

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

**EMTHEXATE 2,5 mg/ml OPLOSSING VOOR INJECTIE, 5 mg
EMTHEXATE 25 mg/ml OPLOSSING VOOR INJECTIE, 50 mg, 500 mg en 1000 mg
EMTHEXATE 100 mg/ml OPLOSSING VOOR INJECTIE, 5000 mg
methotrexaat**

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt 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 verpleegkundige.
- 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 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 verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

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

1. Wat is Emthexate en waarvoor wordt dit geneesmiddel gebruikt?

Dit geneesmiddel bevat methotrexaat, een antineoplastische stof. Het wordt gebruikt om overmatige groei van bepaalde cellen in het organisme tegen te gaan.

Emthexate wordt gebruikt voor de behandeling van:

- ernstige psoriasis (huidziekte) die niet reageert op de gebruikelijke behandeling.
- reumatoïde artritis (chronische ziekte van de gewrichten die pijnlijk en gezwollen zijn) die niet verbetert met de gebruikelijke behandeling
- bepaalde kankeraandoeningen zoals choriocarcinoom en andere trofoblastgezwollen (baarmoederkanker), acute lymfoblastische leukemie (een soort bloedkanker), leukemische hersenvliesontsteking (waarbij de leukemie de hersenvliezen aantast), mycosis fungoides (een soort non-Hodgkin-lymfoom, bloedkankers die voortkomen uit immuuncellen), gevorderde stadia van non-Hodgkin-lymfomen, borstkanker, carcinomen van het hoofd en van de hals (huidkankers, slijmvlies- of klierkankers), blaaskanker, niet-uitgezaaid osteosarcoom (een soort botkanker).

Emthexate kan alleen worden gebruikt of in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker.

2. Wanneer mag u dit geneesmiddel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Belangrijke waarschuwing over de dosis van Emthexate (methotrexaat):

Emthexate mag **slechts éénmaal per week** toegediend worden voor de behandeling van psoriasis en reumatoïde artritis.

Het toedienen van te veel Emthexate (methotrexaat) kan 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 geneesmiddel toegediend krijgt.

Alvorens Emthexate te krijgen, moet u de risico's en voordelen ervan bespreken met uw arts.

Wanneer mag u dit geneesmiddel niet krijgen?

- U bent allergisch voor methotrexaat of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- U bent zwanger of u wilt zwanger worden: Emthexate kan tot miskramen of afwijkingen bij het kind leiden (zie rubriek "Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid");
- U geeft borstvoeding of u wenst borstvoeding te geven (zie rubriek "Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid");
- In geval van alcoholisme of ernstige leverziekten;
- In geval van een ontoereikende nierwerking;
- In geval van een ernstige bloedziekte (hemopathie): daling van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede), witte bloedcellen (leukopenie), bloedplaatjes (trombopenie); andere bloedziekten;
- In geval van immunodeficiëntie, bijvoorbeeld bij infectie met het aidsvirus.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit geneesmiddel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel krijgt:

- indien u een voorgeschiedenis heeft van maag- of darmzweren.
- in geval van bestaande bloedstoornissen.
- in geval van ernstige diarree of ontsteking van de mond met verzwering: u zult de behandeling moeten onderbreken, aangezien er een risico van darmontsteking met bloeding of darmperforatie bestaat (zie rubriek "Mogelijke bijwerkingen").
- in geval van aanwezige infectie, want dit geneesmiddel tast het immuunsysteem aan. Wegens zijn blokkerende werking van de immuniteit kan dit geneesmiddel het optreden van infecties bevorderen: raadpleeg uw arts snel in geval van koorts of ademhalingsproblemen.
- in geval van een leverletsel of verminderde leverfunctie, wegens de toxiciteit van Emthexate voor dit orgaan.
- indien u aan hepatitis lijdt: Emthexate kan hepatitis B reactiveren of hepatitis C verergeren.
- indien u een verminderde nierfunctie heeft, wegens de toxiciteit van Emthexate voor dit orgaan: Emthexate moet met voorzichtigheid en met een lagere dosis worden toegediend.
- indien u een longaandoening heeft, wegens de toxiciteit van Emthexate voor dit orgaan.
- indien u een tekort aan folaten vertoont: dit kan de bijwerkingen van Emthexate verergeren.
- Emthexate is tegenaangewezen bij zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6). Methotrexaat heeft een tijdelijke invloed op de sperma- en eicelproductie. Methotrexaat kan miskraam en ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken. U moet vermijden om een baby te krijgen indien u gelijktijdig methotrexaat krijgt en gedurende nog eens 6 maanden na afloop van uw behandeling met methotrexaat, indien u een vrouw bent. Als u een man bent, moet u voorkomen dat u een kind verwekt indien u gelijktijdig methotrexaat krijgt en gedurende nog eens 3 maanden na afloop van uw behandeling. Zie ook rubriek "Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid".

