatische indicaties van methotrexaat (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt methotrexaat geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. In gevallen van laag gedoseerde toediening (doseringen tussen 7,5 mg/m^2 en 80 mg/m^2 lichaamsoppervlakte) is de gemiddelde biologische beschikbaarheid ongeveer 70 %, maar aanzienlijke interindividuele en intraindividuele afwijkingen zijn mogelijk (25 – 100 %). Maximale serumconcentraties worden na 1 – 2 uur bereikt. De biologische beschikbaarheid is bij subcutane, intraveneuze en intramusculaire injectie vergelijkbaar en bijna 100 %.

Distributie
Ongeveer 50 % van het methotrexaat wordt aan serumeiwitten gebonden. Na de distributie naar lichaamsweefsels worden hoge concentraties in de vorm van polyglutamaten aangetroffen in met name de lever, nieren en milt, die weken of maanden kunnen aanhouden. Bij toediening in lage doses komt methotrexaat in minimale hoeveelheden in de liquor cerebrospinalis terecht.

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

Eliminatie
De uitscheiding vindt voornamelijk in onveranderde vorm via de nieren plaats via glomerulaire filtratie en actieve secretie in de proximale tubulus.
Ongeveer 5 – 20 % van het methotrexaat en 1 – 5 % van het 7-hydroxymethotrexaat wordt via de gal geëlimineerd. Er is duidelijke enterohepatische bloedstroom.

De terminale halfwaardetijd is gemiddeld 6 – 7 uur en vertoont aanzienlijke variatie (3 – 17 uur). De halfwaardetijd kan tot vier keer de normale lengte zijn bij patiënten met een derde distributieruimte (pleurale effusie, ascites).

In het geval van nierfunctiestoornis is de eliminatie significant vertraagd. Verminderde eliminatie met betrekking tot leverfunctiestoornis is niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoek werd aangetoond dat methotrexaat de vruchtbaarheid verstoort en embryotoxisch, foetotoxisch en teratogeen is. Methotrexaat is mutageen *in vivo* en *in vitro*. Aangezien er geen conventionele carcinogeniteitsonderzoeken zijn uitgevoerd en de gegevens uit chronische-toxiciteitsonderzoeken bij knaagdieren strijdig zijn, wordt methotrexaat beschouwd als **niet indeelbaar** ten aanzien van de carcinogeniteit voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor aanpassing van pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In de afwezigheid van compatibiliteitsstudies mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. De voorgevulde spuiten in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aard van de verpakking:

Voorgevulde spuiten van kleurloos glas (type I) met een capaciteit van 1 ml met vaste naald, bedekt met een stevige naaldkap. Verder voorgevulde spuiten met naaldkap. De zuigers bestaan uit een zuigerstaaf met chloorbutylrubberen stop.

Verpakkingsgrootten:

- Voor 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml en 0,40 ml: verpakkingen met 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 en 24 voorgevulde spuit(en) met vaste naald, bedekt met een stevige naaldkap. Verdere voorgevulde spuiten met naaldkap.

- Voor 0,25 ml, 0,35 ml, 0,45 ml, 0,55 ml en 0,60 ml: verpakkingen met 1, 4, 5, 6, 8 en 12 voorgevulde spuit(en) met vaste naald, bedekt met een stevige naaldkap. Verdere voorgevulde spuiten met naaldkap.

- Voor 0,50 ml: verpakkingen met 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10 en 12 voorgevulde spuit(en) met vaste naald, bedekt met een stevige naaldkap. Verdere voorgevulde spuiten met naaldkap.

Alle verpakkingsgrootten zijn beschikbaar als voorgevulde spuit(en) zonder maatstreepjes, met blisterverpakking en alcoholdoekjes. De blisterverpakkingen zijn voor individuele spuiten met naaldkap.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De wijze van hantering en verwijdering moet overeenkomen met die van andere cytotoxische preparaten, in overeenstemming met plaatselijke voorschriften. Zwanger zorgpersoneel mag geen methotrexaat hanteren en/of toedienen.

Methotrexaat mag niet met de huid of slijmvliezen in contact komen. In geval van verontreiniging moet het getroffen gebied onmiddellijk met een overvloedige hoeveelheid water worden gespoeld.

Slechts voor eenmalig gebruik. Let op: de gehele inhoud moet worden gebruikt.

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

Instructies voor subcutaan gebruik

De beste plaatsen voor de injectie zijn:
- bovenste deel van de dijen,
- buik, met uitzondering van rond de navel.

1. Maak het gebied rond de gekozen injectieplaats schoon (bv. met behulp van een alcoholdoekje).
2. Trek de beschermkap recht van de spuit af.
3. Maak een huidplooi door zacht in het gebied op de injectieplaats te knijpen.
4. De plooi moet vastgeknepen worden totdat de injectiespuit na de injectie uit de huid wordt getrokken.
5. Duw de naald onder een hoek van 90 graden volledig in de huid.
6. Druk de zuiger langzaam en gelijkmatig naar beneden tot de hele dosis toegediend is en de zuiger niet verder kan worden ingedrukt. Houd de zuiger ingedrukt en verwijder de naald uit de huid in dezelfde hoek van 90 graden. De naaldkap springt over de naald zodra de zuiger losgelaten wordt. De naaldkap bedekt de naald na de injectie om prikincidenten te voorkomen. De naaldkap heeft geen invloed op de normale werking van de spuit.

Let op: de gehele inhoud van de injectiespuit moet worden gebruikt. Dit middel is niet bedoeld voor de toediening van gedeeltelijke doses.

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Injexate 7,5 mg = 0,15 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit	RVG 115411
Injexate 10 mg = 0,20 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit	RVG 117708
Injexate 12,5 mg = 0,25 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit	RVG 117709
Injexate 15 mg = 0,30 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit	RVG 117713
Injexate 17,5 mg = 0,35 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit	RVG 118144
Injexate 20 mg = 0,40 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit	RVG 117710
Injexate 22,5 mg = 0,45 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit	RVG 117714
Injexate 25 mg = 0,50 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit	RVG 117711
Injexate 27,5 mg = 0,55 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit	RVG 117715
Injexate 30 mg = 0,60 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit	RVG 117712

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 februari 2016
Datum van laatste verlenging: 1 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.6: 12 december 2024