

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

EMTHEXATE 2,5 mg/ml oplossing voor injectie
Injectieflacon met 2 ml oplossing bevattende 5 mg methotrexaat.

EMTHEXATE 25 mg/ml oplossing voor injectie
Injectieflacon met 2 ml oplossing bevattende 50 mg methotrexaat
Injectieflacon met 20 ml oplossing bevattende 500 mg methotrexaat
Injectieflacon met 40 ml oplossing bevattende 1000 mg methotrexaat.

EMTHEXATE 100 mg/ml oplossing voor injectie
Injectieflacon met 50 ml oplossing bevattende 5000 mg methotrexaat.

Hulpstoffen met bekend effect: Natrium:

De oplossing voor injectie 500 mg/20 ml, de oplossing voor injectie 1000 mg/40 ml en de oplossing voor injectie 5000 mg/50 ml bevatten respectievelijk 97,8 mg, 195,6 mg en 506 mg natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Neoplastische aandoeningen

EMTHEXATE wordt gebruikt voor de behandeling van choriocarcinoom en andere trofoblasttumoren.

Bij acute lymfoblastische leukemie is toediening van EMTHEXATE aangewezen voor de profylaxe van leukemische meningitis en als onderhoudsbehandeling in combinatie met andere chemotherapeutische middelen.

Intraveneus EMTHEXATE wordt eveneens gebruikt ter behandeling van leukemische meningitis.

EMTHEXATE kan alleen of in combinatie met andere kankerbestrijdende middelen toegepast worden voor de behandeling van borstkanker, hoofd- en halscarinomen, blaaskanker en mycosis fungoides (cutaan T-cellymfoom).

In combinatie met andere chemotherapeutische stoffen wordt EMTHEXATE ook gebruikt bij de

behandeling van gevorderde stadia van non-Hodgkin-lymfomen.

In combinatie met andere chemotherapeutica zijn hoge doses EMTHEXATE, gevolgd door calciumfolinaatrescue, doeltreffend om de overleving van patiënten met nietmetastaserend osteosaroom te verlengen, na operatieve verwijdering of amputatie van de primaire tumor.

Hoge doses EMTHEXATE, in combinatie met calciumfolinaatrescue, worden eveneens toegepast om andere neoplastische aandoeningen te behandelen, waaronder leukemie, en hoofd- en halscarcinomen.

Psoriasis

EMTHEXATE is bestemd voor de controle van de symptomen van ernstige, therapieresistente, invaliderende psoriasis waar een conventionele behandeling faalt, maar enkel indien de diagnose bevestigd werd door biopsie en/of dermatologische consultatie. Het is belangrijk na te gaan dat de psoriasisopstoot niet het gevolg is van een niet-gediagnosticeerde ziekte die de immuunrespons aantast.

Reumatoïde artritis

EMTHEXATE is bestemd voor de behandeling van ernstige, actieve, klassieke of duidelijke reumatoïde artritis bij volwassenen die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor eerstelijnsbehandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) of specifieke antireumatische middelen.

Acetylsalicylzuur, NSAID's en/of corticosteroiden in lage dosis kunnen voortgezet worden, hoewel de kans op verhoogde toxiciteit bij gelijktijdig gebruik nog niet ten gronde onderzocht werd. Corticosteroiden kunnen geleidelijk worden verminderd bij patiënten die gunstig reageren op EMTHEXATE. De combinatie van EMTHEXATE met goudzouten, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine of cytotoxische producten werd niet bestudeerd en kan de incidentie van bijwerkingen verhogen. De aangewezen rust en fysiotherapie moeten voortgezet worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Methotrexaat mag alleen worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met een behandeling met methotrexaat en die volledig op de hoogte zijn van de risico's van een dergelijke behandeling.

Dosering

Belangrijke informatie over de dosering van Emthexate (methotrexaat)

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

De voorschrijver moet op het voorschrift aangeven op welke dag het middel dient te worden toegediend.

De dosis wordt bepaald in functie van het lichaamsoppervlak of het gewicht van de patiënt, behalve in het geval van een intrathecale of intraventriculaire toediening waarbij niet meer dan 15 mg per injectie toegediend mag worden.

EMTHEXATE werd bij een groot aantal neoplastische aandoeningen toegediend. Daarbij werd het alleen of in combinatie met andere kankerbestrijdende of hormonale middelen gebruikt, al dan niet met heelkundige of radiotherapeutische behandelingen. Het doseringsschema en de dosis zijn zeer sterk afhankelijk van de klinische situatie.

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

Bij toediening van een lage dosis methotrexaat verdient een orale toediening in tabletvorm de voorkeur. Voor de orale toedieningsweg zijn andere preparaten beschikbaar in de handel.

Patiënten met leverinsufficiëntie

De dosis dient te worden verminderd in geval van hepatische insufficiëntie en moet aangepast worden in functie van de hematologische tolerantie.

Patiënten met nierinsufficiëntie

EMTHEXATE moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met nierinsufficiëntie omdat het in belangrijke mate wordt uitgescheiden door de nieren (zie rubrieken 4.3 en 4.4); het is gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min. Indien om therapeutische redenen toch EMTHEXATE aan dergelijke patiënten moet toegediend worden, moeten de serumspiegels van methotrexaat gevolgd worden en dient de calciumfolinaatrescue in functie hiervan aangepast te worden. Voor de berekening van de hoeveelheid toe te dienen calciumfolinaat wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken (SPK) van geneesmiddelen die calciumfolinaat bevatten.

De onderstaande tabellen geven de aanbevolen startdoses aan bij patiënten met nierinsufficiëntie; de dosering kan verdere aanpassing vereisen vanwege de grote intersubjectieve pK-variabiliteit.

Tabel 1 a. Dosesaanpassing voor methotrexaat doses van $\leq 100 \text{ mg/m}^2$ bij patiënten met nierinsufficiëntie

Creatinineklaring (ml/min)	% Toe te dienen doses
>60	100
30-59	50
<30	Methotrexate mag niet worden toegediend

Tabel 1 b. Dosesaanpassing voor methotrexaat doses van $\geq 100 \text{ mg/m}^2$ bij patiënten met nierinsufficiëntie

Creatinineklaring (ml/min)	% Toe te dienen doses
>80	100
= ~80	75
= ~60	63
<60	Methotrexate mag niet worden toegediend

Oudere patiënten

Vanwege het feit dat de nier- en leverfunctie bij oudere patiënten verminderd is en zij ook verminderde folaatreserves hebben, dienen relatief lage doses toegediend te worden en dienen deze patiënten nauwgezet gevolgd te worden voor vroege tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Methotrexaat dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij pediatrische patiënten. De behandeling dient de thans gepubliceerde therapeutische protocollen voor kinderen te respecteren (zie rubriek 4.4).

Neoplastische aandoeningen

Choriocarcinoom en andere trofoblasttumoren

EMTHEXATE wordt gedurende 5 dagen IM toegediend in een dagelijkse dosis van 15 tot 30

mg. Dit schema wordt meestal 3 tot 5 keer herhaald, naargelang de noodzaak, met rustperiodes van één of meer weken tussen de kuren, tot de toxische verschijnselen verdwenen zijn.

De doeltreffendheid van de behandeling wordt gewoonlijk geëvalueerd door een kwantitatieve bepaling van de bèta-subunit van HCG in het bloed. Na de derde of vierde behandelingskuur zou deze hoeveelheid gewoonlijk moeten terugkeren naar normale waarden, en worden gevolgd door een volledig herstel van de meetbare letsels binnen 4 tot 6 weken. Het wordt meestal aangeraden één tot twee extra kuren van EMTHEXATE toe te dienen na normalisering van de bèta-subunit van HCG bij drie opeenvolgende bepalingen met intervallen van twee weken.

Een grondig klinisch onderzoek dient aan elke EMTHEXATE-behandelingskuur vooraf te gaan. Een cyclische combinatietherapie van EMTHEXATE met andere antineoplastische geneesmiddelen is eveneens toepasbaar.

Omdat mola hydatidosa kan resulteren in choriocarcinomen, wordt een profylactische chemotherapie aangeraden. Chorioadenoma destruens wordt beschouwd als een invasieve vorm van mola hydatidosa. EMTHEXATE wordt voor deze aandoening in dezelfde doses toegediend als voor choriocarcinomen.

Leukemie

Acute lymfoblastaire leukemie bij kinderen en jongeren antwoordt zeer goed op chemotherapie. Bij jonge volwassenen en oudere patiënten wordt de klinische remissie moeilijker bereikt en komt een vroeg recidief vaker voor. EMTHEXATE alleen of gecombineerd met corticosteroiden werd initieel gebruikt voor inductie van remissie bij acute lymfoblastaire leukemie. Een meer recente behandeling met corticosteroiden, gecombineerd met andere antileukemische geneesmiddelen of cyclisch gecombineerd met EMTHEXATE, lijkt een snelle en doeltreffenderemissie te bewerkstelligen.

Wanneer gebruikt voor inductie, geeft een dagelijkse dosis van 3,3 mg/m² EMTHEXATE in combinatie met 60 mg/m² prednisone een remissie in 50 % van de behandelde patiënten, en dit gewoonlijk binnen 4 à 6 weken. EMTHEXATE in combinatie met andere middelen is de voorkeursbehandeling om het behoud van de remissie te verzekeren.

Wanneer een remissie bereikt is en de algemene klinische toestand verbeterd is door een ondersteunende behandeling, wordt de onderhoudsbehandeling gestart: EMTHEXATE 30 mg/m² per week verdeeld over twee toedieningen IM. Er kan ook worden gekozen voor doses van 2,5 mg/kg IV om de 14 dagen. Als en wanneer een recidief optreedt, kan een remissie opnieuw bereikt worden door de oorspronkelijke behandeling te herhalen. Verschillende chemotherapeutische combinatieschema's worden gebruikt voor zowel de inductie als de onderhoudsbehandeling van acute lymfoblastaire leukemie.

De arts dient op de hoogte te zijn van nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van leukemie.

Meningeale leukemie

Volwassenen

Voor de preventie van meningeale leukemie, moet EMTHEXATE intrathecaal toegediend worden. Verdun EMTHEXATE zonder conserveermiddel zodat een concentratie methotrexaat van 1 mg/ml wordt verkregen met gebruik van een geschikte steriele vloeistof zonder conserveermiddel, zoals 0,9% natriumchloride voor injectie.

De volgende aanbevelingen zijn van toepassing op de intrathecale toediening en kunnen worden gewijzigd op basis van specifieke behandelingsprotocollen waarin rekening wordt gehouden met de behoeften van iedere patiënt.

Neem een hoeveelheid cerebrospinaal vocht af die overeenkomt met de hoeveelheid methotrexaat die u gaat toedienen. Het volume van het cerebrospinaal vocht (CSV) is afhankelijk van de leeftijd en niet van het lichaamsoppervlak. Het CSV bedraagt bij de geboorte 40 % van het volume bij volwassen leeftijd en het eindvolume wordt na meerdere jaren bereikt. De aanbevolen maximale eenmalige dosis is 15 mg.

Dien twee keer per week intrathecaal 10 tot 15 mg toe totdat het cerebrospinale vocht helder is, en vervolgens één dosis per week gedurende 2 tot 6 weken, en tot slot één dosis per maand.

Of dien een dosis toe van 10 mg/m^2 (zonder de absolute maximale dosis van 15 mg te overschrijden) met intervallen van 2 tot 5 dagen totdat de celtelling van het cerebrospinale vocht normaal is. Er kunnen elke week gedurende twee weken en vervolgens elke maand, ook een of meerdere extra doses worden toegediend.