Emthexate kan toxisch zijn voor:

- de bloedcelvormende weefsels: Emthexate kan een significante daling van het aantal bloedcellen veroorzaken, waardoor het stopzetten van de behandeling vereist kan zijn. Omgekeerd kunnen lage doses Emthexate kwaadaardige lymfomen (secundaire kankers van immune bloedcellen) veroorzaken. Deze lymfomen kunnen afnemen na het stopzetten van de behandeling met het geneesmiddel en vereisen dus niet altijd een specifieke behandeling.
- de lever: voorzichtigheid is vereist in aanwezigheid van een leverletsel of in geval van een verminderde werking van de lever. Het toxische effect op de lever wordt versterkt door alcoholisme, zwaarlijvigheid, suikerziekte en een hoge leeftijd. Indien u aan hepatitis lijdt, moet u uw arts waarschuwen. Emthexate kan hepatitis B reactiveren of hepatitis C verergeren.
- 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.
- de longen: deze toxiciteit kan gevaarlijk zijn en kan zich op elk moment van de behandeling en met gelijk welke dosering voordoen. Zij is niet altijd geheel omkeerbaar. Het optreden van pulmonale symptomen (vooral droge hoest, evenals koorts, pijn op de borst en kortademigheid) vereist het stopzetten van de behandeling voor grondig onderzoek. Er kunnen pneumonie en een vochtophoping ter hoogte van het borstvlies optreden die in bepaalde gevallen tot ademhalingsinsufficiëntie kan leiden.
- de nieren: om aantasting van de nieren te vermijden, moet voldoende vocht worden opgenomen.
- het centrale zenuwstelsel: ernstige neurologische stoornissen, die zich vaak voordoen als epileptische aanvallen, werden gemeld, vooral bij kinderen (zie rubriek "Kinderen en jongeren tot 18 jaar").
- de huid en onderhuids weefsel: ernstige, soms fatale huidreacties (syndroom van Lyell, syndroom van Stevens-Johnson, exfoliatieve dermatitis, necrose van de huid, multiform erytheem) kunnen zich voordoen enkele dagen na de toediening van Emthexate. Deze reacties kunnen zich voordoen bij gelijk welke dosis, na één enkele of meerdere toedieningen van methotrexaat, bij volwassenen of kinderen. Herstel werd gemeld na onderbreking van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij blootstelling aan UV-stralen (zie rubriek "Mogelijke bijwerkingen").
- de foetus: Emthexate kan oorzaak zijn van miskramen en/of aangeboren afwijkingen (zie rubriek "Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid"). Dit geneesmiddel wordt dan ook niet aanbevolen bij zwangere vrouwen.
- infectie: breng uw arts op de hoogte van elk teken van infectie (koorts, hoest ...) dat voor of tijdens de behandeling met Emthexate optreedt.
- maagdarmsstelsel: breng uw arts op de hoogte indien u lijdt aan een maag-, endeldarm- of darmzweer. Indien er diarree of een ontsteking in de mond optreedt tijdens een behandeling met Emthexate, dient u uw arts te raadplegen: dit kan namelijk een teken van een ernstige maagdarmplicatie zijn.

Net als andere middelen tegen kanker kan methotrexaat bijwerkingen veroorzaken die te wijten zijn aan de vernietiging van kankercellen door het geneesmiddel (tumorlyssyndroom). Er kunnen aangepaste maatregelen getroffen worden om deze complicatie te voorkomen of te verminderen.

Voor meer informatie over de mogelijke toxische effecten van Emthexate, zie rubriek "Mogelijke bijwerkingen".

Als u, uw partner of uw verzorger nieuwe neurologische symptomen opmerken, zoals algemene spierzwakte, verstoring van het gezichtsvermogen, veranderingen in denken, geheugen en oriëntatie

die leiden tot verwardheid en veranderingen in de persoonlijkheid, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts omdat dit symptomen kunnen zijn van een zeer zeldzame, ernstige herseninfectie genaamd progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

Aanbevolen vervolgonderzoeken en voorzorgsmaatregelen

Zelfs als methotrexaat in lage doses wordt gebruikt, kunnen ernstige bijwerkingen optreden. Om ze op tijd te detecteren, moet uw arts controleonderzoeken en laboratoriumtests uitvoeren.

