

**EMTHEXATE PF 25 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021
Bladzijde : 1

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Emthexate PF 25 mg/ml, oplossing voor injectie
methotrexaat

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Geneesmiddelengroep

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

Gebruiken

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

EMTHEXATE PF 25 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021

Bladzijde : 2

- resultaat geven
- bij ernstige actieve rheumatoïde arthritis (een gewrichtsaandoening), nadat is gebleken dat andere geneesmiddelen onvoldoende resultaat geven

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

Gerenvooidere versie

EMTHEXATE PF 25 MG/ML oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021

Bladzijde : 3

- wanneer u tegelijkertijd **bestraald** wordt (radiotherapie), het risico op het plaatselijk afsterven van zachte weefsels (zoals spierweefsel, pezen en kraakbeen) kan verhoogd zijn
- het periodiek onderzoeken van kinderen, om op tijd vermindering van de ontwikkeling en leerprestaties te achterhalen, verdient de aanbeveling
- wanneer uw bloed niet goed is, omdat uw beenmerg veel te weinig bloedcellen maakt, kan eventueel het toedienen van extra bloed nodig zijn

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

Methotrexaat heeft tijdelijk invloed op de productie van sperma en eicellen. Methotrexaat kan een miskraam en ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken. Indien u met methotrexaat wordt behandeld, dienen u en uw partner tijdens de behandeling en gedurende ten minste 6 maanden daarna te vermijden dat u kinderen verwekt. Zie ook de rubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid'.

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

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Emthexate PF nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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

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

- glutamine (**aminozuur betrokken bij stofwisselingsprocessen**). Glutamine kan de schadelijke effecten van methotrexaat versterken
- **pijnstillers** zoals acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, diclofenac, ibuprofen en naproxen. Deze wisselwerking geldt vooral voor hoge doseringen Emthexate. Bij aandoeningen van de gewrichten worden bovengenoemde pijnstillers wel gecombineerd met Emthexate. Hierbij gaat het echter om lage doseringen Emthexate
- probenecide en allopurinol (**geneesmiddelen bij jicht**)
- sulfonamiden zoals sulfadiazine, sulfafurazol, sulfamethizol, trimethoprim, sulfamethoxazol/trimethoprim, sulfametrol/trimethoprim (geneesmiddelen **tegen ontstekingen**)

Gerenvoieerde versie

EMTHEXATE PF 25 MG/ML oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021

Bladzijde : 4

- fenytoïne (**geneesmiddel bij epilepsie en bij stoornissen in het kloppen van het hart**)
- tetracyclinen (doxycycline, minocycline, tetracycline); **geneesmiddelen tegen ontstekingen**
- chlooramfenicol (**geneesmiddel tegen ontstekingen**)
- p-aminobezoëzuur (**geneesmiddel bij huidaandoeningen**)
- doxorubicine, bleomycine, cyclofosfamide, vincristine, cisplatin, cytosine arabinoside, asparaginase (**andere geneesmiddelen tegen kanker**)
- aminoglycosiden zoals amikacine, gentamicine, neomycine, netilmycine, tobramycine (**geneesmiddelen tegen ontstekingen**)
- prednison en hydrocortison (**corticosteroiden**)
- **bestraling** bij radiotherapie
- **inenting** met vaccins, die levend-virus bevatten
- vitaminepreparaten, die **foliumzuur** (vitamine B11) of afgeleiden van foliumzuur bevatten (bijvoorbeeld folinezuur).

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Tijdens de gehele behandeling met Emthexate PF mag u geen alcohol of andere geneesmiddelen, die schadelijk zijn voor de lever, gebruiken.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Tijdens de borstvoeding dit geneesmiddel niet gebruiken.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Zwangerschap

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

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

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

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

Gerenvooiderde versie

EMTHEXATE PF 25 MG/ML oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021

Bladzijde : 5

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

Vruchtbaarheid bij de man

De beschikbare gegevens wijzen niet op een verhoogd risico op misvormingen of een miskraam als de vader methotrexate gebruikt in een dosis van minder dan 30 mg/week. Een risico kan echter niet volledig worden uitgesloten en er is geen informatie over hogere doses methotrexate. Methotrexate kan een genotoxisch effect hebben. Dit betekent dat het geneesmiddel genetische mutaties kan veroorzaken. Methotrexate kan invloed hebben op de productie van sperma, wat in verband wordt gebracht met het risico op aangeboren afwijkingen.