De standaarddosis methotrexaat is 12,5 mg.

Pediatrische patiënten

Intrathecale toediening van EMTHEXATE aan een dosis van 12 mg/m^2 (max. 15 mg) resulteert bij kinderen in een lage concentratie in het CSV en verminderde werking, en bij volwassenen in hoge concentratie en neurotoxiciteit.

Het volgende doseringsschema is gebaseerd op leeftijd in plaats van lichaamsoppervlak omdat het volwassen CVS-volume jaren eerder wordt bereikt dan het volwassen lichaamsoppervlak. Aan kinderen dient een constante dosis te worden toegediend volgens het volgende schema:

<i>Leeftijd (jaren)</i>	<i>Dosis (mg)</i>
< 1	6
1	8
2	10
3 of meer	12

In een onderzoek met patiënten jonger dan 40 jaar gaf dit schema meer consistente methotrexaatconcentraties in het CSV en minder neurotoxiciteit. Een ander onderzoek bij kinderen met acute lymfoblastaire leukemie vergeleek dit schema met een dosis van 12 mg/m^2 (max. 15 mg); een significante verlaging van de recidiefsnelheid werd gezien in de groep waarbij de dosering gebaseerd was op de leeftijd.

Omdat het CSV volume en de turn-over met de leeftijd kunnen dalen, kan een dosisverlaging aangewezen zijn bij oudere patiënten.

Voor de behandeling van meningeale leukemie, kan EMTHEXATE intrathecaal toegediend worden met intervallen van 2 tot 5 dagen. Nochtans kan de toediening met intervallen van minder dan 1 week resulteren in een verhoogde subacute toxiciteit. EMTHEXATE wordt toegediend tot de celtelling in het CSV terug normaal is. Op dat moment wordt één bijkomende dosis aangeraden.

Voor de profylaxis van meningeale leukemie, is de dosering dezelfde als voor de behandeling, met uitzondering van de intervallen tussen de behandelingen; hiervoor dient de arts de medische literatuur te raadplegen.

Onverwachte bijwerkingen kunnen optreden bij elke intrathecale injectie ; deze bijwerkingen zijn

meestal van neurologische aard. Hoge doses kunnen convulsies veroorzaken. Intratheaal toegediend EMTHEXATE komt terecht in de systemische circulatie en kan systemische toxiciteit veroorzaken. Daarom dient de systemische methotrexaatbehandeling aangepast, verlaagd of onderbroken te worden.

Focale leukemische betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel kan ongevoelig zijn voor intratheciale chemotherapie en wordt best behandeld met radiotherapie.

Lymfomen

Sommige gevallen van Burkitt's lymfoom, graad I-II, worden door methotrexaat in langdurige remissie gebracht. De aanbevolen dosis is 10 tot 25 mg/dag oraal gedurende 4 tot 8 dagen. Voor graad III wordt EMTHEXATE meestal in hoge doses gecombineerd met andere antitumorale middelen. De behandeling voor alle stadia bestaat meestal uit meerdere kuren EMTHEXATE afgewisseld met rustperiodes van 7 à 10 dagen. Lymfosarcoma van graad III reageren op gecombineerde therapie met EMTHEXATE aan doses van 0,625 tot 2,5 mg/kg per dag. Voor de orale toedieningsweg zijn andere preparaten beschikbaar in de handel.

Mycosis fungoides (cutaan T-cellymfoom).

De dosis methotrexaat bedraagt meestal 2,5 tot 10 mg per dag, oraal, gedurende meerdere weken of maanden. De dosis dient aangepast te worden aan de respons van de patiënt en de hematologische monitoring. Voor de orale toedieningsweg zijn andere preparaten beschikbaar in de handel.

EMTHEXATE wordt IM toegediend aan doses van 50 mg éénmaal per week of 25 mg 2 keer per week.

Mammacarcinoom

Bij de behandeling van vergevorderd mammacarcinoom wordt EMTHEXATE intraveneus toegediend, in een dosis van 10 tot 60 mg/m² om de 3 tot 4 weken, in combinatie met andere antitumorale middelen. Dezelfde geneesmiddelen, cyclisch toegediend in vergelijkbare doses, worden gebruikt als bijkomende behandeling bij heelkundige of radiotherapeutische behandeling van gelokaliseerde tumoren met een slechte prognose (adjuvante chemotherapie).

Bronchopulmonair carcinoom

EMTHEXATE is opgenomen in therapeutische combinaties die cyclisch toegediend worden bij uitgebreide bronchiale tumoren. De dosis EMTHEXATE in deze combinaties ligt tussen 20 en 100 mg/m².

Ook het gebruik van hoge doses, gevolgd door toediening van calciumfolinaat, is voorgesteld.

Hoofd- en halscarcinomen

Toediening van hoge doses (240-1080 mg/m²) als intraveneus infuus, gevolgd door calciumfolinaat, is voorgesteld als pre-operatieve behandeling en als behandeling van vergevorderde vormen. Sommige tumoren van hoofd en hals reageren gunstig op een intra-arteriële toediening van EMTHEXATE.

Blaascarcinoom

Er zijn gunstige resultaten bereikt met EMTHEXATE, al dan niet in associatie, bij de behandeling van gelokaliseerde invasieve blaastumoren, evenals bij gegeneraliseerde vormen. Toediening van 100 mg om de 1 à 2 weken heeft tot bevredigende resultaten geleid.

Osteosarcoom

Bij de behandeling van osteosarcoom wordt EMTHEXATE, in combinatie met andere cytostatica, in hoge doses (8 g/m² - 12 g/m²) toegediend, gevolgd door een behandeling met folinezuur (zie "Behandeling met hoge doses"). De toediening van hoge doses methotrexaat in combinatie met folinezuur bij de behandeling van osteosarcoom is uitsluitend voorbehouden aan oncologen met ervaring op dit gebied.

Behandeling met hoge doses

Zoals vermeld in rubriek 4.4 dient de recent gepubliceerde literatuur geraadpleegd te worden voor meer details. De doseringsschema's variëren sterk tussen de verschillende onderzoeken; de aard en ernst van de ziekte en de voorafgaande ervaring van de arts zijn enkele van de factoren die de keuze van de dosis en de duur van de behandeling bepalen. Het moet benadrukt worden dat hoge doses enkel gebruikt dienen te worden door specialisten en in ziekenhuizen waar de nodige infrastructuur beschikbaar is.

RICHTLIJNEN VOOR EMTHEXATE-BEHANDELING MET CALCIUMFOLINAAT-RESCUE

- 1.) De toediening van methotrexaat dient uitgesteld te worden tot de patiënt hersteld is van:
 - een telling van witte bloedcellen lager dan 1500/ μ l;
 - een telling van neutrofielen lager dan 200/ μ l;
 - een aantal bloedplaatjes lager dan 75.000/ μ l;
 - een serumbilirubineconcentratie hoger dan 1,2 mg/dl;
 - een SGPT-spiegel hoger dan 450 E;
 - de aanwezigheid van mucositis, tot deze volledig is hersteld;
 - een pleurale effusie die gedraineerd dient te worden vóór infusie.
- 2.) Er moet worden aangetoond dat er sprake is van voldoende nierfunctie.
 - a.) De serumcreatininespiegel moet normaal zijn en de creatinineklaring moet groter zijn dan 60 ml/min voor het starten van de behandeling.
 - b.) De serumcreatininespiegel moet bepaald worden voor elke behandelingskuur. Bij een stijging van 50 % ten opzichte van de vorige waarde, dient de creatinineklaring gemeten te worden en hoger te zijn dan 60 ml/min. (zelfs indien de serumcreatinine nog steeds binnen de normale spreiding ligt).
- 3.) De patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en moeten behandeld worden met natriumbicarbonaat om de urine te alkaliseren.
 - a.) 1.000 ml/m² intraveneus vocht gespreid over 6 uur voor het begin van de EMTHEXATE-infusie. Houd een hydratering van 125 ml/m²/uur (3 l/m²/dag) aan gedurende de EMTHEXATE-infusie, en zet deze nog 2 dagen na het einde van de infusie voort.
 - b.) Alkaliseer de urine naar een pH van 7,0 of hoger gedurende de EMTHEXATE-infusie en de calciumfolinaatbehandeling. Dit kan bereikt worden door orale toediening van natriumbicarbonaat (1 g per 4-6 uur) of door een afzonderlijke infusie van natriumbicarbonaat.
- 4.) De serumcreatinine- en serummethotrexaatbepaling 24 uur na het begin van de EMTHEXATE-behandeling en minstens 1 keer per dag herhalen tot de methotrexaatspiegel beneden 5x10⁻⁸ mol/l (0,05 μ M) gedaald is.
- 5.) De richtlijnen voor de dosering van calciumfolinaat zijn vermeld in de overeenkomstige SPK. De behandeling met calciumfolinaat moet binnen de 24 uur na de EMTHEXATE-infusie gestart worden

om de normale cellen tegen toxische effecten te beschermen.

Patiënten met een vertraagde vroege eliminatie van methotrexaat maken een grote kans om een niet-reversibele oligurische nierinsufficiëntie te ontwikkelen. Bovenop een aangepaste behandeling met calciumfolinaat, hebben deze patiënten voortdurende hydratering en urinaire alkalinisatie nodig, samen met een monitoring van de vloeistof- en elektrolytenstatus, totdat de serummethotrexaatspiegel gedaald is onder 0,05 µM en de nierinsufficiëntie verdwenen is.

- 6.) Sommige patiënten kunnen een abnormale methotrexaatelimiatie of een gewijzigde nierfunctie vertonen na de EMTHEXATE-toediening. Deze veranderingen kunnen belangrijk zijn maar minder ernstig dan in de bovenstaande situatie. Deze afwijkingen kunnen al dan niet gepaard gaan met een belangrijke klinische toxiciteit. Wanneer dit waargenomen wordt, dient de calciumfolinaatrescue met 24 uur verlengd te worden (in totaal 14 doses in 84 uur) bij volgende behandelingskuren. De mogelijkheid dat de patiënt andere geneesmiddelen inneemt die interfereren met methotrexaat (bijv. geneesmiddelen die interfereren met de binding van methotrexaat aan serumalbumine of met de eliminatie ervan) bestaat wanneer afwijkende laboratoriumtesten of klinische toxiciteit waargenomen wordt.

WAARSCHUWING: Calciumfolinaat niet intrathecaal toedienen.

Psoriasis

Dit geneesmiddel mag slechts éénmaal per week worden toegediend.

De patiënt dient op de hoogte gebracht te worden over de mogelijke risico's van de behandeling en dient voortdurend onder toezicht van de arts te staan (zie informatie voor de patiënt in de rubriek "Voorzorgen").

De bepaling van de bloedwaarden, lever-, nier- en longfunctie dient te gebeuren door de medische voorgeschiedenis van de patiënt na te gaan, een medisch onderzoek en laboratoriumtesten uit te voeren alvorens de behandeling met EMTHEXATE te beginnen, maar deze onderzoeken en testen dienen ook regelmatig uitgevoerd te worden tijdens de behandeling en voorafgaand aan de herhaalde toedieningen. De nodige maatregelen moeten getroffen worden om een zwangerschap tijdens de behandeling te voorkomen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Alle schema's dienen voortdurend aangepast te worden aan de individuele patiënt. Een initiële testdosis kan toegediend worden om een eventuele overgevoeligheid voor bijwerkingen aan het licht te brengen (zie rubriek 4.8).

Maximale myelosuppressie treedt gewoonlijk op na 7 à 10 dagen. Een volledige bloedtelling moet 7 tot 10 dagen later uitgevoerd worden.