Voorafgaand aan de start van de therapie:

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

Tijdens de behandeling:

Uw arts kan de volgende onderzoeken uitvoeren:

- onderzoek van de mondholte en de keelholte op veranderingen in het slijmvlies, zoals ontsteking of ulceratie.
- bloedonderzoek/bloedtelling met aantal bloedcellen en meting van serummethotrexaatspiegels.
- bloedonderzoek om de leverfunctie te controleren.
- beeldvormingstests om de leverconditie te controleren.
- kleine staalname van lever-weefsel om het nader te onderzoeken.
- bloedonderzoek om de nierfunctie te controleren.
- controle van de luchtwegen en indien nodig longfunctietest.

Het is van groot belang dat u op deze geplande onderzoeken verschijnt.

Als de resultaten van een van deze tests afwijkend zijn, zal uw arts uw behandeling dienovereenkomstig aanpassen.

Oudere patiënten

Oudere patiënten die met methotrexaat worden behandeld, dienen nauwlettend door een arts te worden gecontroleerd, zodat mogelijke bijwerkingen zo vroeg mogelijk kunnen worden opgespoord.

Leeftijdsgerelateerde stoornissen van de lever- en nierfunctie en lage lichaamsreserves van het vitamine foliumzuur op oudere leeftijd vereisen een relatief lage dosering van methotrexaat.

Breng uw arts altijd op de hoogte van alle andere medicatie die u neemt. Als u reeds andere geneesmiddelen neemt, leest u dan ook de rubriek "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?".

Raadpleeg uw arts indien één van de bovenstaande waarschuwingen voor u van toepassing is, of dat in het verleden is geweest.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bij kinderen werd specifiek het volgende gemeld:

- ernstige, soms fatale huidreacties, enkele dagen na de toediening van methotrexaat, in verschillende toedieningsprotocollen. Herstel werd gemeld na onderbreking van de behandeling.
- ernstige neurologische stoornissen: bij kinderen die lijden aan acute lymfoblastische leukemie en die met injecteerbare Emthexate worden behandeld, kunnen leuko-encefalopathieën ontstaan, die

zich vaak voordoen als epileptische aanvallen. Ernstige neurologische bijwerkingen, gaande van hoofdpijn tot verlamming, coma en vasculaire episodes werden vooral gemeld bij kinderen en jongeren die Emthexate kregen in combinatie met cytarabine.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

U moet in het bijzonder uw arts inlichten als u een van volgende geneesmiddelen neemt:

- pijnstillende en ontstekingsremmende middelen van de groep van de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (bijvoorbeeld aspirine of ibuprofen) en aanverwanten; ze mogen niet tegelijkertijd met hoge doses Emthexate gebruikt worden, want ze kunnen de bijwerkingen van Emthexate verergeren, in het bijzonder een onverwachte en ernstige vermindering van het beenmerg, een daling van het aantal bloedcellen en maagdarmtoxiciteit. Hun toediening samen met lage doses Emthexate dient voorzichtig te gebeuren.
- andere tumorbestrijdende middelen: cytarabine, cisplatine, mercaptopurine. Ze kunnen de bijwerkingen verergeren en mogelijk moeten de doses aangepast worden.
Voor cytarabine is er een verhoogd risico van migraine, verlamming, coma en vasculaire episodes, evenals een verhoogd risico van infectie, toxiciteit van de lever en het bloed.
- andere geneesmiddelen tegen artritis: ciclosporine, leflunomide, azathioprine, sulfazaline.
- andere geneesmiddelen tegen psoriasis: etretinaat, retinoïden.
- geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken: ciclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus.
- fenytoïne (vooral gebruikt tegen epilepsie): kan de bijwerkingen van Emthexate verergeren.
- probenecide
- theofylline of ciprofloxacin: Emthexate kan hun eliminatie door de nieren verminderen. Gelijktijdig gebruik van ciprofloxacin moet nauwlettend opgevolgd worden door de arts.
- orale antibiotica zoals tetracyclinen en chlooramfenicol: kunnen de opname van Emthexate en bijgevolg de werking ervan verlagen.
- antibiotica zoals penicillinen en sulfamiden: kunnen de eliminatie van Emthexate door de nieren verminderen.
- furosemide (een vochtafdrijvend middel) kan de eliminatie van Emthexate verminderen.
- gelijktijdig gebruik van protonpompremmers en hoge doses Emthexate moet vermeden worden.
- geneesmiddelen zoals sulfamiden, trimethoprim/sulfamethoxazol, chlooramfenicol, pyrimethamine kunnen de bijwerkingen op het beenmerg verergeren.
- orale antistollingsmiddelen kunnen u door uw arts toegediend worden tijdens uw behandeling. Uw stollingstijd zal dan nauwlettend opgevolgd moeten worden.
- vitaminepreparaten die foliumzuur of folinezuur bevatten: kunnen de werking van injecteerbare Emthexate verlagen. Hoge doses calciumfolinaat kunnen de doeltreffendheid van intrathecaal toegediend Emthexate (injectie in het ruggenmerg) verminderen.
Bij patiënten die lijden aan reumatoïde artritis of psoriasis kan de inname van foliumzuur of folinezuur bepaalde toxische verschijnselen van methotrexaat verminderen. Alvorens een supplement folaten te nemen, wordt aanbevolen het gehalte aan vitamine B12 na te gaan, vooral bij volwassenen ouder dan 50 jaar. Vraag advies van uw arts.
- Indien u Emthexate neemt voor de behandeling van psoriasis, kan de inname van amiodaron een verzwering van de huid veroorzaken.

