

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebetrex 7,5 mg = 0,375 ml, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 20 mg/ml  
Ebetrex 10 mg = 0,5 ml, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 20 mg/ml  
Ebetrex 12,5 mg = 0,625 ml, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 20 mg/ml  
Ebetrex 15 mg = 0,75 ml, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 20 mg/ml  
Ebetrex 17,5 mg = 0,875 ml, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 20 mg/ml  
Ebetrex 20 mg = 1 ml, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 20 mg/ml  
Ebetrex 22,5 mg = 1,125 ml, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 20 mg/ml  
Ebetrex 25 mg = 1,25 ml, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 20 mg/ml  
Ebetrex 27,5 mg = 1,375 ml, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 20 mg/ml  
Ebetrex 30 mg = 1,5 ml, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 20 mg/ml

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie bevat 20 mg methotrexaat (als 21,94 mg dinatriummethotrexaat).

Elke voorgevulde spuit met 0,375 ml oplossing voor injectie bevat 7,5 mg methotrexaat  
Elke voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing voor injectie bevat 10 mg methotrexaat  
Elke voorgevulde spuit met 0,625 ml oplossing voor injectie bevat 12,5 mg methotrexaat  
Elke voorgevulde spuit met 0,75 ml oplossing voor injectie bevat 15 mg methotrexaat  
Elke voorgevulde spuit met 0,875 ml oplossing voor injectie bevat 17,5 mg methotrexaat  
Elke voorgevulde spuit van 1 ml oplossing voor injectie bevat 20 mg methotrexaat  
Elke voorgevulde spuit met 1,125 ml oplossing voor injectie bevat 22,5 mg methotrexaat  
Elke voorgevulde spuit van 1,25 ml oplossing voor injectie bevat 25 mg methotrexaat  
Elke voorgevulde spuit met 1,375 ml oplossing voor injectie bevat 27,5 mg methotrexaat  
Elke voorgevulde spuit van 1,5 ml oplossing voor injectie bevat 30 mg methotrexaat.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 0,18 mmol/ml natrium (4,13 mg/ml natrium).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit  
Heldere, geelachtige oplossing voor injectie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten.
- Poly-artritische vormen van ernstige, actieve juveniele idiopathische artritis (JIA) wanneer de respons op niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) onvoldoende is gebleken.
- Ernstige recalcitrante invaliderende psoriasis, die niet adequaat reageert op andere vormen van behandeling zoals fotherapie, PUVA, en retinoiden, en ernstige artritis psoriatica bij volwassenen patiënten.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### **Belangrijke informatie over de dosering van Ebetrex (methotrexaat)**

Bij de behandeling van reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis (JIA) en psoriasis Ebetrex (methotrexaat) **mag slechts 1 keer per week worden gebruikt**. Doseringfouten bij het gebruik van Ebetrex (methotrexaat) kunnen ernstige bijwerkingen veroorzaken, waaronder overlijden. Lees deze rubriek van de Samenvatting van de productkenmerken heel zorgvuldig door.

Ebetrex mag alleen worden voorgeschreven door artsen met expertise in het gebruik van methotrexaat en die volledig op de hoogte zijn van de risico's van een dergelijke behandeling.

Ebetrex wordt eenmaal per week geïnjecteerd.

De patiënt moet er duidelijk op te worden gewezen dat Ebetrex slechts **eenmaal per week** wordt toegediend. Het wordt aanbevolen om een bepaalde dag van de week aan te duiden als de "dag van de injectie".

Patiënten moeten de juiste injectietechniek aangeleerd krijgen en deze geoefend hebben om methotrexaat zelf toe te dienen. De eerste injectie met Ebetrex moet worden uitgevoerd onder medisch toezicht.

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

De aanbevolen startdosis is 7,5 mg methotrexaat eenmaal per week, toegediend via subcutane, intramusculaire of intraveneuze weg. Afhankelijk van de individuele activiteit van de ziekte en de verdraagbaarheid door de patiënt, kan de dosis geleidelijk verhoogd worden, met stappen van 2,5 mg per week. Een wekelijkse dosis van 25 mg mag niet overschreden worden.

Doseringen hoger dan 20 mg/week kunnen echter gepaard gaan met een significante toename van de toxiciteit, in het bijzonder beenmergsuppressie. Een therapeutische respons kan verwacht worden na ongeveer 4-8 weken. Zodra het gewenste therapeutische resultaat is bereikt, moet de dosis geleidelijk verlaagd worden tot de laagst mogelijke efficiënte onderhoudsdosis.

### **Dosering bij kinderen en adolescenten onder de 16 jaar met poly-artritis vormen van juveniele idiopathische artritis**

De aanbevolen dosis is 10-15 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak/week. In therapieresistente gevallen mag de wekelijkse dosering verhoogd worden tot 20 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak/week. Maar het is aangewezen om de frequentie van de controles te verhogen als de dosis wordt verhoogd.

Omdat de beschikbare gegevens over intraveneus gebruik bij kinderen en adolescenten beperkt zijn, is parenterale toediening beperkt tot subcutane en intramusculaire injectie.

Patiënten met JIA moeten steeds verwezen worden naar een dienst reumatologie gespecialiseerd in de behandeling van kinderen/adolescenten.

Het gebruik van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij kinderen < 3 jaar omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en de veiligheid in deze populatie.

### **Dosering bij patiënten met ernstige vormen van psoriasis vulgaris en psoriasis arthropathica**

Het is aanbevolen om een testdosis van 5-10 mg parenteraal toe te dienen, één week voor het begin van de behandeling, om idiosyncratische bijwerkingen op te sporen.

De aanbevolen startdosis is 7,5 mg methotrexaat eenmaal per week, toegediend via subcutane, intramusculaire of intraveneuze weg.

De dosis kan naar behoeven verhoogd worden maar mag een maximale wekelijkse dosis van 25 mg methotrexaat niet overschrijden.