Aanbevolen start doseringsschema:

1. Wekelijkse, eenmalige dosering.
Oraal, IM of IV.
10 à 25 mg/week tot het bereiken van een adequate respons.
2. Verdeelde dosering.
Oraal.
Eén keer per week, 3 doses van 2,5 mg om de 12 uur.

Voor de orale toedieningsweg zijn andere preparaten beschikbaar in de handel.

De dosering kan geleidelijk aangepast worden om een optimale klinische respons te bereiken; een dosis

van 25 mg/week wordt gewoonlijk niet overschreden. Wanneer de optimale klinische respons bereikt is, dient het doseringsschema verminderd te worden om tot de laagst mogelijke hoeveelheid EMTHEXATE te komen en de minst frequente toediening (langst mogelijke rustperiode). Het is mogelijk dat de gebruikelijke topische behandeling door het gebruik van EMTHEXATE hervat kan worden. Dit dient aangemoedigd te worden.

Reumatoïde artritis

Dit geneesmiddel mag slechts éénmaal per week worden toegediend.

De patiënt moet duidelijk geïnformeerd worden over alle risico's en moet voortdurend onder toezicht van de arts staan.

De bloedwaarden, lever-, nier- en longfunctie moeten geëvalueerd worden vóór het starten van de behandeling en daarna regelmatig tijdens de behandeling. Zwangerschap moet vermeden worden.

Het schema moet voortdurend aangepast worden aan de noden van de patiënt. Een initiële testdosis kan toegediend worden vóór het gewone doseringsschema om een overgevoeligheid voor bepaalde bijwerkingen aan het licht te brengen. Een volledige bloedtelling moet dan 7 à 10 dagen later uitgevoerd worden.

Aanbevolen startdoseringsschema:

1. Eenmalige dosis van 7,5 mg per week oraal.
2. Eén maal per week een kuur van 3 maal 2,5 mg om de 12 uur.

Voor de orale toedieningsweg zijn andere preparaten beschikbaar in de handel.

Het therapeutisch effect begint meestal na 3 tot 6 weken en de patiënt kan verbetering vertonen gedurende 12 weken of meer.

De dosis kan na 6 weken naar 15 mg/week verhoogd worden bij patiënten die geen respons vertonen. Indien nodig kan de dosis nog verder worden verhoogd om tot een optimaal effect te komen. Een dosis van 20 mg/week wordt gewoonlijk niet overschreden.

Wanneer een voldoende respons bereikt is, kan de dosering worden verlaagd tot de laagst mogelijke hoeveelheid met de laagst mogelijke frequentie van toediening. In zeldzame gevallen volstaat een dosis van 2,5 mg per week.

De optimale behandelingsduur is niet bekend. Beperkte gegevens tonen aan dat de oorspronkelijke verbetering gedurende ten minste 2 jaar aanhoudt wanneer de behandeling wordt voortgezet. Wanneer EMTHEXATE wordt stopgezet, treedt na 3 à 6 weken een verslechtering van de reumatoïde artritis op.

Wijze van toediening

Oplossing voor injectie en concentraat voor oplossing voor injectie voor intramusculaire, intraveneuze (bolus of infusie), intraventriculaire, intra-arteriële of intrathecale toediening.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Bij toediening als infuus mag EMTHEXATE alleen verdund worden in een fysiologische zoutoplossing (0,9% NaCl). Hoge doses (meer dan 100 mg) kunnen over langere tijd geïnfundeed worden. De infusietijd mag evenwel niet langer dan 24 uur zijn. Verdunningen bereid met oplosmiddelen die conserveermiddelen bevatten, mogen niet gebruikt worden voor intrathecale toediening of hoog gedoseerde behandelingen (zie rubriek 6.6). Bij de toediening aan zuigelingen en kinderen tot 3 jaar dient geen verdunningsmiddel met benzylalcohol te worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6);
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) voor methotrexaatdoses < 100 mg/m² en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 60 ml/min) voor methotrexaatdoses > 100 mg/m² (zie rubriek 4.2);
- EMTHEXATE-formuleringen mogen niet worden verdund met oplossingen voor verdunning die conserveermiddelen bevatten bij de toediening van hoge doses methotrexaat of bij intrathecale toediening (zie rubrieken 4.2 en 6.6).

Bij psoriasispatiënten of patiënten met reumatoïde artritis:

- Zwangerschap (zie rubriek 4.6);
- Alcoholisme, leverziekten als gevolg van alcoholmisbruik of andere chronische leveraandoeningen;
- Al bestaande bloeddyscrasieën zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie, ernstige anemie;
- Uitgesproken tekenen of laboratoriumbewijs van immunodeficiëntie syndromen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

EMTHEXATE mag alleen worden voorgeschreven door artsen die goed op de hoogte zijn van de verschillende kenmerken en het werkingsmechanisme van het geneesmiddel. Het gebruik van hoge doses EMTHEXATE is voorbehouden aan artsen die ervaring hebben met chemotherapie.

Gezien de toxiciteit van methotrexaat (potentieel fatale reacties) dienen de indicaties, de dosering en de wijze van toediening nauwkeurig te worden opgevolgd. Elke ernstige toxiciteit na toediening van methotrexaat dient te leiden tot een herbeoordeling van de baten-risicoverhouding van dit geneesmiddel bij volgende kuren.

Wegens de kans op ernstige bijwerkingen dient de patiënt door de arts geïnformeerd te worden over de risico's die hij loopt en de veiligheidsmaatregelen. Hij dient permanent onder toezicht te staan van een arts en er dient regelmatig bloedonderzoek te worden gedaan om de toxiciteit te beoordelen.

Wegens de kans op ernstige, soms fatale bijwerkingen, mag methotrexaat in geval van neoplastische aandoeningen enkel gebruikt worden wanneer de toestand levensbedreigend is.

Voor de behandeling van psoriasis dient EMTHEXATE voorbehouden te worden aan patiënten met ernstige, therapieresistente, invaliderende ziekte, die onvoldoende hebben gereageerd op de conventionele therapieën en op voorwaarde dat de diagnose bevestigd werd door dermatologisch onderzoek en/of biopsie.

Voor de behandeling van reumatoïde artritis moet EMTHEXATE voorbehouden worden aan patiënten met ernstige, actieve, klassieke of duidelijke ziekte, die onvoldoende gereageerd hebben op of intolerant zijn voor de conventionele behandelingen.

Er zijn gevallen van dodelijke toxiciteit gemeld na toediening van verkeerde doses via de intraveneuze en intrathecale toedieningsweg. Speciale aandacht dient te worden besteed aan de berekening van de toe te dienen dosis.

Het gebruik van therapeutische schema's met hoge doses EMTHEXATE, zoals aanbevolen voor de

behandeling van osteosaroom, vereist de grootste voorzichtigheid (zie "Richtlijnen voor EMTHEXATE-behandeling met calciumfolinaatrescue" in rubriek 4.2).

EMTHEXATE werd in zeer hoge doses, gevolgd door calciumfolinaatrescue, toegediend in de combinatiebehandeling van bepaalde andere neoplastische aandoeningen. Deze methode is nog in een experimenteel stadium en is gevaarlijk. De toepassing ervan is niet toegestaan buiten de centra waar de nodige ervaring en middelen beschikbaar zijn. De therapeutische voordelen worden nog onderzocht en de recent gepubliceerde literatuur dient geraadpleegd te worden.

Vruchtbaarheid

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

Teratogeniciteit – Risico voor de voortplanting

Methotrexaat veroorzaakt bij de mens embryotoxiciteit, spontane abortus en foetale misvormingen. Bijgevolg moeten de mogelijke effecten op de voortplanting, verlies van zwangerschap en aangeboren misvormingen besproken worden met vrouwelijke patiënten op vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.6). In niet-oncologische indicaties moet afwezigheid van zwangerschap bevestigd worden voordat Emthexate wordt gebruikt. Als een vrouw op geslachtsrijpe leeftijd wordt behandeld, moet tijdens de behandeling en gedurende minstens zes maanden erna effectieve anticonceptie worden gebruikt.

Voor anticonceptie-advies voor mannen, zie rubriek 4.6.

Maligne lymfomen kunnen optreden bij patiënten die lage doses EMTHEXATE toegediend krijgen. Deze lymfomen kunnen afnemen na het stoppen van methotrexaat, het is dus niet altijd nodig een cytotoxische behandeling te starten. Stop eerst de behandeling met EMTHEXATE en, indien het lymfoom niet afneemt, stel een adequate behandeling in.

Gelijktijdige toediening van EMTHEXATE en radiotherapie kan het risico op necrose van de weke delen en op osteonecrose verhogen.

De diffusie van methotrexaat verloopt traag uit derde vloeistofcompartimenten (pleurale effusie of ascites). Dit resulteert in een verlengde terminale halfwaardetijd en een onverwachte toxiciteit. Bij patiënten met een belangrijke vochttopstapeling in een derde vloeistofcompartiment, wordt aangeraden het vocht vóór de behandeling te verwijderen en de plasmaspiegels van methotrexaat te volgen.

Toxiciteit per orgaanklasse

Hematologische toxiciteit:

EMTHEXATE kan de hematopoëse onderdrukken en anemie, aplastische anemie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie en/of trombocytopenie en bloedingen veroorzaken. Bij patiënten met een vooraf bestaande hematopoëtische insufficiëntie, dient het middel met voorzichtigheid gebruikt te worden, of helemaal niet. Patiënten met koorts en ernstige granulocytopenie dienen onmiddellijk geëvalueerd te worden en hebben meestal parenterale toediening van breed spectrum antibiotica nodig.

Bij psoriasis of reumatoïde artritis dient EMTHEXATE onmiddellijk gestaakt te worden indien een significante daling van het aantal bloedcellen optreedt.

Bij de behandeling van neoplastische aandoeningen mag EMTHEXATE enkel voortgezet worden indien de potentiële voordelen belangrijker zijn dan het risico op ernstige myelosuppressie.

Huidreacties:

Ernstige, soms fatale, huidreacties waaronder een toxische epidermolyse (Lyell syndroom), het Stevens-Johnson-syndroom, een exfoliatieve dermatitis, huidnecrose en een polymorf erytheem werden gemeld bij kinderen en volwassenen enkele dagen na een intramusculaire, intraveneuze of intrathecale toediening van methotrexaat. Deze reacties werden waargenomen na een eenmalige of veelvoudige toediening van methotrexaat, in lage, matige of hoge doses bij patiënten met al dan niet neoplastische aandoeningen. Herstel is gemeld na onderbreking van de behandeling.

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.

Radiodermatitis en zonnebrand kunnen tijdens de behandeling met methotrexaat terugkeren ('recall'-fenomeen) of verergeren. Psoriatische laesies kunnen verergeren door uv-straling en gelijktijdige toediening van methotrexaat.

Neurotoxiciteit:

Leuko-encefalopathieën werden gemeld na intraveneuze methotrexaattoediening bij patiënten die een craniospinale bestraling hadden ondergaan. Er is melding gemaakt van een ernstige neurologische toxiciteit, die zich dikwijls uit in focale of gegeneraliseerde crises, met een onverwachte frequentietoename bij kinderen met acute lymfoblastaire leukemie die behandeld werden met matige intraveneuze doses van methotrexaat (1g/m²). Symptomatische patiënten vertoonden vaak leuko-encefalopathie en/of micro-angiopatische calcificaties in beeldvormende onderzoeken voor diagnostiek. Chronische leuko-encefalopathie werd ook gemeld bij patiënten met osteosarcoma die verschillende hoge doses methotrexaat gekregen hadden, gevolgd door calciumfolinaatrescue, zelfs zonder craniospinale bestraling.