Vaccinatie:

Vaccinatie door middel van levende afgezwakte vaccins is niet aanbevolen tijdens een behandeling met Emthexate of gedurende 3 maanden na het stopzetten van de behandeling. Vaccinaties kunnen tijdens een behandeling met Emthexate minder doeltreffend zijn. Vraag advies aan uw arts indien u gevaccineerd wenst te worden.

Radiotherapie:

De gelijktijdige toediening van Emthexate en radiotherapie kan het gevaar voor necrose van de zachte weefsels en van de botten verhogen.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Emthexate mag worden toegediend zonder rekening te houden met de maaltijden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Zwangerschap

Gebruik Emthexate niet tijdens de zwangerschap behalve indien uw arts het heeft voorgeschreven voor oncologische behandeling. Methotrexate kan aangeboren afwijkingen veroorzaken, schade toebrengen aan het ongeboren kind of tot een miskraam leiden. Het wordt in verband gebracht met misvormingen van de schedel, het gezicht, hart en bloedvaten, hersenen en ledematen. Het is bijgevolg zeer belangrijk dat methotrexate niet wordt toegediend aan zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger willen worden, tenzij het wordt gebruikt voor oncologische behandeling.

Voor niet-oncologische indicaties moet bij vrouwen op vruchtbare leeftijd de mogelijkheid van een zwangerschap uitgesloten worden, bijv. door zwangerschapstesten, voordat de behandeling wordt gestart.

Gebruik Emthexate niet als u zwanger probeert te worden. U moet vermijden om zwanger te worden tijdens de behandeling met methotrexate en gedurende minstens 6 maanden na afloop van de behandeling. Daarom moet u ervoor zorgen dat u gedurende deze hele periode doeltreffende anticonceptie toepast.

Als u zwanger wordt tijdens de behandeling of vermoedt dat u zwanger bent, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts. Als u zwanger wordt tijdens de behandeling, moet u advies krijgen over het risico van schadelijke effecten op het kind als gevolg van de behandeling.

Als u zwanger wil worden, moet u contact opnemen met uw arts, die u kan doorverwijzen voor specialistisch advies vóór de geplande start van de behandeling.

Borstvoeding

Vrouwen die Emthexate krijgen, mogen geen borstvoeding geven wegens de kans op ernstige bijwerkingen bij het kind.

Vruchtbaarheid

Een menstruele stoornis en een vermindering van het aantal spermatozoiden kan optreden tijdens en kortstondig na het stopzetten van de behandeling.

Mannelijke vruchtbaarheid

De beschikbare gegevens duiden niet op een verhoogd risico van misvormingen of miskraam als de vader minder dan 30mg/week methotrexate gebruikt. Echter, een risico kan niet uitgesloten worden en er bestaat geen informatie over hogere dosissen methotrexate. Methotrexate kan een genotoxisch

effect hebben. Dit betekent dat het geneesmiddel genetische mutaties kan veroorzaken. Methotrexaat kan een invloed hebben op de productie van sperma, wat in verband wordt gebracht met het risico op aangeboren afwijkingen.