U dient te vermijden dat u tijdens de behandeling met methotrexate en gedurende ten minste 6 maanden daarna een kind verwekt of sperma doneert. De behandeling met methotrexate in hogere doses die vaak bij de behandeling tegen kanker worden gebruikt, kan leiden tot onvruchtbaarheid en genetische mutaties. Het is daarom raadzaam dat mannelijke patiënten die worden behandeld met methotrexate in hogere doses dan 30 mg/week, overwegen sperma op te slaan voordat de behandeling wordt gestart (zie ook de rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Emthexate PF bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon van 2 ml en 4 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat 39 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon van 8 ml, 49 mg natrium per injectieflacon van 10 ml, 98 mg natrium per injectieflacon van 20 ml, 196 mg natrium per injectieflacon van 40 ml oplossing voor injectie. Dit komt overeen met 2 % / 2,5 % / 4,9 % / 9,8 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

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

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

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

**EMTHEXATE PF 25 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021
Bladzijde : 6

De aanbevolen dosering is

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

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

Als u stopt met het gebruik van dit middel

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

Raadpleeg bij twijfel altijd uw arts.

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

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

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

De volgende bijwerkingen kunnen onder meer voorkomen:

Bloed

Bloedarmoede, onverwachte bloedingen en of blauwe plekken.

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

Afweersysteem

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

Zenuwstelsel

Hoofdpijn, wazig zien, slaperigheid, stijve nek, rugpijn, ontsteking van het hersenweefsel (u kunt dit herkennen aan koorts, hoofdpijn, onrust, slaperigheid en een verminderd bewustzijn), verwardheid, prikkelbaarheid, vergeetachtigheid, coördinatiestoornis, verlamming van een deel van het lichaam, een aanval van kramp, stuipen en problemen met praten of schrijven kunnen ontstaan. Ook kan een neurologisch syndroom optreden. U kunt dit herkennen doordat u zich anders gaat gedragen of doordat uw onwillekeurige reacties op bepaalde prikkels (reflexen) anders zijn. Ook kan uw coördinatie tussen wat u ziet en uw bewegingen verminderd zijn.

Bepaalde ziekte van het ruggenmerg (myelopathie).

Gerenvooiderde versie

EMTHEXATE PF 25 MG/ML oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021
Bladzijde : 7

Zeer zelden: gevoelloosheid of tintelingen/minder gevoeligheid voor stimulatie dan normaal.

Ademhalingsstelsel

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

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

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

Bloedvaten

Ontsteking van bloedvaten (vasculitis).

Maag- en darmstelsel

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

Lever of gal

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

Huid

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

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

Niet bekend: roodheid en vervellen van de huid.

Spiieren en botten

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

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

Nieren en urinewegen

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

Geslachtsorganen

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

Gerenvooidere versie

EMTHEXATE PF 25 MG/ML oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021

Bladzijde : 8

Overig

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

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

Niet bekend: zwelling.

Het melden van bijwerkingen

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

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

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

Verdunningen van methotrexaat, bewaard bij kamertemperatuur (15-25°C) en buiten invloed van licht zijn 72 uur houdbaar.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na `EXP`. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is methotrexaat dinatrium, overeenkomend met 25 mg methotrexaat per ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumhydroxide, natriumchloride en water voor injectie.

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

Emthexate PF 25 mg/ml, oplossing voor injectie is een heldere gele oplossing, vrij van deeltjes.