Het stopzetten van de behandeling met methotrexaat leidt niet altijd tot een volledig herstel.

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

Na intrathecale toediening van methotrexaat kunnen de toxische bijwerkingen die zich kunnen voordoen ter hoogte van het centrale zenuwstelsel, als volgt worden geclassificeerd:

- acute chemische arachnoïditis met symptomen zoals hoofdpijn, wervelkolompijn, nekstijfheid en koorts;
- subacute myelopathie met name gekenmerkt door een paraparese/paraplegie, met aantasting van een of meer spinale zenuwwortels;
- chronische leuco-encefalopathie met verwardheid, prikkelbaarheid, slaperigheid, ataxie, dementie, convulsies en coma.

Deze toxiciteit van het centrale zenuwstelsel kan progressief zijn en zelfs fataal aflopen.

Er zijn aanwijzingen dat een gecombineerde behandeling met bestraling van de schedel en methotrexaat langs intrathecale weg, de incidentie van leuko-encefalopathie verhoogt. Na een intrathecale toediening van EMTHEXATE moeten de tekenen van neurotoxiciteit (meningeale irritatie, tijdelijke of permanente paresie, encefalopathie) gecontroleerd worden.

Intrathecale of intraveneuze toediening van methotrexaat kan ook acute encefalitis en acute encefalopathie met fatale afloop veroorzaken.

Er werd gemeld dat patiënten met periventriculair lymfoom van het CZS hersenhernia ontwikkelden na intrathecale toediening van methotrexaat.

Tumorlyssyndroom:

Zoals met andere cytostatica, kan methotrexaat een tumorlyssyndroom veroorzaken bij patiënten met snel groeiende tumoren. Adequate ondersteunende en farmacologische maatregelen kunnen deze complicatie voorkomen of verlichten. Deze kan aanleiding geven tot een hyperurikemie en dus een nefropathie. Dit kan voorkomen worden door toediening van allopurinol.

Infecties, immunologische aandoeningen en immunisatie:

EMTHEXATE dient met uiterste voorzichtigheid toegediend te worden bij een actieve infectie, en is meestal gecontra-indiceerd bij patiënten met zichtbare tekenen van immunodeficiëntie-syndromen of laboratoriumwaarden die hierop wijzen.

Pneumonie (die in bepaalde gevallen tot ademhalingsinsufficiëntie kan leiden) kan voorkomen. Potentieel fatale opportunistische infecties, waaronder in het bijzonder een pneumonie door *Pneumocystis carinii*, kunnen voorkomen tijdens een behandeling met methotrexaat. Wanneer een patiënt pulmonale symptomen vertoont, dient een pneumonie door *Pneumocystis carinii* in overweging genomen te worden. Vaccins op basis van levende virussen en/of levende bacteriën mogen niet worden toegediend aan patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen. Er moet ten minste 3 maanden worden gewacht na het stopzetten van de behandeling alvorens te vaccineren met een levend vaccin. Het wordt aangeraden een geïnactiveerd vaccin te gebruiken, indien dat beschikbaar is (zie rubriek 4.5). Gedissemineerde infecties na gebruik van levende, verzwakte vaccins (rode hond, pokken) zijn gemeld.

Vaccinaties kunnen minder immunogeen zijn wanneer ze worden toegediend tijdens een behandeling met methotrexaat.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Gevallen 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.

Levertoxiciteit:

EMTHEXATE kan acute levertoxiciteit en een verhogingen van de leverenzymen veroorzaken. Deze verhogingen zijn meestal voorbijgaand en asymptomatisch, en lijken geen voortekenen voor een latere leveraandoening.

EMTHEXATE kan eveneens chronische levertoxiciteit (fibrose en cirrose) veroorzaken, die potentieel dodelijk is. Chronische toxiciteit komt in het algemeen voor na langdurig gebruik (gewoonlijk na 2 jaar of meer) en na toediening van een totale cumulatieve dosis van ten minste 1,5 g. Na een langdurig gebruik vertonen leverbiopsieën dikwijls histologische veranderingen, en fibrose en cirrose werden gemeld. Deze laatste afwijkingen worden niet altijd voorafgegaan door symptomen of abnormale leverfunctietesten.

In onderzoeken met psoriasispatiënten leek de levertoxiciteit afhankelijk van de totale cumulatieve dosis. Het effect wordt versterkt door alcoholisme, zwaarlijvigheid, suikerziekte en hoge leeftijd.

Voorbijgaande afwijkingen in de leverfunctietesten werden vaak waargenomen na toediening van EMTHEXATE en leidden meestal niet tot een wijziging in de therapie. Blijvende afwijkingen in de leverfunctietesten net vóór de toediening van het middel en/of een verlaging van serumalbumine kunnen op een ernstige levertoxiciteit wijzen en maken onderzoek noodzakelijk.

De precieze correlatiegraad is evenwel niet bepaald. De progressie en omkeerbaarheid van de letsels

zijn niet gekend.

Voorzichtigheid is vereist bij aanwezigheid van een leverletsel of bij verminderde leverfunctie.

Methotrexaat heeft de reactivatie van hepatitis B of een verergering van hepatitis C veroorzaakt, met een mogelijk fatale afloop. Sommige gevallen van hepatitis B-activatie traden op na het staken van de behandeling met methotrexaat. Bij patiënten die een hepatitis B of een hepatitis C hebben ontwikkeld, dienen klinische onderzoeken en laboratoriumonderzoeken te worden uitgevoerd om te beoordelen of er sprake was van een al bestaande leveraandoening. Op basis van deze beoordelingen kan blijken dat een behandeling met EMTHEXATE voor sommige patiënten niet geschikt is.

Nefrotoxiciteit:

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

EMTHEXATE kan nierschade veroorzaken met acute nierinsufficiëntie tot gevolg. Nefrotoxiciteit wordt meestal veroorzaakt door het neerslaan van methotrexaat en 7-hydroxymethotrexaat in de niertubuli. Een nauwgezette opvolging van de nierwerking, met onder andere voldoende hydratering, alkalisering van de urine en bepaling van serumspiegels van methotrexaat en creatinine, is essentieel voor een veilige toediening van het middel.

Als de mogelijkheid bestaat van een verminderde nierfunctie (bijvoorbeeld bij oudere personen), moet de controle met kortere tussenpozen plaatsvinden. Dit is met name van toepassing wanneer geneesmiddelen die de eliminatie van methotrexaat beïnvloeden of die nierbeschadiging veroorzaken (bijvoorbeeld NSAID's) of die potentieel kunnen leiden tot verslechtering van de hematopoëse, gelijktijdig worden toegediend.

Als risicofactoren zoals nierfunctiestoornissen, waaronder een licht verminderde nierfunctie, aanwezig zijn, wordt gecombineerde toediening met NSAID's niet aanbevolen. Uitdroging kan ook de toxiciteit van methotrexaat versterken.

Ademhalingsstelsel:

Pulmonale tekenen en symptomen (zoals een niet-productieve droge hoest, koorts, hoesten, pijn op de borst, dyspneu, hypoxemie en een infiltratie op de longradiografie) of een niet-specifieke pneumonie tijdens een EMTHEXATE-behandeling kunnen duiden op een potentieel gevaarlijk letsel (met inbegrip van acute of chronische interstitiële pneumonie en pleurale effusie) en vergen de stopzetting van de behandeling, samen met een grondig onderzoek. Longletsels kunnen zich op elk moment van de behandeling en bij elke dosis voordoen. De ziekte is niet altijd volledig omkeerbaar en sterfgevallen zijn gemeld. Een infectie (met inbegrip van pneumonie) dient uitgesloten te worden.

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.

Gastro-intestinale toxiciteit:

Diarree en ulceratieve stomatitis vereisen de onderbreking van de behandeling; anders bestaat de kans op hemorrhagische enteritis en overlijden door intestinale perforatie. EMTHEXATE dient met uiterste voorzichtigheid gebruikt te worden bij maagzweer of een hemorrhagische rectocolitis.

Interacties met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5):

Het gelijktijdig gebruik van protonpompremmers (PPR) en hoge doses methotrexaat dient zo mogelijk vermeden te worden, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Bij combinatie van EMTHEXATE (meestal in hoge doses) met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) werd een onverwachte ernstige (soms fatale) beenmergsuppressie, beenmergaplasie en gastro-intestinale toxiciteit gemeld.

Folaattekorten kunnen de toxiciteit van EMTHEXATE verhogen.

Bij patiënten met reumatoïde artritis of psoriasis kunnen foliumzuur of folinezuur de toxische effecten van methotrexaat verminderen, waaronder gastro-intestinale klachten, stomatitis, alopecia en verhoogde leverenzymen (zie ook rubriek 4.5).

Alvorens een folaten-supplement te geven wordt aanbevolen de vitamine B₁₂-spiegels na te gaan, in het bijzonder bij volwassenen ouder dan 50 jaar, aangezien een toediening van folaten de symptomen van een vitamine B₁₂-tekort kan maskeren.

VOORZORGSMAATREGELEN

Aanbevolen onderzoeken en veiligheidsmaatregelen voor het starten of hervatten van een behandeling

EMTHEXATE is potentieel zeer toxisch.

EMTHEXATE moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij verzwakte patiënten.

De toxische effecten kunnen wat betreft frequentie en ernst in verband staan met de dosis of de frequentie van toediening, maar ze worden waargenomen bij ongeacht welke dosis. Aangezien ze op elk moment van de behandeling kunnen voorkomen, is het noodzakelijk de patiënt van dichtbij te volgen. De meeste bijwerkingen zijn omkeerbaar indien ze snel waargenomen worden. Wanneer dergelijke reacties optreden, dient men de dosis te verlagen of de behandeling te staken en de aangewezen correctieve maatregelen te nemen. Indien nodig, moet het gebruik van calciumfolinaat overwogen worden.

Als de behandeling met EMTHEXATE hervat wordt, dient dit voorzichtig te gebeuren, rekening houdend met de noodzaak voor verder gebruik van het geneesmiddel en met verhoogde waakzaamheid met betrekking tot het risico van terugkerende toxiciteit.

Een onderbreking van de EMTHEXATE-behandeling is aanbevolen bij:

- pulmonaire symptomen (vooral een niet-productieve hoest) of een niet-specifieke pneumonitis;
- persistente tekenen van een verminderde leverfunctie;
- ernstige leverfibrose of cirrose;
- onderdrukking van het hemopoëtisch systeem;
- verminderde nierfunctie;
- ulceratieve stomatitis;
- ernstige diarree;
- zwangerschap.

Diarree en ulceratieve stomatitis vereisen de onderbreking van de behandeling; anders bestaat de kans op hemorragische enteritis en overlijden door intestinale perforatie. EMTHEXATE dient met uiterste voorzichtigheid gebruikt te worden bij een maagzweer of een hemorragische rectocolitis.

Informatie voor de patiënten

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de vroege tekenen en symptomen van toxiciteit en over de noodzaak hun arts onmiddellijk te raadplegen als deze optreden. Zij moeten weten dat een strikte controle, waaronder regelmatige laboratoriumtesten, absoluut noodzakelijk is om de toxiciteit van het middel te controleren. Zowel de arts als de apotheker dienen er bij de patiënt op aan te dringen dat de aanbevolen dosering wekelijks dient toegediend te worden bij psoriasis en reumatoïde artritis, en dat per vergissing dagelijkse toediening van het middel een fatale toxiciteit veroorzaakt heeft.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over het mogelijke nut en de mogelijke risico's van een behandeling met EMTHEXATE. Het gevaar voor effecten op de voortplanting dient zowel met mannelijke als met vrouwelijke patiënten besproken te worden.