U mag geen kind verwekken of sperma doneren tijdens de behandeling met methotrexaat en gedurende minstens 3 maanden na afloop van de behandeling. Aangezien de behandeling met methotrexaat in hogere dosissen die gewoonlijk worden gebruikt bij de behandeling van kanker, kan leiden tot onvruchtbaarheid en genetische mutaties, kan het raadzaam zijn dat mannelijke patiënten die behandeld worden met methotrexaat in dosissen hoger dan 30 mg/week, overwegen om hun sperma op te slaan voordat ze de behandeling starten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bepaalde eventuele bijwerkingen, zoals duizeligheid en vermoeidheid, kunnen het vermogen een voertuig te besturen of machines te bedienen beïnvloeden.

Emthexate bevat natrium

EMTHEXATE 2,5 mg/ml oplossing voor injectie

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

EMTHEXATE 25 mg/ml oplossing voor injectie

Flacon met 2 ml oplossing: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon van 2 ml, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

Flacon met 20 ml oplossing: Dit geneesmiddel bevat 97,8 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 4,89% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Flacon met 40 ml oplossing: Dit geneesmiddel bevat 195,6 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 9,78% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

EMTHEXATE 100 mg/ml oplossing voor injectie

Dit geneesmiddel bevat 506 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 25,3% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene en wordt beschouwd als een 'hoog' natriumgehalte. Neem contact op met uw arts of apotheker als u langdurig Emthexate of meer dosiseenheden per dag nodig heeft, vooral als u is aangeraden een zoutarm (natriumarm) dieet te volgen.

3. Hoe wordt dit geneesmiddel gegeven?

Dosering en tijdstip van toediening

Belangrijke informatie over de dosering van Emthexate (methotrexaat)

U mag Emthexate bij de behandeling van psoriasis en reumatoïde artritis **slechts 1 keer per week gebruiken**.

Als u te veel van Emthexate (methotrexaat) 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 geneesmiddel gebruikt.

Uw arts bepaalt uw dosis en behandelingschema van Emthexate.

- In de meeste gevallen wordt Emthexate eenmaal per week toegediend; de voorgeschreven dosis wordt op één dag van de week toegediend. In sommige gevallen kan uw arts u 3 doses Emthexate voorschrijven met 12 uur tijd tussen elke dosis; deze doses moeten eenmaal gedurende de week toegediend worden en er mogen nooit meer dan drie doses per week toegediend worden.
- Emthexate mag nooit elke dag van de week worden toegediend.
- Toedienen van dagelijks Emthexate, of van een grotere dosis dan voorgeschreven kan ernstige complicaties veroorzaken die vaak eindigen in een ziekenhuisopname en soms overlijden. Dagelijkse toediening van kleine doses Emthexate gedurende minder dan een week kan ernstige gevolgen hebben, waaronder overlijden.

Emthexate werd bij een groot aantal neoplastische aandoeningen toegediend. In deze indicaties werd het alleen of in combinatie met andere kankerbestrijdende of hormonale middelen gebruikt, al dan niet gecombineerd met chirurgische of radiotherapeutische behandelingen. Het doseringsschema en de dosis zijn sterk afhankelijk van de klinische toestand.

Bij gebruik van hoge doses wordt ook calciumfolinaat toegediend om de toxiciteit van het product op de normale cellijnen te beperken.

Toedieningsweg

De oplossingen zijn bestemd voor intramusculaire, intraveneuze, intraventriculaire, intra-arteriële of intrathecale toediening.

Andere stoffen mogen niet worden vermengd in dezelfde oplossing.

Heeft u te veel van dit geneesmiddel gekregen?

Wanneer men u te veel van Emthexate heeft toegediend, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of het Antigifcentrum (070/245.245).

Vaak beschreven symptomen en tekens van overdosering omvatten een daling van het aantal bloedcellen, ontsteking van de slijmvliezen, verzwering in de mond, misselijkheid, braken, zweren en bloedingen ter hoogte van het maagdarmkanaal. Een overdosering kan soms fataal zijn als gevolg van bloedvergiftiging, nierinsufficiëntie of bloedarmoede.

Calciumfolinaat is aangewezen om de toxische effecten van Emthexate tegen te gaan. De toediening van calciumfolinaat moet zo snel mogelijk gebeuren.

Bij een zeer grote overdosering is het bovendien noodzakelijk veel vocht toe te dienen en natriumbicarbonaat te geven om aantasting van de nieren te voorkomen. Standaard hemodialyse of peritoneale dialyse zijn niet aangewezen. Een doeltreffende eliminatie van Emthexate werd evenwel gemeld met een dialysator met hoog debiet.

Indien u uw afspraak voor toediening van Emthexate mist

Om zeker te zijn dat uw behandeling werkt, is het heel belangrijk dat u naar alle afspraken komt. Maak zo snel mogelijk een nieuwe afspraak indien u er een heeft gemist.