Gerenvooidere versie

**EMTHEXATE PF 25 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021

Bladzijde : 9

Emthexate PF is verpakt in injectieflacons à 2 ml, 4 ml, 8 ml, 10 ml, 20 ml, en 40 ml.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

Fabrikant

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

In het register ingeschreven onder

RVG 08435

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in juli 2021

0621.23v.AV

**EMTHEXATE PF 25 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021
Bladzijde : 10

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

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Emthexate PF 25 mg/ml, oplossing voor injectie is een steriele waterige isotonische oplossing van het natriumzout van methotrexaat zonder toevoeging van conserveermiddelen (PF= Preservative Free) en bevat per injectieflacon respectievelijk 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg en 1000 mg methotrexaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

- Elke Emthexate PF injectieflacon van 8 ml oplossing voor injectie bevat 39 mg natrium.
- Elke Emthexate PF injectieflacon van 10 ml oplossing voor injectie bevat 49 mg natrium.
- Elke Emthexate PF injectieflacon van 20 ml oplossing voor injectie bevat 98 mg natrium.
- Elke Emthexate PF injectieflacon van 40 ml oplossing voor injectie bevat 196 mg natrium.

KLINISCHE GEGEVENS

Therapeutische indicaties

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

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

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

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

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

Dosering en wijze van toediening

Gerenvooiderde versie

EMTHEXATE PF 25 MG/ML oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021
Bladzijde : 11

Belangrijke informatie over de dosering van Emthexate PF (methotrexaat)

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

De dosering van methotrexaat, de doseerfrequentie, de totale dosis en het toepassen van combinatie met andere cytostatica en/of folinezuur zijn aan frequente wijzigingen onderhevig met het vorderen van de wetenschappelijke kennis. 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.

Tumoren van hoofd en hals

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

Trofoblastische tumoren

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

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

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

Leukemie in het centrale zenuwstelsel

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

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

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

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

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

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

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

**EMTHEXATE PF 25 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021
Bladzijde : 12

Leukemie

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

Osteosarcoma

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

Mycosis fungoides

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

Psoriasis

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

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

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

Rheumatoïde arthritis

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

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

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

Na het staken van de therapie kan een opvlamming van de rheumatoïde arthritis optreden.

Gerenvooiderde versie

EMTHEXATE PF 25 MG/ML oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021
Bladzijde : 13

Methotrexaat in hoge doseringen

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

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

Dosisaanpassing

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

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

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

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

**EMTHEXATE PF 25 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021
Bladzijde : 14

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

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

In het algemeen wordt tijdens methotrexaatgebruik het volgende laboratoriumonderzoek geadviseerd: hemogram, plaatjstelling en hematocriet; nierfunctietesten en urine-analyse; leverenzymbepaling.

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

Een verband tussen abnormale leverfunctietesten en fibrose of cirrhose van de lever werd niet vastgesteld. Voorbijgaande afwijkingen in de leverfunctietesten werden dikwijls waargenomen na methotrexaattoediening en leidden meestal niet tot een wijziging in de therapie. Blijvende afwijkingen in de leverfunctietesten juist voor de toediening en/of serumalbumineverlaging kunnen op een ernstige levertoxiciteit wijzen en vereisen onderzoek.

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

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

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

Daarnaast is pulmonale alveolaire hemorrhagie gemeld bij gebruik van methotrexaat voor reumatologische en daarmee samenhangende indicaties. Dit voorval kan ook gepaard gaan met

**EMTHEXATE PF 25 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021

Bladzijde : 15

vasculitis en andere comorbiditeiten. Wanneer pulmonale alveolaire hemorrhagie wordt vermoed, moet onmiddellijk onderzoek worden overwogen om de diagnose te bevestigen.

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

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

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

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

Hoewel de dosering van methotrexate bij psoriasis en reumatoïde arthritis over het algemeen lager is dan bij antineoplastische therapie, kunnen vergiftigingen en de dood bij de behandeling optreden.

Patiënten dienen volledig op de hoogte te worden gesteld van de risico's en geïnstrueerd te worden elke manifestatie van toxische verschijnselen onmiddellijk te rapporteren.