Doses van meer dan 20 mg per week kunnen echter in verband worden gebracht met significante toename in toxiciteit, met name beenmergsuppressie. Een therapeutische respons kan over het

algemeen verwacht worden na ongeveer 2-6 weken. Zodra het gewenste therapeutische resultaat is bereikt, moet de dosis geleidelijk verlaagd worden tot de laagst mogelijke efficiënte onderhoudsdosis.

De dosis dient naar behoefte te worden verhoogd maar dient over het algemeen de maximaal aanbevolen wekelijkse dosis van 25 mg niet te overschrijden. In een paar uitzonderlijke gevallen kan een hogere dosis klinisch verantwoord zijn, maar dient een maximale wekelijkse dosis van 30 mg methotrexaat niet te overschrijden daar de toxiciteit aanzienlijk zal toenemen.

#### **Patiënten met nier- en leverinsufficiëntie**

Ebetrex moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. De dosis moet als volgt aangepast worden:

% van de dosering die geïnjecteerd moet worden	
Creatinineklaring (ml/min)	
>50	100%
20-50	50%
<20	Ebetrex mag niet gebruikt worden

Methotrexaat moet met grote voorzichtigheid toegediend worden, als het al toegediend wordt, aan patiënten met een significante huidige of vroegere leverziekte, in het bijzonder indien deze veroorzaakt is door alcohol. Als de bilirubinespiegel > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) bedraagt, is methotrexaat gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### **Ouderen**

Dosisverlaging dient overwogen te worden bij oudere patiënten vanwege van een verminderde lever- en nierfunctie en een afname van de folaatreserves die zich voordoen naarmate men ouder wordt.

#### **Gebruik bij patiënten met een derde distributieruimte (pleurale effusies, ascitis)**

Doordat de halfwaardetijd van methotrexaat bij patiënten die een derde distributieruimte hebben, verlengd kan zijn tot 4 maal de normale duur, kan dosisreductie of, in sommige gevallen, stoppen met de toediening van methotrexaat noodzakelijk zijn (zie rubriek 5.2 en 4.4).

#### **Wijze en duur van toediening**

Dit product is slechts voor eenmalig gebruik.

Ebetrex oplossing voor injectie kan toegediend worden via subcutane, intramusculaire of intraveneuze weg. Bij volwassenen moet intraveneuze toediening gebeuren in de vorm van een bolusinjectie.

Zie ook rubriek 6.6.

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

De oplossing moet visueel geïnspecteerd worden voorafgaand aan gebruik.

Alleen heldere oplossingen die bijna geen deeltjes bevatten, mogen gebruikt worden.

Elk contact van methotrexaat met de huid en de slijmvliezen moet vermeden worden! In geval van contaminatie, moeten de betreffende delen onmiddellijk met overvloedig water gespoeld worden! Zie rubriek 6.6.

De behandeling met Ebetrex van reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis, ernstige psoriasis vulgaris en psoriasis arthropathica is een langdurige behandeling.

### **Reumatoïde artritis**

De therapeutische respons bij patiënten met reumatoïde artritis kan verwacht worden na 4-8 weken. De symptomen kunnen terugkeren na stopzetting van de behandeling.

### **Ernstige vormen van psoriasis vulgaris en psoriasis arthropathica**

De therapeutische respons kan over het algemeen verwacht worden na 2-6 weken. Afhankelijk van het klinische beeld en de veranderingen van de laboratoriumparameters, wordt de behandeling daarna voortgezet of stopgezet.

#### **Opmerking:**

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

De toediening van foliumzuur of folinezuursupplementen kan in overweging worden genomen in overeenstemming met de huidige behandelingsrichtlijnen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Ebetrex is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- ernstig verminderde leverfunctie, als de bilirubinespiegel  $> 5$  mg/dl ( $85,5$   $\mu$ mol/l) bedraagt (zie ook rubriek 4.2),
- alcoholmisbruik,
- ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring van minder dan 20 ml/min, of serum creatinine waarden boven 2 mg/dl (zie ook rubriek 4.2 en 4.4)),
- reeds bestaande bloeddyscrasieën, zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie,
- immunodeficiëntie,
- ernstige, acute of chronische infecties zoals tuberculose en HIV,
- stomatitis, ulcera in de mondholte en bekende actieve gastro-intestinale ulceratieve aandoening,
- zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6),
- gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Patiënten moeten duidelijk geïnformeerd worden dat de therapie **eenmaal per week** moet worden toegepast, en niet elke dag.

Foutieve dosering van methotrexaat kan leiden tot ernstige bijwerkingen, waaronder met fatale afloop. Medisch personeel en patiënten dienen duidelijk geïnstrueerd te worden. Vooral bij oudere patiënten is een fatale afloop gemeld na **per ongeluk dagelijks gebruik** van de wekelijkse dosis.

Vanwege het potentieel toxische effect op de lever, moet andere hepatotoxische medicatie niet worden gegeven tijdens de behandeling met methotrexaat, *tenzij strikt noodzakelijk* en alcoholgebruik moet worden vermeden of sterk verminderd (zie rubriek 4.5).

### **Nierfunctie**

In aanwezigheid van risicofactoren, zoals - zelfs borderline - verminderde nierfunctie, wordt gelijktijdige toediening van niet-steroidale anti-inflammatorica afgeraden (verhoogde toxiciteit mogelijk).

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient behandeling met methotrexaat alleen met grote voorzichtigheid te worden uitgevoerd en met lagere doseringen vanwege vertraagde eliminatie van methotrexaat (zie rubriek 4.2).

Omdat methotrexaat voornamelijk wordt uitgescheiden via de nieren, kunnen verhoogde concentraties worden verwacht in geval van nierinsufficiëntie, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen zoals verminderde nierfunctie tot aan nierfalen. In relatie tot de toediening van niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen, zijn ernstige bijwerkingen zoals sterfgevallen gerapporteerd.

Tijdens de behandeling met methotrexaat kan verslechtering van de nierfunctie ontwikkelen met een stijging van bepaalde laboratoriumwaarden (creatinine, ureum en urinezuur in het serum).