Als u stopt met het gebruik van dit geneesmiddel

Stop de behandeling niet op eigen initiatief. Raadpleeg eerst uw arts als u overweegt de behandeling stop te zetten.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Als u een van de onderstaande bijwerkingen opmerkt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts: bloed spugen of ophoesten is gemeld bij methotrexaat bij patiënten met een onderliggende reumatische aandoening.

De meest frequente bijwerkingen zijn verzwerings van de slijmvliezen van de mondholte, een vermindering van het aantal witte bloedcellen, misselijkheid en maagdarmsstoornissen. Onder de andere frequente bijwerkingen vallen malaise, overmatige vermoeidheid, rillingen en koorts, duizeligheid en verlaagde weerstand tegen infecties.

Dit geneesmiddel kan soms (kan voorkomen bij 1 op 100 patiënten) een ernstige, potentieel dodelijke reactie (anafylaxie) veroorzaken. Indien u merkt dat uw gezicht en keel snel opzwellen met ademhalingsmoeilijkheden, een algehele malaise (shock), **raadpleeg dan onmiddellijk een arts**. Huidreacties komen eveneens soms voor, maar kunnen zeer ernstig worden, bijvoorbeeld in het geval van het syndroom van Stevens-Johnson of het syndroom van Lyell (loslaten, vernietigen van de huid). Indien zich een dergelijke huidreactie zou voordoen, **raadpleeg dan onmiddellijk uw arts**.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij tot 1 op 10 patiënten):

- stoornissen van de gevoeligheid bij aanraken, bijvoorbeeld tinteling (paresthesie).

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij tot 1 op 100 patiënten):

- braken, diarree, verlies van eetlust, ontsteking van de mondholte (stomatitis), ontsteking van de alveesklier. In geval van braken, diarree of stomatitis met mogelijke uitdroging, moet de behandeling met Emthexate gestaakt worden tot volledig herstel
- onderdrukking van het vorming van nieuwe bloedcellen, daling van het aantal rode bloedcellen (anemie) en bloedplaatjes (trombocytopenie), toename van de witte bloedcellen van het type lymfocyten (lymfoom)
- toename van de leverenzymen, vastgesteld tijdens bloedonderzoek
- ernstige allergische (anafylactische) reactie, niet-allergische overgevoelighedsreactie (anafylactoïde reactie), opportunistische infecties (infecties die vaak ernstig en soms fataal zijn, veroorzaakt door kiemen die gewoonlijk weinig agressief zijn, maar zich ontwikkelen wegens de sterke verzwakking van het immuunsysteem)
- stuipen, aandoening van de hersenen / leuko-encefalopathieën (aandoening van de witte stof van de hersenen), hoofdpijn, gedeeltelijke verlamming
- interstitiële longontsteking (pneumonie), soms met fatale afloop, vochtophoping bij het borstvlies
- nierletsels, nierinsufficiëntie
- misvormingen van de foetus (aangeboren afwijkingen)
- haaruitval (alopecia), ontsteking van de slijmvliezen en koorts, loslaten van de bovenste huidlaag (syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell).

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij tot 1 op 1000 patiënten):

- verandering van stemming
- ontsteking van het tandvles, ontsteking van de darm, bloed in de ontlasting, verzwering en bloedingen (hemorragie) in de maag en de darm
- daling van de bloeddruk (hypotensie), vorming van bloedklonter (trombo-embolisch accident) in een bloedvat ter hoogte van de hersenen, de longen, het netvlies of de benen
- acute hepatitis, chronische fibrose en cirrose, levertoxiciteit door het geneesmiddel
- ernstige algemene infectie van het lichaam (sepsis)
- voorbijgaande stoornissen van de intellectuele functie, slaperigheid, moeite om bepaalde lichaamsdelen te bewegen (paresie), spraakstoornissen
- ontsteking van de keel (faryngitis), respiratoire fibrose
- moeite om te urineren
- miskramen, abnormale menstruatie (menstruele stoornissen)
- jeuk, roodheid en huiduitslag (netelroos, acne, erytheem), hematomen (blauwe plekken), knobbeltjes op de injectieplaats, pijnlijke erosie van psoriasisplaques, overgevoeligheid voor licht, wijzigingen van de pigmentatie van de huid, exfoliatieve dermatitis (huidreactie waarbij de huid in stroken loskomt), verzwering en necrose van de huid
- troebel zicht, verandering van zicht
- gewrichts- en spierpijn, breuken, osteoporose
- diabetes (suikerziekte).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij tot 1 op 10.000 patiënten):

