SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoject 7,5 mg=0,15 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
Metoject 10 mg=0,2 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
Metoject 12,5 mg=0,25 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
Metoject 15 mg=0,3 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
Metoject 17,5 mg=0,35 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
Metoject 20 mg=0,4 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
Metoject 22,5 mg=0,45 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
Metoject 25 mg=0,5 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
Metoject 27,5 mg=0,55 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
Metoject 30 mg=0,6 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 50 mg methotrexaat (als dinatriummethotrexaat).

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit.
Transparante, geelbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Metoject is geïndiceerd voor het behandelen van

- actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten,
- polyartritische vormen van ernstige, actieve juveniele idiopathische artritis (JIA), wanneer de respons op niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) onvoldoende is gebleken,
- ernstige recalcitrante invaliderende psoriasis, die niet adequaat reageert op andere vormen van behandeling zoals fototherapie, PUVA en retinoïden, en ernstige artritis psoriatica bij volwassen patiënten,

- lichte tot matige vorm van de ziekte van Crohn, ofwel alleen of in combinatie met corticosteroïden bij volwassen patiënten die refractair zijn voor thiopurines of deze niet kunnen verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Belangrijke informatie over de dosering van Metoject (methotrexaat)
Metoject (methotrexaat) mag bij de behandeling van reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis, psoriasis, artritis psoriatica en ziekte van Crohn **slechts 1 keer per week worden gebruikt.** Fouten in de dosering van Metoject (methotrexaat) kunnen ernstige bijwerkingen tot gevolg hebben die dodelijk kunnen zijn. Lees deze rubriek van de Samenvatting van de productkenmerken heel zorgvuldig door.

Methotrexaat mag alleen worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met een behandeling met methotrexaat en die volledig op de hoogte zijn van de risico's van een dergelijke behandeling. De toediening dient in de regel te gebeuren door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Als de klinische toestand dit toelaat, kan de behandelende arts in bepaalde gevallen de subcutane toediening laten uitvoeren door de patiënt zelf. Patiënten moeten de juiste injectietechniek aangeleerd krijgen en deze geoefend hebben om methotrexaat zelf toe te dienen. De eerste injectie met Metoject moet worden uitgevoerd onder medisch toezicht. Metoject wordt **eenmaal per week** subcutaan geïnjecteerd.
De patiënt dient expliciet te worden geïnformeerd over het feit dat het geneesmiddel **eenmaal per week** wordt toegediend, of het nu alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen wordt gebruikt. Het is raadzaam een vaste geschikte dag van de week te kiezen voor de injectie.
Eliminatie van methotrexaat wordt gereduceerd bij patiënten met een derde distributieruimte (ascites, pleurale effusies). Voor dergelijke patiënten is extra zorgvuldige controle op toxiciteit nodig, en is dosisreductie of, in sommige gevallen, stoppen met het toedienen van methotrexaat nodig (zie rubriek 5.2 en 4.4).

Dosering bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis
De aanbevolen aanvangsdosis is **eenmaal per week** 7,5 mg methotrexaat, subcutaan toegediend. Afhankelijk van de individuele activiteit van de ziekte en van de verdraagbaarheid door de patiënt, kan de aanvangsdosis geleidelijk worden verhoogd met 2,5 mg per week. Een wekelijkse dosis van 25 mg dient over het algemeen niet te worden overschreden. Doses van meer dan 20 mg/week worden echter in verband gebracht met significante toename in toxiciteit, met name beenmergsuppressie. Respons op behandeling is te verwachten na ongeveer 4-8 weken. Na het bereiken van het therapeutisch gewenste resultaat dient de dosis geleidelijk te worden gereduceerd tot de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.

Dosering bij kinderen en adolescenten onder de 16 jaar met polyartritische vormen van juveniele idiopathische artritis
De aanbevolen dosis is 10-15 mg/m² lichaamsoppervlaktegebied (BSA) **eens per week**, toegediend via subcutane injectie. In therapie-refractaire gevallen kan de wekelijkse dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg/m² lichaamsoppervlaktegebied/**eens per week**. Wanneer de dosis wordt verhoogd is echter een verhoogde monitoringfrequentie geïndiceerd.
Patiënten met JIA dienen daarom altijd te worden verwezen naar een reumatoloog die is gespecialiseerd in het behandelen van kinderen/adolescenten.

Gebruik bij kinderen < 3 jaar oud wordt afgeraden daar er niet voldoende gegevens zijn over de werkzaamheid en veiligheid voor deze populatie (zie rubriek 4.4).