### **Maag-darm toxiciteit**

Omstandigheden die leiden tot uitdroging (braken, diarree, stomatitis) kunnen ook de toxiciteit van methotrexaat versterken vanwege verhoogde spiegels. In deze gevallen dient het gebruik van methotrexaat te worden onderbroken tot de symptomen ophouden.

### **Methotrexaat en pleura-effusies/ ascites**

Bij patiënten met pathologische ophoping van vloeistof in de lichaamsholten ("derde compartiment"), zoals ascites of pleura-effusies, is de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van methotrexaat verlengd wat kan leiden tot onverwachte toxiciteit.

Pleura-effusies en ascites dienen voorafgaand aan de start van de behandeling met methotrexaat gedraineerd te worden. Grotere voorzichtigheid moet in het algemeen worden betracht bij patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus, alsmede een verminderde longfunctie.

### **Infectie en immunologische omstandigheden**

Op grond van het mogelijke effect op het immuunsysteem, kan methotrexaat vaccin- en testresultaten vervalsen (immunologische procedures om de immunoreactie te bepalen).

Vaccinatie met levende vaccins dient daarom te worden vermeden bij patiënten die behandeld worden met methotrexaat. Er zijn meldingen over uitgebreide koepokkeninfecties na inenting tegen pokken bij patiënten op methotrexaat.

Methotrexaat induceerde een reactivatie van hepatitis B-infectie of een verergering van hepatitis C-infecties, met in sommige gevallen een fatale afloop. Sommige gevallen van hepatitis B reactivatie traden op na het staken van de behandeling met methotrexaat. Om de klinisch reeds bestaande leverziekte bij patiënten met een eerdere hepatitis B- of C-infectie te beoordelen, dienen klinische en laboratoriumonderzoeken te worden uitgevoerd. Hieruit kan blijken dat de behandeling met methotrexaat niet geschikt is voor sommige patiënten.

Verder is speciale voorzichtigheid geboden in aanwezigheid van een inactieve, chronische infectie zoals herpes zoster of tuberculose vanwege een mogelijke activatie hiervan.

Tijdens de behandeling met methotrexaat, kan een opportunistische infectie optreden waaronder pneumocystis carinii pneumonie, wat een dodelijke afloop kan hebben.

### **Pulmonale toxiciteit**

Pulmonale complicaties, pleuravocht, alveolitis of longontsteking met symptomen zoals algemene malaise, droge irriterende hoest, kortademigheid tot dyspneu in rust, hoesten, pijn op de borst, koorts, hypoxemie en infiltraten in de röntgenfoto van de thorax die optreden tijdens de behandeling met methotrexaat kunnen tekenen zijn van een mogelijk gevaarlijke schade met mogelijk dodelijke afloop.

Longziekten, geïnduceerd door methotrexaat, zoals longontsteking, kunnen acuut en tijdens elk moment van de behandeling optreden. Ze zijn niet altijd volledig omkeerbaar en zijn reeds gemeld bij alle doses (inclusief lage doses van 7,5 mg/week).

Als er een vermoeden bestaat dat deze complicaties optreden, dient de behandeling met methotrexaat onmiddellijk te worden gestaakt en differentiatie van de infecties (waaronder pneumonie) is nodig.

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.

### **Toxiciteit van de huid**

Ernstige, soms fatale allergische huidreacties zoals Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell) zijn opgetreden.

### **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.

Straling geïnduceerde dermatitis en verbranding door de zon kan opnieuw optreden onder behandeling met methotrexaat (recall-reactie). Psoriasisletsels kunnen verergeren tijdens UV-bestraling en gelijktijdige toediening van methotrexaat.

Af en toe kunnen kwaadaardige lymfomen voorkomen bij patiënten die een lage dosis methotrexaat krijgen. Deze vertoonden in sommige gevallen regressie na het staken van de behandeling met methotrexaat. Als lymfomen niet spontaan in regressie gaan, is aanvang van de chemotherapie noodzakelijk. Een verhoogde incidentie van het ontstaan van lymfomen tijdens methotrexaat behandeling kon niet worden gevonden in een recente studie.

Intraveneuze toediening van methotrexaat kan leiden tot acute encefalitis (ontsteking van de hersenen) en acute encefalopathie (abnormale verandering van de hersenactiviteit) met fatale afloop.

### **Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)**

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

### **Gebruik door ouderen**

Vooraf bij oudere patiënten is fatale afloop gemeld door het per ongeluk dagelijks toedienen van de wekelijkse dosis. Bovendien dienen, in het bijzonder oudere patiënten, met korte tussenpozen te worden onderzocht op vroege tekenen van toxiciteit. De methotrexaat dosis moet worden aangepast vanwege de hogere leeftijd en een verminderde lever- en nierfunctie (zie rubriek 4.2).

### **Pediatrie patiënten**

Bij kinderen en adolescenten dient methotrexaat te worden gestart en gevolgd door specialisten met voldoende ervaring met de diagnose en behandeling van de bestaande aandoening.

### **Vruchtbaarheid en voortplanting**

## **Vruchtbaarheid**

Van methotrexaat is gemeld dat het oligospermie, menstruele disfunctie en amenorroe kan veroorzaken bij mensen, tijdens en kort na het staken van de therapie en het veroorzaakt een verminderde vruchtbaarheid, die de spermatogenese en oogenese beïnvloedt tijdens de periode van toediening – effecten die bij stopzetting van de therapie reversibel lijken

## **Teratogeniteit – voortplanting risico**

Methotrexaat veroorzaakt embryotoxiciteit, abortus en foetale afwijkingen bij de mens. Daarom dienen de mogelijke risico's van deze effecten op de voortplanting, miskramen en aangeboren afwijkingen te worden besproken met vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6). De afwezigheid van zwangerschap moet worden bevestigd voordat Ebetrexat wordt gebruikt. Als vrouwen van een geslachtsrijpe leeftijd worden behandeld, moet effectieve anticonceptie worden uitgevoerd tijdens de behandeling en gedurende ten minste zes maanden erna.

Voor anticonceptie advies voor mannen, zie rubriek 4.6.