Bij psoriasis en reumatoïde arthritis wordt aangeraden een leverbiopsie uit te voeren na een totale cumulatieve dosis van 1,5 g. Gematigde fibrosis of om het even welke cirrhosis leidt gewoonlijk tot het stopzetten van de behandeling. Hoewel deze lichte wijzigingen meestal geen reden zijn om de methotrexate behandeling te vermijden of te staken, dient het middel voorzichtig gebruikt te worden.

Gecombineerde toediening van methotrexate met andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen en alcohol dient te worden vermeden.

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

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

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

Vruchtbaarheid

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

Teratogeniciteit – Risico voor de voortplanting

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

**EMTHEXATE PF 25 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021
Bladzijde : 16

Hulpstoffen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon van 2 ml en 4 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat 39 mg natrium per injectieflacon van 8 ml, 49 mg natrium per injectieflacon van 10 ml, 98 mg natrium per injectieflacon van 20 ml, 196 mg natrium per injectieflacon van 40 ml oplossing voor injectie, overeenkomend met 2 % / 2,5 % / 4,9 % / 9,8 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

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

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

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

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

Interactie met straling bij radiotherapie kan optreden. Met andere cytostatica kan farmacodynamische interactie voorkomen: de therapeutische en toxische werking wordt versterkt.

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

Gerenvooidere versie

EMTHEXATE PF 25 MG/ML oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021

Bladzijde : 17

Vitaminepreparaten die foliumzuur of foliumzuurderivaten bevatten, kunnen het effect van systemisch toegediend methotrexate verlagen. Voorlopige studies bij mens en dier hebben aangetoond dat na intraveneuze toediening van calciumfolinaat een kleine hoeveelheid in het cerebrospinaalvocht dringt, voornamelijk als 5-methyltetrahydrofolaat, en dat die hoeveelheid bij de mens 1 à 3 orden van grootte lager is dan de normale methotrexate concentratie na intrathecale toediening. Nochtans kunnen hoge doses calciumfolinaat de werkzaamheid van intrathecaal toegediend methotrexate verlagen. Folaattekorten kunnen de toxiciteit van methotrexate verhogen. In zeldzame gevallen werd een versterking van de beenmergsuppressie bij met methotrexate behandelde patiënten gemeld door trimethoprim/sulfamethoxazole, waarschijnlijk door een bijkomend foliumzuurantagonisme. Het gecombineerd gebruik van methotrexate en sulfonamiden wordt daarom ernstig ontraden.

FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (E524), natriumchloride, water voor injectie.

Gevallen van onverenigbaarheid

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

Houdbaarheid

2 jaar

Gebruik de Emthexate oplossing voor injectie niet wanneer de oplossing niet helder is. Oplossingen kunnen verder worden doorverdund (in de range van 1 mg/ml tot 10 mg/ml) met 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucose-oplossing. Verdunningen van methotrexate, bewaard bij kamertemperatuur (15-25°C) en buiten invloed van licht, zijn chemisch en fysisch ten minste 72 uur stabiel.

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

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon (kleurloos, type I) met 2 ml, 4 ml, 8 ml, 10 ml, 20 ml of 40 ml oplossing met bromobutylerubberen stopper, aluminium sluiting en polypropyleen klikdop (snap-cap)
Emthexate PF is verpakt in injectieflacons à 2 ml, 4 ml, 8 ml, 10 ml, 20 ml en 40 ml.

Gerenvoieerde versie

**EMTHEXATE PF 25 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 21 juni 2021

Bladzijde : 18

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ieder contact met vloeistof dient te worden vermeden. Tijdens bereiding dient een strikt aseptische werktechniek te worden toegepast; als beschermende maatregelen zijn het gebruik van handschoenen, mondkap, veiligheidsbril en beschermende kleding noodzakelijk. Het gebruik van een LAF-kast met verticale stroomrichting wordt aanbevolen. Tijdens toediening dienen handschoenen gedragen te worden. Bij de afvalverwerking dient de cytotoxische aard van dit middel in aanmerking te worden genomen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.