Dosering bij patiënten met psoriasis vulgaris en artritis psoriatica
Het is raadzaam één week vóór de behandeling een testdosis van 5-10 mg parenteraal toe te dienen om te controleren op idiosyncratische bijwerkingen. De aanbevolen aanvangsdosis is **eenmaal per week** 7,5 mg methotrexaat, subcutaan toegediend. De dosis dient geleidelijk verhoogd te worden maar mag over het algemeen een wekelijkse dosis van 25 mg methotrexaat niet overschrijden. Doses van meer dan 20 mg per week kunnen echter in verband worden gebracht met significante toename in toxiciteit,

met name beenmergsuppressie**.** Respons op behandeling is over het algemeen te verwachten na ongeveer 2-6 weken. Na het bereiken van het therapeutisch gewenste resultaat dient de dosis geleidelijk te worden gereduceerd tot de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.

Dosering bij patiënten met de ziekte van Crohn

- Inductiebehandeling:
  25 mg/week subcutaan toegediend.
  Een respons op de behandeling kan na ongeveer 8 tot 12 weken worden verwacht.
- Onderhoudsbehandeling:
  15 mg/week subcutaan toegediend.

Er is niet voldoende ervaring bij pediatrische patiënten om Metoject aan te bevelen voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij deze patiënten.

Maximale wekelijkse dosis

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

Patiënten met nierfunctiestoornis

Bij patiënten met gestoorde nierfunctie dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Metoject. De dosis dient als volgt te worden aangepast:

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

Zie rubriek 4.3.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Men dient uitermate voorzichtig te zijn bij het toedienen van methotrexaat, als het al wordt toegediend, aan patiënten met significante huidige of vroegere leverziekte, met name als die is veroorzaakt door alcohol. Indien bilirubine > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) is, is methotrexaat gecontra-indiceerd.

Voor de volledige lijst van contra-indicaties, zie rubriek 4.3.

Gebruik bij oudere patiënten

Bij oudere patiënten dient men in verband met verminderde lever- en nierfunctie, evenals lagere folaatreserves die zich voordoen naarmate men ouder wordt, dosisreductie te overwegen.

Gebruik bij patiënten met een derde distributieruimte (pleurale effusies, ascites)

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

Wijze van toediening

Het geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.
Metoject wordt via de subcutane weg toegediend. Zie rubriek 6.6 voor instructies voor subcutaan gebruik.

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

N.B.:
In verband met de variabele biologische beschikbaarheid van methotrexaat na orale toediening kan bij switchen van de orale toepassing naar parenterale toediening een dosisreductie noodzakelijk zijn.

Men kan foliumzuursuppletie overwegen conform de huidige richtlijnen voor behandeling.

4.3 Contra-indicaties

Metoject is gecontra-indiceerd in geval van

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten duidelijk worden geïnformeerd dat de therapie **eens per week** moet worden toegepast, niet elke dag.
Patiënten die therapie ondergaan dienen te worden onderworpen aan passende supervisie zodat tekenen van mogelijke toxische effecten of bijwerkingen met een minimale vertraging kunnen worden gedetecteerd en geëvalueerd. Daarom dient methotrexaat alleen te worden toegediend door of onder toezicht van artsen die op de hoogte zijn van en ervaring hebben met het gebruik van therapie met antimetabolieten. In verband met de mogelijkheid van ernstige of zelfs fatale toxische reacties dient de patiënt door de arts volledig geïnformeerd te worden over de risico's die de behandeling inhoudt en over de aanbevolen veiligheidsmaatregelen.

<u>Aanbevolen onderzoeken en veiligheidsmaatregelen</u>

Alvorens te beginnen met de behandeling met methotrexaat of deze opnieuw in te stellen na een rustperiode
Volledige bloedtelling met differentiële bloedtelling en bloedplaatjes, leverenzymen, bilirubine, serumalbumine, röntgenopname van de borst en nierfunctietests. Indien klinisch geïndiceerd, tuberculose en hepatitis uitsluiten.

Tijdens de behandeling
De onderstaande onderzoeken moeten gedurende de eerste twee weken wekelijks worden uitgevoerd, vervolgens elke twee weken gedurende een maand; daarna, afhankelijk van het leukocytenaantal en de stabiliteit van de patiënt ten minste elke maand gedurende zes maanden en ten minste elke drie maanden nadien.
Als de dosis wordt verhoogd moet ook een hogere controlefrequentie worden overwogen. Met name oudere patiënten moeten met korte tussenpozen worden onderzocht op vroege verschijnselen van toxiciteit.