## **Aanbevolen onderzoeken en veiligheidsmaatregelen:**

Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met methotrexaat, zodat symptomen van bijwerkingen onmiddellijk kunnen worden opgemerkt.

### Voordat de behandeling met methotrexaat wordt gestart:

- volledige bloedceltelling met differentiële telling en plaatjes
- leverenzymen (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), bilirubine
- serumalbumine
- indien nodig röntgenfoto van de borst
- nierfunctietesten (indien nodig met creatinine klaring).
- hepatitis serologie (A, B, C)
- indien nodig uitsluiting van tuberculose.

Tijdens de behandeling (iedere week tijdens de eerste twee weken, daarna om de week gedurende de volgende maand; daarna, afhankelijk van de leukocytentelling en de stabiliteit van de patiënt, minstens eenmaal per maand tijdens de volgende zes maanden en daarna minstens om de drie maanden): Een verhoogde frequentie van monitoring moet ook overwogen worden als de dosis wordt verhoogd of de spiegels verhoogd zijn (bijvoorbeeld door dehydratie, toegenomen toxiciteit van methotrexaat).

1. Onderzoek van de mond en de keel om eventuele slijmvliesveranderingen op te sporen.
2. Volledige bloedceltelling met differentiële telling en plaatjes.
3. Leverfunctietests

Men dient geen behandeling te starten of deze dient te worden gestopt wanneer zich aanhoudende of significante afwijkingen voordoen in leverfunctietests, andere non-invasieve onderzoeken, hepatische fibrose of lever biopsies.

tijdelijke verhogingen in transaminasen tot twee of drie keer de bovenlimiet van normaal zijn gerapporteerd door patiënten met een frequentie van 13-20%. Constante verhoging in lever enzymen of verlaging in serum albumine kan indicatief zijn voor ernstige hepatotoxiciteit. In het geval van een constante verhoging in lever enzymen, dient een reductie van de dosis of stoppen met de therapie te worden overwogen.

Histologische veranderingen, fibrose en in zeldzamere gevallen levercirrose worden niet altijd voorafgegaan door abnormale leverfunctietesten. Er zijn gevallen van cirrose waar transaminase waarden normaal zijn. Daarom moeten niet-invasieve diagnostische methoden voor het bewaken van de leverconditie worden overwogen, naast leverfunctietests. Een leverbiopsie moet op individuele basis worden overwogen, rekening houdend met de comorbiditeiten van de patiënt, de medische geschiedenis en de risico's aangaande de biopsie. Risicofactoren voor hepatotoxiciteit zijn onder meer overmatig voorafgaand alcoholgebruik, aanhoudende verhoging van leverenzymen, voorgeschiedenis van leverziekte, familiegeschiedenis van erfelijke leveraandoeningen, diabetes mellitus, obesitas en eerder contact met hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën en langdurige behandeling met methotrexaat.

Aanvullende hepatotoxische geneesmiddelen kunnen beter niet worden gegeven tijdens de behandeling met methotrexaat, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Alcoholgebruik moet worden vermeden (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Bij patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken, moeten de leverenzymen nauwkeuriger worden gecontroleerd.

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

#### 4. Controle van de nierfunctie/creatininewaarden in het serum

Als het serumcreatinine verhoogd is, moet de dosering worden verlaagd. Bij serumcreatinine waarden boven 2 mg/dl dient geen behandeling met methotrexaat plaats te vinden.

In het geval van borderline nierfunctie (bijvoorbeeld bij hogere leeftijd) moet de controle vaker worden uitgevoerd. Dit geldt vooral als aanvullende medicatie wordt toegediend die de uitscheiding van methotrexaat beïnvloedt, nefrotoxiciteit veroorzaakt (bijvoorbeeld NSAID's) of potentieel kan leiden tot hematopoëtische stoornissen.

#### 5. Bespreek met de patiënt mogelijke pulmonale disfuncties, voer indien nodig een longfunctietest uit.

### **Opmerking**

Omwille van de mogelijkheid van ernstige of zelfs fatale toxische reacties moeten de patiënten door de arts grondig geïnformeerd worden over de risico's (inclusief vroege tekenen en symptomen van toxiciteit) en de aanbevolen veiligheidsmaatregelen. Ze dienen gewezen te worden op de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met de arts als er symptomen van toxiciteit optreden, en ook op de daaropvolgende noodzaak tot controle van de symptomen van toxiciteit (waaronder regelmatig laboratoriumonderzoek).

Doses hoger dan 20 mg/week kunnen gepaard gaan met een significante toename van de toxiciteit, in het bijzonder beenmergsuppressie.

### **Speciale opmerking**

Contact van methotrexaat met de huid en slijmvliezen dient vermeden te worden. In geval van contaminatie moeten de betreffende delen onmiddellijk met overvloedig water gespoeld worden.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, d.w.z. dat het in wezen "natriumvrij" is.



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

In dierexperimenten leidden niet-steroïd anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder salicylzuur tot een verminderde tubulaire secretie van methotrexaat waardoor de toxische effecten toenamen. Echter in klinische studies, waarin NSAID's en salicylzuur gelijktijdig werden toegediend aan patiënten met reumatoïde artritis, werd er geen toename van de bijwerkingen waargenomen. De behandeling van reumatoïde artritis met deze geneesmiddelen kan voortgezet worden tijdens de behandeling met lage doses methotrexaat, maar alleen onder strikt medisch toezicht.

Een gelijktijdige toediening van protonpompremmers (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) kan leiden tot vertraagd of geremd renale eliminatie van methotrexaat en kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels van methotrexaat met klinische tekenen en symptomen van methotrexaat toxiciteit. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet met voorzichtigheid worden gehandeld.

Regelmatig verbruik van alcohol en de toediening van aanvullende hepatotoxische geneesmiddelen verhogen het risico op hepatotoxische effecten van methotrexaat. Patiënten die potentieel hepatotoxische geneesmiddelen innemen tijdens de behandeling met methotrexaat (bijv. leflunomide, azathioprine, sulfasalazine, en retinoïden), moeten strikt gecontroleerd worden op een eventueel toename van de hepatotoxiciteit. Het gebruik van alcohol moet vermeden worden tijdens de behandeling met Ebetrex.