- tumorlyssyndroom (enkel met injecteerbare vormen)
- bloed braken
- stilvallen van de productie van rode bloedcellen door het beenmerg (aplastische anemie)
- lymfoproliferatieve aandoeningen (overmatige groei van witte bloedcellen)
- ophoping van vocht rond het hart, ontsteking van het vlies rond het hart (pericarditis) of van de bloedvaten (vasculitis)
- vermindering van albumine, vastgesteld in bloedonderzoek
- daling van de hoeveelheid antilichamen in het bloed (een van de onderdelen van het immuunsysteem)
- chronische ontsteking van de longen en de bronchiën (chronische obstructieve broncho-pneumopathie)
- ongewone gewaarwordingen in de schedel
- toename van ureum in het bloed, blaasontsteking (cystitis), aanwezigheid van bloed in de urine
- stoornissen van de vorming van eicellen en spermatozoiden, onvruchtbaarheid, tijdelijke vermindering van de concentratie van spermatozoiden in het sperma, vaginale afscheiding, toename van het borstvolume bij mannen, verlies van libido, impotentie
- furunculose, verwijding van bepaalde kleine bloedvaten van de huid (teleangiëctasie). Psoriasisletsels kunnen verergeren door gelijktijdige blootstelling aan ultraviolette stralen. Ontstekingen van de huid als gevolg van bestraling of zonnebrand kunnen verergeren na toediening van Emthexate
- bindvliesontsteking, tijdelijk gezichtsverlies of -vermindering
- plotselinge dood.
- gevoel van gevoelloosheid of tintelingen / minder gevoelig zijn voor stimulatie dan normaal.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- zwelling van de lymfeklieren, sterke daling van alle soorten bloedcellen (pancytopenie), daling van het aantal witte bloedcellen (leukopenie), neutrofiële witte bloedcellen (neutropenie), verdwijnen van de

granuleuze witte bloedcellen (agranulocytose), stijging van de eosinofiele witte bloedcellen (eosinofilie), toename van het aantal rode bloedcellen (megaloblastische anemie)

- leverinsufficiëntie
- infecties, met inbegrip van longontsteking en dodelijke septicemieën, herpes, parasitaire ziekten, reactivatie van hepatitis B, verergering van hepatitis C
- acuut, voorbijgaand neurologisch syndroom (in geval van hoge doses), met abnormale gedragingen en reflexen en mogelijkheid van blindheid; toxiciteit van het centrale zenuwstelsel na injectie in het ruggenmerg (intrathecale injectie): ontsteking van de vliezen rond de hersenen (meninges), motorische problemen en zelfs verlamming, chronische leuko-encefalopathie met verwardheid, geïrriteerdheid, slaperigheid, ataxie, dementie, stuipen en coma. Deze toxiciteit van het centrale zenuwstelsel kan progressief en zelfs fataal zijn
- aandoening van de longen, ontsteking van de longalveolen (alveolitis), ademhalingsstoornis, pijn in de borst, hoesten, daling van de hoeveelheid zuurstof in het bloed
- longbloeding is gemeld bij methotrexaat bij patiënten met een onderliggende reumatische aandoening
- darmperforatie, niet-infectieuze peritonitis, ontsteking van de tong, misselijkheid
- aanwezigheid van proteïne in opspoorbare hoeveelheden in de urine
- medicamenteuze reactie met eosinofilie en systemische symptomen, ontsteking van de huid, petechiën
- botschade in de kaak (als gevolg van overmatige groei van witte bloedcellen)
- osteonecrose
- overlijden van de foetus
- urogenitale disfunctie
- koorts, rillingen, onpasselijkheid, duizeligheid, vermoeidheid.
- roodheid en vervelling van de huid
- zwelling.

Specifieke bijwerkingen bij de behandeling van reumatoïde artritis

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op 10 patiënten):

- misselijkheid, braken
- verhoging van de leverenzymen (bloedonderzoek).

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij tot 1 op 10 patiënten):

- diarree, ontsteking van de mondslijmvliezen (stomatitis)
- daling van alle bloedcellen, de witte bloedcellen of de bloedplaatjes
- hoofdpijn, duizeligheid
- haaruitval (alopecia) huiduitslag (rash), jeuk (pruritis), huidaandoening (dermatitis).