1. Onderzoek van de mond en keel op mucosale veranderingen

2. Volledige bloedtelling met differentiële bloedtelling en bloedplaatjes. Hemopoëtische suppressie veroorzaakt door methotrexaat kan abrupt optreden en met schijnbaar veilige doseringen. Elke sterke val in witte-cel- of bloedplaatjestellingen indiceert onmiddellijk staken van het geneesmiddel en passende ondersteunende therapie. Men dient patiënten te adviseren alle objectieve en subjectieve symptomen die wijzen op infectie te melden. Patiënten die

gelijktijdige toediening van hemotoxische geneesmiddelen (bijv. leflunomide) nemen dienen nauwlettend gemonitord te worden met bloedtelling en bloedplaatjes.

3. Leverfunctietesten: De behandeling mag niet worden opgestart of moet worden gestopt wanneer zich persistente of significante afwijkingen in leverfunctietesten, in andere niet-invasieve onderzoeken met betrekking tot leverfibrose of in leverbiopsieën vertonen.

   Tijdelijke verhogingen in transaminasen tot twee of drie keer de bovenlimiet van normaal zijn gerapporteerd bij patiënten met een frequentie van 13 – 20 %. Persistente verhoging van leverenzymen en/of daling in serumalbumine kunnen indicatief zijn voor ernstige hepatotoxiciteit. In het geval van een persistente verhoging in leverenzymen, dient te worden overwogen de dosis te verlagen of de therapie stop te zetten.

   Histologische veranderingen, fibrose en, in zeldzamere gevallen, levercirrose worden mogelijk niet voorafgegaan door afwijkingen van leverfunctietesten. Er zijn gevallen van cirrose waarbij de transaminasen normaal zijn. Daarom moet worden overwogen om, naast leverfunctietesten, niet-invasieve diagnostische methoden te gebruiken om de toestand van de lever te controleren. Een leverbiopsie moet per geval worden overwogen, rekening houdend met de comorbiditeiten en medische voorgeschiedenis van de patiënt en de risico's die verband houden met de biopsie. Risicofactoren voor hepatotoxiciteit zijn vroegere excessieve alcoholconsumptie, persistente verhoging van leverenzymen, voorgeschiedenis van leverziekte, familieanamnese met erfelijke leverziekte, diabetes mellitus, obesitas, eerder contact met hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën en langdurige behandeling met methotrexaat.

   Er mogen geen bijkomende hepatotoxische geneesmiddelen worden toegediend tijdens de behandeling met methotrexaat *tenzij duidelijk noodzakelijk*. Alcoholgebruik dient vermeden te worden (zie rubriek 4.3 en 4.5). Men dient leverenzymen nauwlettender te controleren bij patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen nemen.

   Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus aangezien tijdens behandeling met methotrexaat in geïsoleerde gevallen levercirrose is ontstaan zonder enige verhoging in transaminasen.

4. De nierfunctie dient gecontroleerd te worden door middel van nierfunctietests en urine-analyse (zie rubrieken 4.2 en 4.3).
   Daar methotrexaat voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, zijn bij nierfunctiestoornis verhoogde serumconcentraties te verwachten, hetgeen kan resulteren in ernstige bijwerkingen. Waar de nierfunctie kan worden aangetast (bijv. bij ouderen), dient vaker gecontroleerd te worden. Dit geldt vooral wanneer geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend daar dit van invloed is op de eliminatie van methotrexaat en nierbeschadiging veroorzaakt (bijv. niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) of die mogelijk kunnen leiden tot aantasting van de bloedvorming. Dehydratie kan eveneens de toxiciteit van methotrexaat intensiveren.

5. Beoordeling van het ademhalingsstelsel: Alertheid op symptomen van longfunctiestoornis en, indien nodig, longfunctietest. Voor longaffectie is een snelle diagnose en stoppen met methotrexaat noodzakelijk. Longsymptomen (met name een droge, niet-productieve hoest) of een niet-specifieke pneumonitis die optreedt tijdens de behandeling met methotrexaat kunnen indicatief zijn voor een mogelijk gevaarlijke laesie en vereist onderbreking van de behandeling en zorgvuldig onderzoek. Er kan acute of chronische interstitiële pneumonitis, vaak gepaard met bloedeosinofilie, optreden en er zijn gevallen van overlijden gerapporteerd. Hoewel klinisch variabel vertoont de typische patiënt met methotrexaat-geïnduceerde longziekte koorts, hoesten, dyspneu, hypoxemie en een infiltraat op röntgenfoto's van de borst en dient infectie te worden uitgesloten. Door methotrexaat geïnduceerde longaandoeningen zijn niet altijd volledig reversibel gebleken. Deze laesie kan bij alle doseringen optreden.
   Daarnaast is pulmonale alveolaire hemorragie gemeld bij gebruik van methotrexaat voor reumatologische en daarmee samenhangende indicaties. Dit voorval kan ook gepaard gaan met

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

6. Methotrexaat kan, als gevolg van zijn effect op het immuunsysteem, de respons op vaccinatieresultaten aantasten en het resultaat van immunologische tests beïnvloeden. Om redenen van eventuele activering is bijzonderdere voorzichtigheid ook noodzakelijk bij aanwezigheid van inactieve, chronische infecties (bijv. herpes zoster, tuberculose, hepatitis B of C). Vaccinatie met behulp van levende vaccins mag niet worden uitgevoerd bij behandeling met methotrexaat.