Salicylaten, fenybutazon, fenytoïne, barbituraten, tranquillizers, orale contraceptiva, tetracyclines, amidopyrine derivaten, sulfonamiden en p-aminobenzoëzuur verdrijven methotrexaat van zijn bindingsplaatsen op serumalbumine en verhogen bijgevolg de biologische beschikbaarheid (indirecte dosisverhoging).

Probenecide en zwakke organische zuren kunnen ook de tubulaire secretie van methotrexaat verminderen, en veroorzaken daardoor ook indirecte dosisverhogingen.

Antibiotica, zoals penicillines, glycopeptiden, sulfonamiden en cefalotine, kunnen in individuele gevallen de renale klaring van methotrexaat verminderen, zodat verhoogde serumconcentraties van methotrexaat, met gelijktijdige hematologische en gastro-intestinale toxiciteit, kunnen optreden. De renale tubulaire secretie wordt verminderd door ciprofloxacine. Het gebruik van methotrexaat met dit geneesmiddel moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Orale antibiotica zoals tetracyclines, chlooramfenicol en niet-absorbeerbare breedspectrum antibiotica kunnen de intestinale absorptie van methotrexaat verminderen of interfereren met de enterohepatische circulatie door inhibitie van de darmflora of onderdrukking van het bacterieel metabolisme.

Bij (voor)behandeling met stoffen die bijwerkingen op het beenmerg kunnen hebben (bijv. sulfonamiden, trimethoprim/sulfamethoxazol, chlooramfenicol, pyrimethamine), moet het risico op uitgesproken hematopoëtische stoornissen overwogen worden.

Gelijktijdige toediening van metamizol en methotrexaat kan de hemotoxische effecten van methotrexaat verergeren, vooral bij ouderen. Daarom moet gelijktijdige toediening worden vermeden.

De gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die een folaattekort veroorzaken (bijv. sulfonamiden, trimethoprim/sulfamethoxazol), kan leiden tot een verhoogde toxiciteit van methotrexaat. Bijzondere voorzichtigheid is dus vereist bij patiënten met een bestaand foliumzuurtekort. Aan de andere kant kan de gelijktijdige toediening van folinezuur bevattende geneesmiddelen of vitaminepreparaten die foliumzuur of derivaten bevatten, de werkzaamheid van methotrexaat verstoren.

Bij de gelijktijdige toediening van Ebetrex en andere reumamiddelen (bijv. goudpreparaten, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporine) wordt meestal geen toename van de toxische effecten van methotrexaat verwacht.

Hoewel de combinatie van methotrexaat en sulfasalazine de werkzaamheid van methotrexaat kan versterken, door sulfasalazine gerelateerde remming van foliumzuursynthese, en dus kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen, werden deze slechts bij enkele patiënten waargenomen binnen verschillende onderzoeken.

Methotrexaat kan de klaring van theofylline verminderen. Bijgevolg moeten de bloedspiegels van theofylline gecontroleerd worden in geval van gelijktijdige toediening van methotrexaat.

Overmatig gebruik van cafeïne- of theofylline-bevattende dranken (koffie, cafeïnebevattende frisdranken, zwarte thee) moet vermeden worden tijdens de behandeling met methotrexaat, aangezien de werkzaamheid van methotrexaat kan afnemen als gevolg van een mogelijke interactie tussen methotrexaat en de methylxanthines ter hoogte van de adenosine receptoren.

Gecombineerd gebruik van methotrexaat en leflunomide kan het risico op pancytopenie verhogen. Methotrexaat leidt tot verhoogde plasmaspiegels van mercaptopurines. Bijgevolg kan de combinatie van deze geneesmiddelen een dosisaanpassing vereisen.

Het gebruik van distikstofoxide versterkt het effect van methotrexaat op foliumzuur, wat leidt tot verhoogde toxiciteit, zoals ernstige onvoorspelbare myelosuppressie en stomatitis. Hoewel dit effect kan worden verminderd door calciumfolinaat toe te dienen, moet gelijktijdig gebruik van distikstofoxide en methotrexaat worden vermeden.

Tijdens de behandeling met methotrexaat mag geen gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins uitgevoerd worden (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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

##### **Zwangerschap**

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

In dierstudies, heeft methotrexaat reproductietoxiciteit aangetoond, vooral tijdens het eerste trimester (zie rubriek 5.3). Van methotrexaat is aangetoond dat het teratogeen is voor de mens; er is beschreven dat het foetale dood, miskramen en/of congenitale abnormaliteiten veroorzaakt (bijvoorbeeld craniofaciaal, cardiovasculair, centraal zenuwstelsel en extremitetgerelateerd).

Methotrexaat is een krachtig humaan teratogeen, met een verhoogd risico op spontane abortussen, intra-uteriene groeivermindering en aangeboren afwijkingen bij blootstelling tijdens de zwangerschap.

- Spontane abortussen zijn gemeld bij 42,5% van de zwangere vrouwen die werden blootgesteld aan een lage dosis methotrexaat (minder dan 30 mg/week), vergeleken met een gemeld percentage van 22,5% bij patiënten met dezelfde ziekte die werden behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.
- Grote geboortefwijkingen kwamen voor bij 6,6% van de levendgeborenen bij vrouwen die tijdens de zwangerschap waren blootgesteld aan een lage dosis methotrexaat (minder dan

30mg/week), in vergelijking met ongeveer 4% van de levendgeborenen bij patiënten met een ziekte die werd behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de blootstelling aan methotrexaat tijdens de zwangerschap hoger dan 30 mg/week, maar hogere percentages van spontane abortussen en aangeboren afwijkingen worden verwacht.

Wanneer methotrexaat vóór de conceptie werd stopgezet, zijn normale zwangerschappen gerapporteerd.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens de behandeling met methotrexaat en moeten effectieve contraceptieve maatregelen nemen tijdens de behandeling met Ebetrex en gedurende minstens 6 maanden daarna (zie rubriek 4.4).