Tijdens de behandeling aanbevolen onderzoeken/testen

Patiënten behandeld met EMTHEXATE dienen van dichtbij gevolgd te worden om toxische tekenen onmiddellijk te kunnen detecteren.

Basislijnbepalingen omvatten een volledige bloedtelling met differentiële telling en plaatjestelling, leverenzymen, testen op infectie door hepatitis B- of C-virus, nierfunctietesten en een thoraxradiografie. Tijdens de behandeling van psoriasis of reumatoïde artritis is het raadzaam de volgende parameters op te volgen: hematologie minstens één keer per maand, lever- en nierfunctie om de maand of om de 2 maanden.

Tijdens een behandeling voor kanker is meestal een frequentere controle aangewezen. In het begin of bij verandering van de dosis, of tijdens de perioden met groter risico op verhoogde bloedspiegels van methotrexaat (bv. bij dehydratatie), is een frequentere dosering van methotrexaat eveneens aangewezen.

Er dient een intensievere controle plaats te vinden van de bloedwaarden en de lever- en nierfunctie wanneer er gelijktijdig geneesmiddelen worden toegediend die deze functies beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Patiënten met een verhoogd risico op verminderde methotrexaateliminatie (bv. bij nierdisfunctie, pleurale effusie of ascites) dienen frequenter gecontroleerd te worden.

Leverfunctietest:

De behandeling mag niet worden gestart of moet worden stopgezet als er aanhoudende of significante afwijkingen zijn in leverfunctietesten, in andere niet-invasieve onderzoeken naar leverfibrose of in leverbiopten.

Voorbijgaande transaminasestijgingen tot twee of drie keer de bovenlimiet van de normale waarden treden op bij 13-20% van de patiënten. Aanhoudende afwijkingen in de levergerelateerde enzymwaarden en/of een daling van de serumalbuminewaarde kunnen wijzen op ernstige hepatotoxiciteit. In het geval van een aanhoudende toename van leverenzymen, dient te worden overwogen de dosis te verlagen of de behandeling te staken.

Het is mogelijk dat histologische veranderingen, fibrose en meer zeldzaam gevallen van levercirrose niet zijn voorafgegaan door abnormale leverfunctietesten. Er zijn gevallen van cirrose waarbij transaminasen 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 die verband houden met de biopsie. Risicofactoren voor hepatotoxiciteit zijn onder meer eerder overmatig 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.

Bijkomende hepatotoxische geneesmiddelen mogen 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 leverenzymen nauwkeuriger worden gecontroleerd.

Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus, aangezien in geïsoleerde gevallen tijdens de behandeling met methotrexaat levercirrose optrad zonder verhogingen van de transaminasewaarden.

Longfunctietest:

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

Opvolging van de serumconcentraties van methotrexaat:

Het opvolgen van de serumconcentraties van methotrexaat kan de toxiciteit van methotrexaat- en de mortaliteit significant verminderen en kan helpen bij de aanpassing van de dosering en het instellen van een adequate rescue-behandeling.

Bij patiënten met de volgende aandoeningen bestaat de neiging tot hoge of verlengde methotrexaatspiegels en moeten de concentraties routinematig gecontroleerd worden: pleurale effusie, ascites, obstructie van het maagdkanaal, eerdere behandeling met cisplatine, dehydratie, acidurie, renale disfunctie.

Sommige patiënten zonder deze aandoeningen kunnen een vertraagde klaring van methotrexaat vertonen. Het is belangrijk deze patiënten binnen de 48 uur te identificeren aangezien de toxiciteit van methotrexaat onomkeerbaar kan zijn als binnen de 42 - 48 uur geen adequate calciumfolinaatrescue wordt ingesteld.

Het volgen van de methotrexaatspiegels dient een bepaling van de concentratie na 24, 48 of 72 uur te omvatten, evenals een evaluatie van de snelheid van de daling van de methotrexaatconcentratie (om de duur van calciumfolinaatrescue vast te stellen).

Nierfunctietest:

De nierfunctie moet worden gevolgd door nierfunctietesten en urine analyses. Als de serumcreatininespiegel verhoogd is, moet de dosis worden verlaagd. Als de creatinineklaring lager is dan 30 ml/min, mag behandeling met methotrexaat niet worden gegeven. Als de creatinineklaring minder dan 60 ml/min bedraagt, mogen methotrexaatdoses > 100 mg/m² niet worden gegeven (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Behandeling met methotrexaatdoses van > 100 mg/m² mag niet worden gestart bij urinaire pH-waarden van minder dan 7,0. Alkalinisatie van de urine moet worden getest door middel van herhaalde pH-monitoring (waarde groter dan of gelijk aan 6,8) gedurende ten minste de eerste 24 uur nadat de toediening van methotrexaat is gestart.

Interactie met paraklinische onderzoeken

Trimethoprim en cotrimoxazol kunnen interfereren met een serum-methotrexaatanalyse wanneer de competitieve eiwitbindingstechniek wordt toegepast en het bindingseiwit een bacteriële dihydrofolaatreductase is. Er is geen interferentie wanneer methotrexaat wordt gemeten met behulp van een radio-immunologische methode.

Pediatrie patiënten

EMTHEXATE dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij pediatrie patiënten. De behandeling dient de thans gepubliceerde therapeutische protocollen voor kinderen te respecteren. Er is melding gemaakt van een ernstige neurologische toxiciteit, die zich vaak uit in focale of gegeneraliseerde crises, met een onverwachte frequentietoename bij kinderen met acute acuut lymfoblastaire leukemie die behandeld werden met matige intraveneuze methotrexaatdoses van methotrexaat (1g/m²). Symptomatische patiënten vertoonden frequent vaak een leuko-encefalopathie en/of micro-

angiopatische calcificaties in beeldvormende onderzoeken voor diagnostiek.

De veiligheid en doeltreffendheid werden bij kinderen niet bepaald, behalve in chemotherapie.

Toxiciteit van benzylalcohol: bij de toediening aan zuigelingen en kinderen tot 3 jaar dient geen verdunningsmiddel met benzylalcohol als conserveermiddel te worden gebruikt (zie rubriek 4.2). Benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen, waaronder het "gaspingsyndroom" en overlijden bij pediatrische patiënten.

Ernstige neurologische bijwerkingen gaande van hoofdpijn tot paralyse, coma en vasculaire episoden werden gemeld, vooral bij de kinderen en adolescenten die EMTHEXATE gebruiken in combinatie met cytarabine.

Gevalen van dodelijke toxiciteit werden gemeld bij toediening van verkeerde doses langs intraveneuze en intrathecale weg. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan de berekening van de toe te dienen dosis (zie rubriek 4.2).

Gebruik bij ouderen

Gevalen van dodelijke toxiciteit werden gemeld bij de toediening van dagelijkse in plaats van wekelijkse doses. Er moet worden aangedrongen op de toediening van de wekelijkse dosis in gevallen van reumatoïde artritis en psoriasis (zie rubriek 4.2).

De klinische farmacologie van methotrexaat bij oudere personen werd niet onderzocht. Omwille van verlaagde lever- en nierfunctie alsook van verminderde folaatreserves bij deze patiënten, dienen relatief lage doses toegediend te worden en dienen deze patiënten nauwgezet in de gaten te worden gehouden voor vroege tekenen van toxiciteit.

Hulpstoffen met bekend effect:

De injecteerbare vormen van EMTHEXATE bevatten natrium:

- De oplossing voor injectie 5 mg/2 ml en de oplossing voor injectie 50 mg/2 ml: Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.
- De oplossing voor injectie 500 mg/20 ml, de oplossing voor injectie 1000 mg/40 ml en de oplossing voor injectie 5000 mg/50 ml bevatten respectievelijk 97,8 mg, 195,6 mg en 506 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met respectievelijk 4,89%, 9,78% en 25,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. 17 mmol (391 mg) bedraagt ongeveer 20% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor volwassenen en wordt beschouwd als een 'hoog' natriumgehalte. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties specifiek voor methotrexaat

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) mogen niet toegediend worden voor of gelijktijdig met een EMTHEXATE-behandeling met hoge doses. Verhoogde en verlengde serumspiegels van methotrexaat werden gemeld bij gelijktijdige toediening van NSAID's met hoog gedoseerd methotrexaat, wat mogelijk tot de dood door ernstige hematologische en gastro-intestinale toxiciteit kan leiden (zie rubriek 4.4).

De gelijktijdige toediening van NSAID's en salicylaten samen met lage doses EMTHEXATE moet voorzichtig gebeuren. Deze middelen verlagen de tubulaire secretie van methotrexaat bij dieren en kunnen de toxiciteit ervan verhogen door verhoging van de methotrexaatspiegels. Acetylsalicylzuur, niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen en/of corticosteroiden in lage dosis kunnen voortgezet

worden bij patiënten met reumatoïde artritis die worden behandeld met EMTHEXATE, hoewel de kans op verhoogde toxiciteit bij gelijktijdig gebruik nog niet diepgaand is onderzocht. De toediening van corticosteroïden kan geleidelijk worden afgebouwd bij patiënten die goed reageren op EMTHEXATE. Ondanks de mogelijke interactie, werden onderzoeken met methotrexaat uitgevoerd bij patiënten met reumatoïde artritis, die gelijktijdig behandeld werden met constante dosis NSAID's, zonder dat zich zichtbare problemen voordeden. Er dient weliswaar te worden opgemerkt dat de doses die toegediend worden bij reumatoïde artritis (7,5 - 15 mg/week) lager zijn dan die bij psoriasis en dat hogere doses onverwachte toxiciteit kunnen meebrengen.

De combinatie van EMTHEXATE met goudzouten, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine of cytotoxische producten werd niet bestudeerd maar kan de incidentie van bijwerkingen verhogen.

Andere anti-reumatica

Een versterking van de toxiciteit van methotrexaat en ciclosporine met een toegenomen creatininemie (wederzijdse verminderde klaring van beide geneesmiddelen) is gemeld. Bepalingen van de plasmaconcentraties van ciclosporine en methotrexaat worden aanbevolen. Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn tijdens het gelijktijdig gebruik en na stopzetting van de gecombineerde behandeling. Een toename van de toxische effecten van methotrexaat wordt doorgaans niet verwacht wanneer methotrexaat in combinatie met andere antireumatische middelen wordt toegediend (zoals hydroxychloroquine, sulfasalazine en azathioprine).

Sterk aan plasma-eiwitten gebonden geneesmiddelen

Methotrexaat is gedeeltelijk gebonden aan serumalbumine en kan uit deze binding verplaatst worden door andere sterk gebonden geneesmiddelen zoals salicylaten, fenybutazone, fenytoïne, en sulfonamiden, waardoor de toxiciteit kan toenemen.

Protonpompremmers

Gelijktijdige toediening van protonpompremmers (PPR) en methotrexaat kan de klaring van methotrexaat doen afnemen, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van methotrexaat met klinische signalen en symptomen van toxiciteit van methotrexaat. Het gelijktijdig gebruik van PPR's en hoge doses methotrexaat dient zo mogelijk vermeden te worden en de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie dient met grote voorzichtigheid te gebeuren.

Probenecide

Het renale tubulair transport wordt verlaagd door probenecide; het gebruik van EMTHEXATE samen met dit middel moet nauwkeurig gevolgd worden.

Chemotherapeutische middelen

Een versterking van de nefrotoxiciteit kan worden waargenomen bij combinatie van hoog gedoseerd EMTHEXATE met een potentieel nefrotoxisch chemotherapeutisch middel (bv. met cisplatine).