Soms tot zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij tot 1 op 100 patiënten):

- pijn in de borst
- infecties
- verminderde eetlust (anorexie)
- vaginale zweren
- hoesten, neusbloeding (epistaxis)
- oorsuizen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

- U kunt **in België** bijwerkingen ook melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 Brussel Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.
 - **in Luxemburg** via het Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance.
- Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit geneesmiddel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Ongeopend

Bewaren beneden 25°C, ter bescherming tegen licht.

Verdunde oplossingen

Chemische en fysieke stabiliteit is aangetoond bij eindconcentraties van 1 mg/ml (met Emthexate 2,5 mg/ml en 25 mg/ml oplossing) en bij eindconcentraties van 10 mg/ml (enkel met Emthexate 25 mg/ml oplossing) in 0,9% natriumchloride of 5% glucose oplossing voor injectie gedurende 72 uur indien bewaard bij kamertemperatuur en omgevingslicht in plasticen infuuszakken.

Vanuit een microbiologisch oogpunt, dienen de verdunde oplossingen onmiddellijk gebruikt te worden. Andere bewaartijden en -condities vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en zullen zeker niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C tenzij reconstitutie/verdunnen gebeurd is onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Uiterste gebruiksdatum

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit geneesmiddel?

- De werkzame stof in dit geneesmiddel is methotrexaat.
- De andere stoffen in dit geneesmiddel zijn:
 - 2,5 mg/ml: natriumchloride, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injectie.
 - 25 mg/ml: natriumchloride, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injectie.
 - 100 mg/ml: natriumhydroxide, water voor injectie.(Zie rubriek 2 "Emthexate bevat natrium").

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

- 1, 10, 12 of 25 flacons met 2 ml oplossing (2,5 mg/ml) = 5 mg methotrexaat.
- 1 of 25 flacons met 2 ml oplossing (25 mg/ml) = 50 mg methotrexaat.
- 1 of 10 flacons met 20 ml oplossing (25 mg/ml) = 500 mg methotrexaat.
- 1 of 10 flacons met 40 ml oplossing (25 mg/ml) = 1000 mg methotrexaat.
- 1 of 10 flacons met 50 ml oplossing (100 mg/ml) = 5000 mg methotrexaat.

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

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

Vergunninghouder

Teva Pharma Belgium N.V., Laarstraat 16, 2610 Wilrijk

Fabrikant

Pharmachemie B.V., Swensweg 5, Postbus 552, 2003 RN Haarlem, NEDERLAND

Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen

EMTHEXATE 2,5 mg/ml, 5 mg: BE160237

EMTHEXATE 25 mg/ml, 50 mg: BE133427

EMTHEXATE 25 mg/ml, 500 mg: BE133445

EMTHEXATE 25 mg/ml, 1000 mg: BE133411

EMTHEXATE 100 mg/ml, 5000 mg: BE133402

Afleveringswijze

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

Deze bijsluiter is voor het laatst herzien in 03/2023.

Goedkeuringsdatum: 03/2023

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Emthexate kan intramusculair, intraveneus (bolus of infuus), intraventriculair, intra-arterieel of intrathecaal toegediend worden.
- Emthexate oplossing voor injectie is een oplossing klaar voor gebruik. Deze oplossing mag echter verder verdund worden met een steriele 0,9% NaCl of 5% glucose oplossing.
- Voor **intrathecale toediening** dient de oplossing verdund te worden met een fysiologische zoutoplossing (0,9% NaCl) zonder bewaarmiddelen om een uiteindelijke concentratie van 1 mg/ml te verkrijgen.

Hoge doses (meer dan 100 mg) kunnen gedurende een langere periode (op zijn minst 30 minuten tot 6 uur) toegediend worden via een infuus. De toedieningstijd mag echter de 24 uur niet overschrijden. De bereide oplossingen blijven stabiel gedurende 1 week bij kamertemperatuur. Indien er zich een neerslag heeft gevormd, mag de oplossing niet meer gebruikt worden.

Oplossingen bereid met oplosmiddelen die conserveermiddelen bevatten, mogen niet gebruikt worden voor intrathecale toediening of voor een behandeling met hoge dosis.

Injecteerbare oplossingen van methotrexaat bereid met of verdund in een oplossing met benzylalcohol als conserveermiddel, worden niet aanbevolen bij pasgeborenen en kinderen tot de leeftijd van 3 jaar. Van benzylalcohol werd beschreven dat het gepaard gaat met ernstige bijwerkingen, onder andere het "Gasping Syndrome", dat dodelijk is bij pediatrische patiënten.

Gevallen van dodelijke toxiciteit werden gemeld bij toediening van verkeerde doses langs intraveneuze of intrathecale weg. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan de berekening van de toe te dienen dosis.

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