Vóór de start van de behandeling moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden geïnformeerd over het risico op misvormingen die gepaard gaan met methotrexaat en elke bestaande zwangerschap moet met zekerheid worden uitgesloten door passende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld een zwangerschapstest. Tijdens de zwangerschap moeten zwangerschapstests worden herhaald, zoals klinisch vereist (bijv. nadat er gestopt is met het gebruik van anticonceptiemiddelen). Vrouwelijke patiënten met voortplantingsvermogen moeten advies krijgen over zwangerschapspreventie en -planning.

#### Anticonceptie bij mannen

Het is niet bekend of methotrexaat aanwezig is in sperma. In dierstudies is het aangetoond dat methotrexaat genotoxisch is, het risico van genotoxische effecten op spermacellen kan hierdoor niet volledig worden uitgesloten.

Bepikt klinisch bewijs wijst niet op een verhoogd risico op misvormingen of miskramen na blootstelling van de vader aan een lage dosis methotrexaat (minder dan 30 mg/week). Voor hogere doses zijn er onvoldoende gegevens om de risico's van misvormingen of miskramen na blootstelling van de vader te schatten.

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

#### **Borstvoeding**

Aangezien methotrexaat wordt uitgescheiden in de moedermelk en toxiciteit kan veroorzaken bij kinderen die borstvoeding krijgen, is de behandeling gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3). Als het gebruik tijdens de periode van borstvoeding noodzakelijk zou worden, moet de borstvoeding gestopt worden voordat de behandeling wordt gestart.

#### **Vruchtbaarheid**

Methotrexaat beïnvloedt de spermatogenese en oogenese en kan de vruchtbaarheid verminderen. Bij de mens is gemeld dat methotrexaat oligospermia, menstruele disfunctie en amenorroe veroorzaakt. In de meeste gevallen lijken deze effecten reversibel te zijn na stopzetting van de behandeling.

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

Wanneer, tijdens het gebruik van methotrexaat, CZS-bijwerkingen, zoals vermoeidheid en duizeligheid optreden kan de rijvaardigheid en/of het vermogen om machines te bedienen in

geïsoleerde gevallen verminderd zijn (zie rubriek 4.8). Dit geldt in verhoogde mate voor de combinatie met alcohol.

#### 4.8 Bijwerkingen

Het optreden en de ernst van bijwerkingen hangen af van het dosisniveau en de toedieningsfrequentie van Ebetrex. Maar aangezien ernstige bijwerkingen kunnen optreden, zelfs bij lagere doseringen, is het absoluut noodzakelijk dat de arts de patiënten regelmatig, met korte tussenpozen, controleert.

De meeste bijwerkingen zijn reversibel als ze vroegtijdig herkend worden. Als dergelijke reacties optreden, moet de dosering verlaagd worden of de behandeling moet stopgezet worden en er moeten gepaste tegenmaatregelen genomen worden (zie rubriek 4.9). De behandeling met methotrexaat mag alleen voorzichtig hernomen worden, na een nauwkeurige evaluatie van de noodzaak van de behandeling en met verhoogde alertheid voor het mogelijk terugkeren van de toxiciteit.

De frequenties die vermeld worden in deze tabel, worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) vaak ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens). Verdere details worden gegeven in de volgende tabel gegeven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			herpes zoster	sepsis	herpes simplex, hepatitis	opportunistische infecties (kunnen in sommige gevallen fataal zijn), letale sepsis, histoplasma en cryptococcus mycose, nocardiose, gedissemineerd herpes simplex, infecties veroorzaakt door cytomegalovirus, waaronder pneumonie, reactivatie van hepatitis B infectie en verergering van hepatitis C infectie
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>			individuele gevallen van lymfoom <sup>1</sup>			
<b>Bloed- en</b>		leukocytopenie,	pancytopenie,	megaloblas-	ernstig verloop	lymfadenopathie,

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>lymfestelsel-aandoeningen</b>		thrombocyto- penie, anemie	agranulocyto- se, haematopoëti- sche stoornissen	tische anemie	van beenmerg- depressie, aplastische anemie, lymfoproliferatie- ve stoornissen (zie beschrijving hieronder)	eosinofilie en neutropenie <sup>2</sup>
<b>Immuun- systeem- aandoeningen</b>			ernstige allergische reacties tot aan anafylactische shock		hypogamma- globulinemie	immunosup- pressie, (koorts <sup>3</sup> ), allergische vasculitis
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>			diabetes mellitus			
<b>Psychische stoornissen</b>			depressie	stemmings – wisselingen, voorbijgaande stoornissen in perceptie		
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>		hoofdpijn, vermoeidheid, sufheid, paresthesie	hemiparese, vertigo, verwarring, convulsies, leukoencefalo- pathie/encefalo- pathie (bij parenterale toediening)	parese, spraakstoor- nissen, waaronder dysartria en afasie	pijn, myasthenia in de extremiteten, dysgeusie, veranderingen van de smaakzin (metaalsmaak), acute aseptische meningitis met meningisme (paralyse, braken), paresthesie/hypes- thesie	
<b>Oog- aandoeningen</b>				ernstige visusstoornis- sen (wazig of troebel zicht), ernstige dysopia van onbekende oorzaak	conjunctivitis	
<b>Hart- aandoeningen</b>				hypotensie	pericarditis, pericardeffusie, pericard- tamponade	
<b>Bloedvat- aandoeningen</b>			vasculitis (als ernstig toxisch	trombo- embolieën <sup>4</sup>		

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
			symptoom)			
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		pulmonale complicaties te wijten aan interstitiële alveolitis/ pneumonitis en gerelateerde sterfgevallen <sup>5</sup>	longfibrose, pleura-effusie	faryngitis, respiratoir arrest	pneumocystis carinii-pneumonie, chronisch obstructief longlijden, bronchiale astma	pulmonale alveolaire hemorrhagie
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen<sup>6</sup></b>	verlies van eetlust, nausea, braken, buikpijn, inflammatie en ulceratie van de slijmvliezen van mond en keel <sup>7</sup>	diarree <sup>7</sup>	gastro-intestinale ulcera en bloeding, pancreatitis	enteritis, melaena gingivitis	hematemesis	niet-infectieuze peritonitis
<b>Lever- en gal-aandoeningen</b>	stijging van levergerelateerde enzymen (ALAT, (GPT), ASAT, (GOT), alkalisch fosfatase en bilirubine)		ontwikkeling van leververvetting, fibrose en cirrose <sup>8</sup> : daling van serumalbumine	acute hepatitis en hepatotoxiciteit	acute levernecrose	leverinsufficiëntie