Cytarabine: De intrathecale toediening van methotrexaat gelijktijdig met de intraveneuze toediening van cytarabine kan het risico op ernstige neurologische bijwerkingen zoals hoofdpijn, paralyse, coma en vasculaire episoden verhogen. Het gelijktijdig gebruik van hoge doses methotrexaat en cytarabine kan ook het risico op infectiecomplicaties, levertoxiciteit en hematologische toxiciteiten (anemie, leukocytopenie en trombocytopenie) verhogen.

L-asparaginase: Er is gemeld dat de toediening van L-asparaginase de werking van methotrexaat tegengaat.

Mercaptopurine: Methotrexaat verhoogt de plasmaspiegels van mercaptopurine. De combinatie van methotrexaat met mercaptopurine kan derhalve een dosisaanpassing vereisen.

Levertoxische geneesmiddelen

De kans dat methotrexaat een levertoxisch effect heeft, neemt toe bij regelmatig gebruik van alcohol of het gelijktijdig gebruik van andere levertoxische geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Het risico op toegenomen levertoxiciteit is niet geëvalueerd in geval van toediening van methotrexaat met andere levertoxische middelen. In dergelijke gevallen werd evenwel melding gemaakt van levertoxiciteit. Patiënten die tegelijk behandeld worden met methotrexaat en andere potentieel levertoxische middelen (zoals leflunomide, azathioprine, sulfasalazine, etretinaat en retinoïden) moeten dan ook van nabij gevolgd worden met het oog op een mogelijke toename van het risico voor hepatotoxiciteit.

Hematotxische geneesmiddelen

In zeldzame gevallen werd bij patiënten die werden behandeld met EMTHEXATE een versterking van de beenmergsuppressie gemeld door de combinatie trimethoprim/sulfamethoxazol, waarschijnlijk door een vermindering van de tubulaire secretie en/of een bijkomend antifolaateffect.

In geval van behandeling met geneesmiddelen die mogelijk bijwerkingen kunnen hebben op het beenmerg (bijv. sulfamiden, trimethoprim/sulfamethoxazol, chlooramfenicol, pyrimethamine) dient speciale aandacht te worden besteed aan het risico op verandering van de hematopoëse (zie rubriek 4.4). De gelijktijdige toediening van methotrexaat en leflunomide kan het risico op pancytopenie verhogen.

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

Nefrotoxische geneesmiddelen

Het gecombineerde gebruik van geneesmiddelen die zelf toxisch zijn voor de nieren verhoogt het risico op nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.4). Als een dergelijke combinatie noodzakelijk is, dient de monitoring van de nierfunctie te worden versterkt. Een versterking van de nefrotoxiciteit kan worden waargenomen bij combinatie van hoog gedoseerd EMTHEXATE met een potentieel nefrotoxisch chemotherapeutisch middel (bijv. cisplatine). Andere geneesmiddelen met een mogelijk nefrotoxische werking zijn met name jodiumhoudende contrastmiddelen, aminosiden, sommige antivirale middelen zoals pentamidine, foscarnet, de 'ciclovirs', ciclosporine en tacrolimus.

Antibiotica

Penicillines en sulfamiden: Penicillines en sulfamiden kunnen de renale klaring van methotrexaat verlagen. Verhoogde serumconcentraties van methotrexaat die samengaan met een hematologische en gastro-intestinale toxiciteit zijn waargenomen met hoge en lage doses methotrexaat. Het toedienen van methotrexaat samen met penicillines dient nauwgezet gevolgd te worden.

Ciprofloxacin: Het renale tubulaire transport wordt verlaagd door ciprofloxacin; het gelijktijdige gebruik van methotrexaat en dit middel moet nauwkeurig gevolgd worden.

Orale antibiotica: Orale antibiotica zoals tetracyclines, chlooramfenicol en niet-resorbeerbare breedspectrum antibiotica, kunnen de intestinale resorptie van methotrexaat verlagen en/of met de enterohepatische recirculatie interfereren door inhibitie van de darmflora en van het bacterieel uitgevoerde metabolisme van methotrexaat.

Pyrimethamine: Het gelijktijdige gebruik van het antiprotozoïcum pyrimethamine kan de toxiciteit van methotrexaat verhogen wegens het bijkomend antifolaateffect.

Anesthesie met distikstofoxide (lachgas)

Het gebruik van stikstofoxide versterkt het effect van methotrexaat op het folaatmetabolisme, met als gevolg toegenomen toxiciteit zoals ernstige, onvoorspelbare myelosuppressie, stomatitis en neurotoxiciteit bij intrathecale toediening. Hoewel dit effect kan verminderd worden door de toediening van calciumfolinaat, moet het gelijktijdig gebruik worden vermeden.

Vitaminen

Vitaminepreparaten die foliumzuur of foliumzuurderivaten bevatten kunnen het effect van systemisch toegediend EMTHEXATE verlagen; folaatekortingen kunnen de toxiciteit van methotrexaat evenwel verhogen. Preliminair studies bij mens en dier hebben aangetoond dat na een I.V.-toediening van calciumfolinaat een kleine hoeveelheid in het cerebrospinaal vocht dringt, voornamelijk als 5-methyltetrahydrofolaat, en dat die hoeveelheid bij de mens 1 à 3 orden van grootte lager is dan de normale methotrexaatconcentratie na intrathecale toediening. Nochtans kunnen hoge doses calciumfolinaat de werkzaamheid van intrathecally toegediend EMTHEXATE verlagen.

Radiotherapie

Een gelijktijdige toediening van methotrexaat en radiotherapie kan het risico op necrose van de weke delen en op osteonecrose verhogen.

Amiodaron

De toediening van amiodaron aan patiënten die worden behandeld met methotrexaat vanwege psoriasis heeft geleid tot huidulceraties.

Behandeling met psoraleen plus UVA (PUVA)

Er is huidkanker gemeld bij een aantal patiënten met psoriasis of mycosis fungoides (cutaan T-cellymfoom) die een gelijktijdige behandeling met methotrexaat plus PUVA-therapie (methoxsaleen en UV-bestraling) kregen.

Theofylline

Methotrexaat kan de klaring van theofylline verlagen; daarom dient men de theofyllinespiegels te volgen wanneer het in combinatie met methotrexaat wordt gebruikt.

Diuretica

Beenmergsuppressie en een verlaging van de folaatconcentraties zijn beschreven bij gelijktijdige toediening van triamteren en methotrexaat. Gelijktijdige toediening van furosemide en methotrexaat kan verhoogde methotrexaatconcentraties veroorzaken vanwege een competitieve remming van de tubulaire secretie.

Leflunomide

De combinatie van methotrexaat en leflunomide kan het risico op pancytopenie verhogen.

Bloedtransfusie

Er dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer er gelijktijdig met methotrexaat een bloedtransfusie wordt gegeven: er is een verhoogde toxiciteit aangetoond bij patiënten die gedurende 24 uur een infuus met methotrexaat kregen en vervolgens een bloedtransfusie. Dit was waarschijnlijk te wijten aan een langdurige hoge methotrexaatconcentratie in het serum.

Interacties die voorkomen bij alle cytotoxica

Vaccins

Vaccins op basis van levende virussen en/of levende bacteriën mogen niet worden toegediend aan patiënten die een immunosuppressieve behandeling ondergaan. Het is raadzaam ten minste 3 maanden te wachten na het stopzetten van de behandeling alvorens te vaccineren met een levend vaccin.

Indien beschikbaar wordt aangeraden een geïnactiveerd vaccin te gebruiken.

Vaccinaties kunnen minder immunogeen zijn wanneer ze worden toegediend tijdens een behandeling met methotrexaat. Immunisatie met vaccin op basis van levende virussen is meestal niet aan te raden (zie rubriek 4.4).

Fenytoïne (en door middel van extrapolatie fosfenytoïne)

Er bestaat een risico op convulsies door een afname van de absorptie van de fenytoïne uit het maagdarmkanaal door het cytostaticum of een risico op toename van de toxiciteit of verlies van de werkzaamheid van het cytotoxische middel door toename van het levermetabolisme van dit middel door fenytoïne of fosfenytoïne.

Immunosuppressiva (ciclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus)

Overmatige immunodepressie met risico op lymfoproliferatief syndroom.

Orale anticoagulantia (acenocoumarol, fluindion, fenindion, tiocloमारol, warfarine)

Vanwege het verhoogde risico op trombose wanneer er sprake is van tumoren, wordt vaak gebruik gemaakt van anticoagulantia. De grote verschillen die er tussen patiënten zijn wat betreft de stollingsstatus gedurende de ziekte, plus de mogelijkheid van een eventuele interactie tussen de orale anticoagulantia en de chemotherapie, maken dat, als voor een behandeling met orale anticoagulantia wordt gekozen, de frequentie van de controles van de INR verhoogd dient te worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens de behandeling met methotrexaat, en tijdens de behandeling met methotrexaat en gedurende minstens 6 maanden erna moet effectieve anticonceptie worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Vooraleer de behandeling te starten, moeten vrouwen op vruchtbare leeftijd geïnformeerd worden over het risico op misvormingen geassocieerd met methotrexaat en een bestaande zwangerschap moet met zekerheid worden uitgesloten door passende maatregelen te nemen, bijv. het uitvoeren van een zwangerschapstest. Tijdens de behandeling moeten zwangerschapstesten herhaald worden indien klinisch aangewezen (bijv. na een onderbreking van de anticonceptie). Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten advies krijgen over zwangerschapspreventie en -planning.

Anticonceptie bij mannen

Het is niet bekend of methotrexaat aanwezig is in het sperma. Methotrexaat bleek genotoxisch te zijn in dierstudies, zodat het risico van genotoxische effecten op de spermacellen niet volledig kan worden uitgesloten. Beperkte klinische gegevens wijzen niet op een verhoogd risico op misvormingen of miskraam na blootstelling van de vader aan een lage dosis methotrexaat (minder dan 30 mg/week). Voor hogere dosissen bestaan er onvoldoende gegevens om de risico's op misvormingen of miskraam na blootstelling van de vader te schatten.

Als voorzorgsmaatregel krijgen seksueel actieve mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners het

advies om betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende minstens 3 maanden na stopzetting van methotrexaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 3 maanden na stopzetting van methotrexaat.

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 6 maanden erna, moet medisch advies worden gegeven in verband met het risico van schadelijke effecten op het kind als gevolg van de behandeling en moeten echografische onderzoeken worden uitgevoerd om een normale foetale ontwikkeling te bevestigen.

Uit dieronderzoek met methotrexaat is reproductietoxiciteit gebleken, vooral tijdens het eerste trimester (zie rubriek 5.3). Methotrexaat bleek teratogeen te zijn voor de mens; er is gemeld dat methotrexaat foetale sterfte, miskramen en/of aangeboren afwijkingen veroorzaakt (bijv. craniofaciaal, cardiovasculair, aan het centraal zenuwstelsel en gerelateerd aan de ledematen).

Methotrexaat is een krachtig teratogeen voor de mens, met een verhoogd risico op spontane abortus, intra-uteriene groeibeperking en aangeboren misvormingen in geval van blootstelling tijdens de zwangerschap.