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		exantheem, erytheem, jeuk	urticaria, fotosensibiliteit, toegenomen huidpigmentatie, haaruitval, nodulose, pijnlijke laesies van psoriasis plaques, ernstige toxische reacties: herpetiforme huidruptie, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), fotosensitiviteitsreacties	toegenomen pigmentveranderingen van de nagels, onycholyse, acne, petechiën, ecchymosen, erythema multiforme, erythemateuze erupties	acute paronychia, furunculose, telangiëctasie	verslechtering van wondheling, huidschilfering/exfoliatieve dermatitis
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>			artralgie, myalgie, osteoporose	stressfractuur		osteonecrose van de kaak (secundair aan lymfoproliferatieve aandoeningen)
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>			ontsteking en ulceratie van de blaas (mogelijk met hematurie), dysurie	azotemie	proteïnurie	
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>			foetale malformaties	abortus	foetale sterfte	
<b>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</b>			inflammatie en ulceratie van de vagina	oligospermie, menstruatiestoornissen, die echter terugkeren naar normaal aan het einde van de behandeling	verstoorde ovogenese, spermatogenese, verlies van libido, impotentie, vaginale afscheiding, infertiliteit	

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			na intramusculair gebruik van methotrexaat, kunnen lokale bijwerkingen (brandend gevoel) of beschadigingen (vorming van steriele abcessen, vernietiging van vetweefsel) voorkomen op de injectieplaats		koorts <sup>9</sup>	injectieplaatsnecrose, oedeem

<sup>1</sup>die verdween in een aantal gevallen wanneer de methotrexaat-behandeling werd gestaakt

<sup>2</sup>de eerste tekenen van deze levensbedreigende aandoeningen kunnen zijn: koorts, keelpijn, zweren in de slijmvliezen in de mond, griepachtige klachten, zware uitputting, epistaxis en dermatorragie. Het gebruik van methotrexaat dient onmiddellijk gestaakt te worden als het aantal bloedcellen significant afneemt.

<sup>3</sup>opheldering is nodig of het bacterieel of mycotische sepsis is!

<sup>4</sup>waaronder arteriële en cerebrale trombose, tromboflebitis, diepe veneuze trombose, trombose van de retinale vene, longembolie

<sup>5</sup>onafhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling met methotrexaat

<sup>6</sup>als diarree of ulcera voorkomen in de orale en faryngale gebieden, kan onderbreking van de behandeling noodzakelijk zijn vanwege de kans op gastro-intestinale perforatie of hemorrhagische enteritis.

<sup>7</sup>vooral tijdens de eerste 24-48 uur na toediening van Ebetrex

<sup>8</sup>treedt vaak op ondanks regelmatige gecontroleerde normale waarden van leverenzymen

<sup>9</sup>subcutane toediening van methotrexaat wordt lokaal goed verdragen. Tot nu toe zijn slechts lichte lokale huidreacties gezien, en hun aantal nam tijdens de behandeling af.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lymfomen/Lymfoproliferatieve aandoeningen: er zijn meldingen geweest van individuele gevallen van lymfoom en andere lymfoproliferatieve aandoeningen die in een aantal gevallen verdwenen nadat de behandeling met methotrexaat was stopgezet.

Bijwerkingen die werden waargenomen met doorgaans hogere doses methotrexaat in de oncologie zijn onder andere:

*Soms:* Ernstige nefropathie, nierfalen

*Zeer zelden:* Ongebruikelijk craniaal gevoel, voorbijgaande blindheid/verlies van het gezichtsvermogen.

#### 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering



*a) Symptomen van overdosering*

Post-marketing ervaring heeft aangetoond dat methotrexaat overdosering in het algemeen optrad na oraal gebruik, maar ook na intraveneus of intramusculair gebruik. In de meldingen van orale overdosering, werd de wekelijkse dosis onbedoeld dagelijks gebruikt (als totale dosis of verdeeld in verschillende enkelvoudige doses). De symptomen na orale overdosering betreffen vooral het hematopoëtische en het gastro-intestinale systeem.

De symptomen omvatten leukocytopenie, thrombocytopenie, anemie, pancytopenie, neutropenie, beenmergdepressie, mucositis, stomatitis, mondulceratie, nausea, braken, gastro-intestinale ulceratie en gastro-intestinale bloeding. Sommige patiënten vertoonden geen tekens van overdosering.

Er werden gevallen gerapporteerd van overlijden als gevolg van een overdosering. In deze gevallen werden ook sepsis, septische shock, nierinsufficiëntie en aplastische anemie gemeld.

*b) Behandeling van overdosering*

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

Als leukocyten afnemen bij lage dosering methotrexaat, kan zo spoedig mogelijk bijvoorbeeld 6-12 mg calciumfolinaat intraveneus of intramusculair worden geïnjecteerd, herhaaldelijk (minimaal 4 maal) gevolgd door dezelfde dosis, met intervallen van 3-6 uur.

In gevallen van enorme overdosering kunnen hydratatie en urinaire alkalinisatie nodig zijn om een neerslag van methotrexaat en/of zijn metaboliëten in de niertubuli te voorkomen. Noch hemodialyse, noch peritoneale dialyse bleek de eliminatie van methotrexaat te verbeteren. Een effectieve klaring van methotrexaat is gerapporteerd met acute, intermitterende hemodialyse met behulp van een hoge-flux dialysator.

Bij patiënten met reumatoïde artritis, poly-articulaire juveniele idiopathische artritis, psoriasis arthropathica of psoriasis vulgaris, kan de toediening van foliumzuur of folinezuur de toxiciteit van methotrexaat (gastro-intestinale symptomen, inflammatie van de mondmucosa, haaruitval en stijging van de leverenzymen) verminderen, zie rubriek 4.5. Voordat foliumzuurproducten gebruikt worden, wordt controle van de vitamine B<sub>12</sub> spiegels aanbevolen, aangezien foliumzuur een bestaande vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie kan maskeren, in het bijzonder bij volwassenen boven de 50 jaar.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: overige immunosuppressiva; ATC-code: L04AX03

Methotrexaat is een foliumzuur antagonist die behoort tot de klasse van cytotoxische middelen bekend als antimetaboliëten. Het werkt door competitieve inhibitie van het enzym dihydrofolaat reductase en het remt daardoor de DNA synthese. Het werd nog niet opgehelderd of de werkzaamheid van methotrexaat, bij de behandeling van psoriasis, psoriasis arthropathica en chronische polyartritis, het gevolg is van een anti-inflammatoir of een immunosuppressief effect en in welke mate de stijging van de extracellulaire adenosine concentraties door methotrexaat bijdraagt aan deze effecten.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na orale toediening wordt methotrexaat geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. In geval van toediening van lage doses (7,5 mg/m<sup>2</sup> tot 80 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak), heeft methotrexaat een

gemiddelde biologische beschikbaarheid van ongeveer 70%, hoewel er aanzienlijke inter- en intra-individuele variaties mogelijk zijn (25-100%). De maximale plasmaspiegels worden binnen 1-2 uur bereikt. De biologische beschikbaarheid na subcutane, intraveneuze en intramusculaire toediening is vergelijkbaar. Ongeveer 50% van de methotrexaatdosis wordt gebonden aan serumproteïnen. Bij de verdeling in de lichaamssweefsels accumuleert het vooral in de lever, de nieren en de milt in de vorm van polyglutamaten, die gedurende weken of maanden kunnen behouden blijven. Bij toediening van lage doseringen wordt methotrexaat in minimale hoeveelheden uitgescheiden in het cerebrospinaal vocht; bij hoge doses (300 mg/kg lichaamsgewicht) werden concentraties tussen 4 en 7 µg/ml gemeten in het cerebrospinaal vocht. De gemiddeld terminaal halfwaardetijd bedraagt 6-7 uur en vertoont aanzienlijke variaties (3-17 uur). Bij patiënten met een derde compartiment (pleura-effusie, ascites) kan het halfwaardetijd tot 4-maal langer zijn dan de normale duur. Ongeveer 10% van de toegediende dosis methotrexaat wordt gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste metaboliet is 7-hydroxymethotrexaat. De excretie gebeurt hoofdzakelijk in onveranderde vorm, hoofdzakelijk via de nieren door glomerulaire filtratie en actieve secretie in de proximale tubulus. Methotrexaat wordt voor ongeveer 5-20% via de gal uitgescheiden en 7-hydroxymethotrexaat voor 1-5%. Er bestaat een uitgesproken enterohepatische circulatie.

In geval van nierinsufficiëntie is de eliminatie aanzienlijk vertraagd. Het is onbekend of de eliminatie verstoord is bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Bij ratten en apen passeert methotrexaat de placentabarrière.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Chronische toxiciteit

Chronische toxiciteitsstudies uitgevoerd bij muizen, ratten en honden, toonden toxische effecten in de vorm van gastro-intestinale laesies, myelosuppressie en hepatotoxiciteit.

#### Mutageen en carcinogeen vermogen

Langetermijn studies uitgevoerd bij ratten, muizen en hamsters, gaven geen aanwijzingen voor een tumorigeen vermogen van methotrexaat. Methotrexaat induceert gen- en chromosoom mutaties zowel in vitro als in vivo. Men vermoedt dat er een mutageen effect bestaat bij de mens.

#### Reproductieve toxiciteit

Er werden teratogene effecten geïdentificeerd bij 4 species (ratten, muizen, konijnen, katten). Bij rhesusapen traden er geen malformaties op die vergelijkbaar waren met wat waargenomen werd bij de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Natriumhydroxide voor pH aanpassing  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Het product moet onmiddellijk na opening worden gebruikt. Zie rubriek 6.6.

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

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaren beneden 25°C.

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

Ebetrex is beschikbaar in voorgevulde spuiten met een capaciteit van 1,25 ml (voor vulvolumes van 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml en 0,875 ml) of 2,25 ml (voor vulvolumes van 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml, 1,375 ml en 1,5 ml) van kleurloos glas (type I volgens Ph.Eur), met een afneembaar elastomeer dop en een elastomeer plunjer stopper.

Elke kartonnen doos bevat 1 voorgevulde spuit met 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml, 0,875 ml, 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml, 1,375 ml of 1,5 ml oplossing voor injectie, injectienaalden voor eenmalig gebruik met of zonder veiligheidsscanule en alcoholdoekjes.

Multiverpakkingen met 4, 5, 6, 12 of 30 voorgevulde spuiten (1 voorgevulde spuit per kartonnen doos).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Hantering en verwijdering moet in overeenstemming zijn met die van andere cytotoxische preparaten in overeenstemming met de geldende lokale wetgeving. In geval van zwangerschap, mag het vrouwelijk verzorgend personeel Ebetrex niet hanteren en/of toedienen.

Bestemd voor eenmalig gebruik. Elke ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

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

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 116645 (7,5 mg = 0,375 ml)

RVG 116646 (10 mg = 0,5 ml)

RVG 116647 (12,5 mg = 0,625 ml)

RVG 116648 (15 mg = 0,75 ml)

RVG 116649 (17,5 mg = 0,875 ml)  
RVG 116650 (20 mg = 1 ml)  
RVG 116651 (22,5 mg = 1,125 ml)  
RVG 116652 (25 mg = 1,25 ml)  
RVG 116653 (27,5 mg = 1,375 ml)  
RVG 116654 (30 mg = 1,5 ml)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 februari 2010  
Datum van laatste verlenging: 10 maart 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 12 september 2024