- Spontane abortussen zijn gemeld bij 42,5% van de zwangere vrouwen die blootgesteld waren aan een lage dosis methotrexaat (minder dan 30 mg/week), in vergelijking met een gemeld percentage van 22,5% bij patiënten met dezelfde ziekte die behandeld werden met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.
- Ernstige aangeboren afwijkingen kwamen voor bij 6,6% van de levende geboorten bij vrouwen die blootgesteld waren aan een lage dosis methotrexaat (minder dan 30 mg/week) tijdens de zwangerschap, in vergelijking met ongeveer 4% van de levende geboorten bij patiënten met dezelfde ziekte die behandeld werden met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor methotrexaat-blootstelling tijdens de zwangerschap in dosissen hoger dan 30 mg/week, maar hogere percentages spontane abortussen en aangeboren misvormingen zijn te verwachten, vooral in de dosissen die gewoonlijk worden gebruikt in oncologische indicaties.

Wanneer methotrexaat werd stopgezet voorafgaand aan de conceptie, werden normale zwangerschappen gemeld.

Wanneer het wordt gebruikt in oncologische indicaties, mag methotrexaat niet toegediend worden tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. In elk individueel geval moet het voordeel van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de foetus. Als het geneesmiddel gebruikt wordt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van methotrexaat, moet de patiënt geïnformeerd worden over het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Methotrexaat werd in de menselijke moedermelk teruggevonden en is gecontra-indiceerd in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij het kind.

Vruchtbaarheid

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

In oncologische indicaties krijgen vrouwen die zwanger willen worden, het advies om een genetisch adviescentrum te raadplegen, indien mogelijk, voorafgaand aan de behandeling en mannen moeten

advies inwinnen over de mogelijkheid om sperma op te slaan voordat de behandeling wordt gestart omdat methotrexaat genotoxisch kan zijn in hogere dosissen (zie rubriek 4.4).

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

Sommige effecten vermeld in rubriek 4.8, zoals duizeligheid en vermoeidheid, kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Over het algemeen staan de frequentie en de ernst van de acute bijwerkingen in verhouding tot de dosis en de frequentie van de toediening. De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn ulceratieve stomatitis, leukopenie, misselijkheid en abdominale klachten. Andere frequente bijwerkingen zijn malaise, overmatige vermoeidheid, rillingen en koorts, duizeligheid en een verlaagde weerstand tegen infecties. Gezien de oncologische achtergrond is het door de combinatiebehandeling en de onderliggende ziekte moeilijk om een bepaalde reactie toe te schrijven aan EMTHEXATE.

De bijwerkingen die zijn gemeld met methotrexaat, zijn samengevat per orgaansysteem en per frequentie. De hierna vermelde frequenties worden als volgt omschreven:

zeer vaak: $\geq 1/10$,

vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$

soms: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$

zeer zelden: $< 1/10.000$

niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: sepsis.

Niet bekend: Infecties (waaronder fatale sepsis); pneumonie; pneumonie door *Pneumocystis carinii*; nocardiose; histoplasmose; cryptococcose; Herpes zoster; hepatitis door *H. simplex*; gegeneraliseerde *H. simplex*; infectie door cytomegalovirus (waaronder pneumonie door cytomegalovirus); reactivatie van een hepatitis B-infectie; verergering van een hepatitis C-infectie.

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

Soms: Lymfoom (met inbegrip van omkeerbaar lymfoom)

Zeer zelden: Tumorlyssyndroom.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: onderdrukking van de hemopoëse, anemie, trombocytopenie.

Zeer zelden: aplastische anemie, lymfoproliferatieve aandoeningen.

Niet bekend: lymfadenopathie (ook omkeerbare), pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, eosinofilie, megaloblastaire anemie.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: anafylactische/anafylactoïde reacties, opportunistische infecties met inbegrip van dodelijke infecties.

Zeer zelden: hypogammaglobulinemie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: diabetes.

Psychische stoornissen

Zelden: stemmingswisselingen; tijdelijke cognitieve disfunctie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: paresthesie

Soms: convulsies, encefalopathie/leuko-encefalopathie, hoofdpijn, hemiparese.

Zelden: slaperigheid, parese, spraakstoornis met inbegrip van dysartrie en afasie.

Zeer zelden: ongewone gewaarwordingen ter hoogte van de schedel, paresthesie / hypo-esthesie.

Niet bekend: toename van de druk van het CSV, neurotoxiciteit, arachnoïditis, paraplegie, gevoelloosheid, ataxie, dementie, duizeligheid.

Oogaandoeningen

Zelden: wazig zien, ernstige verandering van het gezichtsvermogen.

Zeer zelden: conjunctivitis, tijdelijke blindheid of gezichtsvermindering.

Hartaandoeningen

Zelden: hypotensie

Zeer zelden: pericardeffusie; pericarditis.

Bloedvataandoeningen

Zelden: trombo-embolische voorvallen (waaronder arteriële trombose, hersentrombose, diepe veneuze trombose, veneuze retinatrombose, tromboflebitis en longembolie inbegrepen).

Zeer zelden: vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: interstitiële pneumonie, mogelijk met fatale afloop, pleurale effusie.

Zelden: faryngitis, respiratoire fibrose.

Zeer zelden: chronische-obstructieve bronchopneumopathie.

Niet bekend: chronische interstitiële longziekte, alveolitis, dyspneu, pijn op de borst, hypoxie, hoesten, pulmonale alveolaire hemorrhagie (is gemeld bij gebruik van methotrexaat voor reumatologische en daarmee samenhangende indicaties).

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: stomatitis, verminderde eetlust, braken, diarree, pancreatitis.

Zelden: gingivitis, enteritis, gastro-intestinale ulceratie en bloeding, melena.

Zeer zelden: hematemesis.

Niet bekend: darmperforatie, niet-infectieuze peritonitis; glossitis; misselijkheid.

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoogde leverenzymen.

Zelden: acute hepatitis, chronische fibrose en cirrose, hepatotoxiciteit.

Zeer zelden: daling van serumalbumine.

Niet bekend: leverinsufficiëntie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: alopecia, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), fotosensitiviteitsreacties.

Zelden: pruritus, urticaria, acne, ecchymose, erythema multiforme, erythemateuze huiduitslag, pijnlijke erosie van psoriasisplaques, wijzigingen van de huidpigmentatie, exfoliatieve dermatitis, ulceratie en necrose van de huid.

Zeer zelden: furunculose, teleangiëctasie.

Niet bekend: geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen, dermatitis; petechiën.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: gewrichtspijn/spierpijn, osteoporose, stressfracturen.

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

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: nefropathie, nierinsufficiëntie.

Zelden: dysurie.

Zeer zelden: azotemie, cystitis, hematurie.

Niet bekend: proteïnurie.

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium

Soms: aangeboren afwijkingen

Zelden: abortus

Niet bekend: embryofotaal overlijden.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: menstruele stoornissen.

Zeer zelden: stoornissen van de ovogenese/spermatogenese, onvruchtbaarheid, tijdelijke oligospermie, vaginale afscheiding, gynaecomastie, verlies van libido, impotentie.

Niet bekend: urogenitale disfunctie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: knobbeltjes

Zeer zelden: plotseling overlijden

Niet bekend: pyrexie; rillingen; malaise; vermoeidheid, oedeem.

Zenuwstelselaandoeningen

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

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

- acute chemische arachnoïditis met symptomen als hoofdpijn, wervelkolompijn, nekstijfheid en koorts
- subacute myelopathie met name gekenmerkt door paraparesie/paraplegie met aantasting van één of meerdere spinale zenuwwortels
- chronische leuko-encefalopathie met verwardheid, prikkelbaarheid, slaperigheid, ataxie, dementie, convulsies en coma.

Deze toxiciteit op het centrale zenuwstelsel kan progressief zijn en zelfs fataal aflopen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Psoriasisletsels kunnen verergeren door gelijktijdige blootstelling aan ultraviolette stralen.

Radiodermatitis en zonnebrand kunnen terugkeren ('recall' fenomeen) of verergeren door de toediening van EMTHEXATE.

De meest voorkomende bijwerkingen gemeld bij patiënten behandeld met EMTHEXATE voor reumatoïde artritis zijn maagdarmklachten zoals misselijkheid, stomatitis, diarree, braken en anorexie. Laboratoriumtesten gaven een verhoging van de leverenzymen en zelden een verlaagd aantal witte bloedcellen.

De frequentie van de bijwerkingen gemeld tijdens klinische onderzoeken op het gebied van reumatoïde artritis is samengevat in de volgende tabel. De patiënten werden behandeld met 7,5 tot 15 mg EMTHEXATE per week. Bijna alle patiënten werden gelijktijdig behandeld met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen en sommigen ook met lage doses corticosteroiden.

% van behandelde patiënten	Bijwerkingen
> 10 %	Significante stijging van de leverenzymen (15%), misselijkheid, braken
3 – 10 %	Stomatitis, hoofdpijn, daling van de bloedplaatjes tot < 100.000/ mm ³
1 – 3 %	Alopecia, duizeligheid, diarree, rash/pruritus/dermatitis, pancytopenie, daling van de witte bloedcellen tot < 3.000/mm ³
< 1 %	Anorexie, infecties, pijn in de borst, hoesten, epistaxis, tinnitus, vaginale zweren

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lymfoom/Lymfoproliferatieve aandoeningen

Er zijn meldingen geweest van individuele gevallen van lymfoom en andere lymfoproliferatieve aandoeningen die in een aantal gevallen afnamen zodra de behandeling met methotrexaat werd gestaakt.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen:

Overdoseringen met methotrexaat doen zich doorgaans voor bij intrathecale toediening, hoewel ook overdoseringen langs intraveneuze of intramusculaire weg werden gemeld.

De symptomen van overdosering langs intrathecale weg zijn doorgaans gebonden aan het centraal zenuwstelsel en omvatten hoofdpijn, misselijkheid en braken, epileptische aanvallen of convulsies, en een acute toxische encefalopathie. In bepaalde gevallen werd geen enkel symptoom gemeld. Overlijden na intrathecale overdosering werd gemeld. In dergelijke gevallen werd ook melding gemaakt van een hernia van het cerebellum gepaard gaande met een stijging van de intracraniale druk en een acute toxische encefalopathie.

Aanbevolen behandeling:

Calciumfolinaat is aangewezen om de toxiciteit van methotrexaat te verlagen en om de effecten van een ongewilde overdosering tegen te gaan.

De toediening van calciumfolinaat dient zo snel mogelijk te beginnen. Naarmate de tijd tussen de toediening van EMTHEXATE en het begin van de behandeling met calciumfolinaat groter wordt, daalt de werkzaamheid van calciumfolinaat om de toxiciteit tegen te gaan. De monitoring van de serumconcentratie van methotrexaat is essentieel om de optimale dosis en duur van de behandeling met calciumfolinaat te bepalen.

Bij massieve overdosering kunnen hydratatie en alkalisering van de urine nodig zijn om het neerslaan van methotrexaat en/of van zijn metabolieten in de niertubuli te vermijden. Noch standaardhemodialyse, noch peritoneale dialyse verbeteren de eliminatie van methotrexaat. Een doeltreffende klaring van methotrexaat werd evenwel gemeld met een acute intermitterende hemodialyse bij gebruik van een dialyse met hoog debiet.

Bij accidentele overdosering langs intrathecale weg kunnen een intensieve systemische ondersteuning, systemisch calciumfolinaat (intraveneus) in hoge dosis, een alkalische diurese, een snelle drainage van het CSV en een ventriculo-lumbaal infuus noodzakelijk zijn.

Er bestaan gepubliceerde gevallen van behandeling met carboxypeptidase G2 langs intraveneuze of intrathecale weg om de klaring van methotrexaat te versnellen in geval van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen en immunosuppressiva;
ATC code: L01BA01 en L04AX03.

EMTHEXATE bevat als werkzaam bestanddeel *methotrexaat*, een derivaat van foliumzuur, en behoort tot de klasse van de cytotoxische stoffen die men antimetabolieten noemt. Methotrexaat remt het dihydrofolaatreductase, waardoor dihydrofolaten niet meer gereduceerd worden tot tetrahydrofolaten. Deze verbindingen zijn dragers van groepen met slechts één koolstofatoom die worden gebruikt bij de synthese van purinenucleotiden en thymidylaat. Hierdoor interfereert methotrexaat met de DNA-synthese, het DNA-herstel en de cellulaire replicatie.

Actief delende weefsels zoals tumorcellen, beenmerg, foetale cellen, de mucosa van de mond en de ingewanden, spermatogonia, alsook cellen van de urineblaas zijn meestal gevoeliger voor de werking van EMTHEXATE.

Omdat de celdeling in kwaadaardige weefsels belangrijker is dan in de meeste normale weefsels kan EMTHEXATE de kwaadaardige proliferatie remmen zonder irreversibele schade aan de normale weefsels aan te brengen.

EMTHEXATE in hoge doses, gevolgd door calciumfolinaatrescue is een onderdeel van de behandeling van patiënten met bepaalde neoplastische aandoeningen zoals niet-metastaserend osteosaroom, acute leukemie, bronchiaal carcinoom, en epidermoid carcinoom van hoofd en Hals.

Het gebruik van hoge doses tijdens een behandeling met EMTHEXATE is mogelijk door de selectieve redding van normaal weefsel door calciumfolinaat. Hoge doses EMTHEXATE kunnen een eventuele resistentie ten opzichte van het middel overkomen. Deze resistentie wordt veroorzaakt door een

verminderd actief transport, een verlaagde affiniteit van dihydrofolaatreductase voor methotrexaat, een verhoogde concentratie van dihydrofolaatreductase door genamplificatie, of door een verminderde polyglutaminering van methotrexaat. Het werkingsmechanisme is niet geheel opgehelderd.

Bij psoriasis is de delingssnelheid van de epitheelcellen van de huid sterk verhoogd ten opzichte van de normale huid. Het gebruik van EMTHEXATE in de behandeling van psoriasis is gebaseerd op dit verschil in delingssnelheid.

Bij reumatoïde artritis is het werkingsmechanisme nog niet volledig bekend, maar er zijn aanwijzingen dat methotrexaat invloed uitoefent op het immuunsysteem.

Bij patiënten met reumatoïde artritis kan het effect van EMTHEXATE op de zwelling en de pijn na 3 tot 6 weken gezien worden.

Hoewel EMTHEXATE de ontstekingsymptomen (pijn, oedeem, stijfheid) duidelijk verbetert, is er geen bewijs dat het middel een remissie van de reumatoïde artritis tot stand brengt. Er is ook geen bewijs dat EMTHEXATE een gunstige werking heeft op de aantasting van de beenderen en op de andere radiologische veranderingen die tot een verminderd gebruik van het gewricht, een functionele invaliditeit en misvormingen zouden kunnen leiden.

Gegevens uit langdurige onderzoeken tonen aan dat de oorspronkelijke klinische verbetering bij continue therapie minstens 2 jaar aanhoudt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Methotrexaat wordt gewoonlijk volledig geresorbeerd na parenterale toediening. Na intramusculaire injectie wordt de serumpiek na 30 tot 60 minuten bereikt.

Distributie

Na I.V.-toediening is het initiële distributievolume ongeveer 0,18 l/kg (18 % van het lichaamsgewicht) en bij evenwicht ongeveer 0,4 tot 0,8 l/kg (40 - 80 % van het lichaamsgewicht). Methotrexaat concurreert met gereduceerde folaten voor de carrier van het actieve transport door de celmembranen. Bij serumconcentraties hoger dan 100µM wordt passieve diffusie de belangrijkste weg waarlangs de werkzame intercellulaire concentraties bereikt worden. In het serum is methotrexaat voor ongeveer 50 % aan eiwitten gebonden. *In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat methotrexaat uit zijn binding met serumalbumine verdrongen kan worden door verschillende stoffen waaronder sulfonamiden, salicylaten, tetracyclinen, chlooramfenicol en fenytoïne. Na parenterale toediening passeert methotrexaat de bloed-hersenbarrière niet in therapeutische hoeveelheden. Hoge concentraties in het cerebrospinaal vocht kunnen bereikt worden door intrathecale toediening.

Biotransformatie

Methotrexaat wordt ter hoogte van de lever en in de cellen gemetaboliseerd tot gepolyglutamineerde vormen, die opnieuw in methotrexaat omgezet kunnen worden door hydrolasen. Deze polyglutamaten werken als inhibitoren van dihydrofolaatreductase en thymidylaatsynthetase. Kleine hoeveelheden methotrexaatpolyglutamaten kunnen gedurende langere perioden in het weefsel achterblijven. De retentie en de verlengde werking van deze actieve metabolieten variëren afhankelijk van de verschillende cellen, weefsels en tumoren. Bij normale doses wordt een kleine hoeveelheid gemetaboliseerd tot 7-hydroxymethotrexaat. Er kan sprake zijn van aanzienlijke stapeling van deze metaboliet bij behandeling met hoge doses. De wateroplosbaarheid van 7-hydroxymethotrexaat is 3 tot 5 keer lager dan die van de oorspronkelijk molecule. De halfwaardetijd van methotrexaat bedraagt ongeveer 3 tot 10 uur bij patiënten onder behandeling voor psoriasis of reumatoïde artritis en bij

antineoplastische behandelingen met lage dosis (minder dan 30 mg/m²). Bij patiënten die methotrexaat in hoge dosis krijgen, varieert de halfwaardetijd tussen 8 en 15 uur.

Eliminatie

De renale uitscheiding is de voornaamste eliminatieweg en is afhankelijk van de dosis en de toedieningsweg. Bij I.V.-toediening wordt 80 tot 90 % van de toegediende dosis binnen 24 uur onveranderd in de urine uitgescheiden. 10 % of minder van de toegediende dosis wordt uitgescheiden via de gal. Enterohepatische recirculatie van methotrexaat is mogelijk.

De renale uitscheiding gebeurt door glomerulaire filtratie en actieve tubulaire excretie. Niet lineaire eliminatie als gevolg van een verzadiging van de renale tubulaire reabsorptie werd waargenomen bij psoriatische patiënten bij doses tussen 7,5 en 30 mg. Een verlaagde nierfunctie, alsook een gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die eveneens tubulaire secretie ondergaan (zoals zwakke organische zuren) kunnen de serumconcentratie van methotrexaat aanzienlijk verhogen.

Er bestaat een zeer goede correlatie tussen de methotrexaatklaring en de klaring van endogene creatinine. De klaring van methotrexaat varieert sterk en is normaal verlaagd bij toediening van hoge doses. Aangetoond is dat een vertraagde klaring één van de belangrijkste factoren is die verantwoordelijk is voor de toxiciteit van methotrexaat. De toxiciteit van methotrexaat in normaal weefsel zou eerder afhankelijk zijn van de duur van blootstelling dan van de bereikte piekconcentratie. Indien de patiënt een vertraagde eliminatie heeft vanwege een gecompromitteerde nierfunctie, een effusie in een derde compartiment, of een andere oorzaak, dan kan de serumconcentratie van methotrexaat gedurende langere tijd verhoogd blijven. De kans op toxiciteit bij toediening van hoge doses of bij vertraagde eliminatie wordt verkleind door de toediening van calciumfolinaat tijdens de laatste fase van de eliminatie van methotrexaat uit het plasma. Farmacokinetische monitoring van de serumconcentraties van methotrexaat kan nuttig zijn om patiënten met een verhoogd risico op methotrexaattoxiciteit op te sporen en kan helpen bij de aanpassing van de calciumfolinaatdosis. Richtlijnen om de serumspiegels van methotrexaat te volgen en om de calciumfolinaatdosis aan te passen om het gevaar op methotrexaattoxiciteit te verlagen, staan beschreven in rubriek 4.2.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Methotrexaat werd in een aantal studies op dieren geëvalueerd met betrekking tot het carcinogeen potentieel van het middel, zonder afdoende resultaten. Hoewel er aanwijzingen zijn dat methotrexaat chromosomale afwijkingen veroorzaakt in dierlijke somatische cellen en menselijke beenmergcellen, is de klinische betekenis niet duidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

EMTHEXATE voor injectie is verenigbaar met de volgende oplossingen: glucose in Ringer lactaatoplossing, glucose in Ringer oplossing, glucose in natriumchlorideoplossing, glucose in water,

Ringer lactaatoplossing (Hartmann-oplossing), natriumchloride.

EMTHEXATE is niet verenigbaar met cytarabine, fluorouracil en prednisolon-natriumfosfaat; zijn onverenigbaarheid met fluorouracil werd evenwel in twijfel getrokken. Een mengsel van natriummethotrexaat met cytarabine en hydrocortisone-natriumsuccinaat in verschillende infuusoplossingen bleek visueel verenigbaar gedurende ten minste 8 uur op 25°C, hoewel een neerslag was ontstaan na een bewaring van enkele dagen.

6.3 Houdbaarheid

- EMTHEXATE 2,5 mg/ml, 5 mg: 24 maanden
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 50 mg: 24 maanden
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 500 mg: 24 maanden
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 1000 mg: 24 maanden
- EMTHEXATE 100 mg/ml, 5000 mg: 30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopend

Bewaren beneden 25°C, ter bescherming tegen licht.

Verdunde oplossingen

Chemische en fysische 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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Personen die in contact komen met kankergeneesmiddelen of die werken in gebieden waar deze producten gebruikt worden, kunnen via de lucht of door rechtstreeks contact met besmette voorwerpen daaraan worden blootgesteld. Mogelijke effecten op de gezondheid kunnen verminderd worden door het naleven van de procedures van de instelling, van de gepubliceerde richtlijnen en plaatselijke regelgeving

voor de bereiding, de toediening, het transport en het verwijderen van gevaarlijke geneesmiddelen. Er bestaan verschillende richtlijnen in dat verband, er is echter geen eensgezindheid of alle aangeraden procedures in deze richtlijnen noodzakelijk of toepasselijk zijn.

Zwangere vrouwen dienen het hanteren van dit product te vermijden.

EMTHEXATE oplossing voor injectie is een gebruiksklare oplossing. Deze oplossing kan verdund worden met een steriele oplossing met 0,9% NaCl of 5% glucose.

Voor intrathecale toediening moet de oplossing verdund worden met een fysiologische zoutoplossing (0,9% NaCl) zonder conserveermiddelen, om een concentratie van 1 mg/ml te verkrijgen.

Oplossingen bereid met oplosmiddelen die bewaarmiddelen bevatten mogen niet gebruikt worden voor intrathecale toediening of hoog gedoseerde behandelingen.

Hoge doses (meer dan 100 mg) kunnen gedurende een langere periode via een infuus toegediend worden. Deze periode mag evenwel niet langer dan 24 uur zijn.

Opmerking

Aangezien EMTHEXATE alleen onder streng medisch toezicht gebruikt mag worden, verdient het aanbeveling per keer niet meer dan de benodigde hoeveelheid voor een behandeling van 7 dagen af te leveren.

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

TEVA PHARMA BELGIUM N.V.
Laarstraat 16
2610 Wilrijk

8. 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

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning:

- EMTHEXATE 2,5 mg/ml, 5 mg: 26/01/1993
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 50 mg: 21/01/1986
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 500 mg: 21/01/1986
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 1000 mg: 21/01/1986
- EMTHEXATE 100 mg/ml, 5000 mg: 21/01/1986

B. Datum van laatste verlenging: 13/07/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2024.