Maligne lymfomen kunnen zich voordoen bij patiënten die methotrexaat in een lage dosis ontvangen, in welk geval de behandeling moet worden gestopt. Wanneer de lymfoom geen tekenen van spontane regressie vertoont is het noodzakelijk te starten met cytotoxische therapie.

Van gelijktijdige toediening van folaatantagonisten zoals trimethoprim/sulfamethoxazol is gerapporteerd dat het in zeldzame gevallen een acute megaloblastische pancytopenie veroorzaakt.

Huidtoxiciteit
Bij behandeling met methotrexaat zijn gevallen van epidermale necrose gemeld, meestal gepaard gaande met leukopenie, trombocytopenie en slijmvlieslaesies (zie rubriek 4.8). Deze huidreactie kan klinisch lijken op het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN). Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige cutane bijwerkingen en dienen onmiddellijk medisch advies in te winnen bij hun arts wanneer zij tekenen of symptomen waarnemen die daar indicatief voor zijn. Indien tekenen en symptomen optreden die op deze reacties duiden, dient methotrexaat onmiddellijk te worden gestaakt en dient een passende behandeling te worden gestart. Voor epidermale necrose is behandeling met folinezuur beschreven. Methotrexaat mag niet opnieuw worden toegediend tenzij SJS en TEN zijn uitgesloten.

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

Door straling geïnduceerde dermatitis en zonnebrand kunnen terugkomen onder methotrexaattherapie (recall-reactie). Psoriatische laesies kunnen verergeren tijdens UV-straling en gelijktijdige toediening van methotrexaat.

Eliminatie van methotrexaat wordt gereduceerd bij patiënten met een derde distributieruimte (ascites, pleurale effusies). Voor dergelijke patiënten is extra zorgvuldige controle op toxiciteit nodig, en is dosisreductie of, in sommige gevallen, stoppen met het toedienen van methotrexaat nodig. Pleurale effusies en ascites dienen voorafgaand aan het starten met de behandeling met methotrexaat gedraineerd te worden (zie rubriek 5.2).

Diarree en ulceratieve stomatitis kunnen toxische effecten zijn en hiervoor moet de therapie worden onderbroken, anders kan zich hemorragische enteritis en overlijden als gevolg van intestinale perforatie voordoen.

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

Voor de behandeling van psoriasis dient methotrexaat te worden beperkt tot ernstig recalcitrante, invaliderende psoriasis die niet adequaat reageert op andere vormen van therapie, maar alleen wanneer de diagnose is gesteld door middel van biopsie en/of na dermatologisch consult.

Encefalopathie / leuko-encefalopathie is gemeld bij oncologiepatiënten die werden behandeld met methotrexaat en kan niet worden uitgesloten voor behandeling met methotrexaat bij niet-oncologische indicaties.

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.

Vruchtbaarheid en voortplanting

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

Teratogeniciteit – Risico voor de voortplanting
Methotrexaat veroorzaakt bij de mens embryotoxiciteit, spontane abortus en foetale defecten. Om die reden moeten de mogelijke risico's van effecten op de voortplanting, miskraam en aangeboren afwijkingen worden besproken met vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6). Voordat Metoject wordt gebruikt, moet worden bevestigd dat de patiënt niet zwanger is. Als vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden behandeld, moeten zij tijdens de behandeling en gedurende ten minste zes maanden daarna effectieve anticonceptie gebruiken.
Voor anticonceptieadvies voor mannen zie rubriek 4.6.

Natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het. in wezen “natriumvrij” is.

Pediatrische patiënten
Gebruik bij kinderen < 3 jaar oud wordt niet aanbevolen daar er niet voldoende gegevens zijn over de werkzaamheid en veiligheid voor deze populatie (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Alcohol, hepatotoxische geneesmiddelen, hemotoxische geneesmiddelen
De waarschijnlijkheid dat methotrexaat een hepatotoxisch effect vertoont wordt verhoogd door regelmatige alcoholconsumptie en wanneer andere hepatotoxische geneesmiddelen tegelijkertijd worden genomen (zie rubriek 4.4). Patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen nemen (bijv. leflunomide) dienen met speciale zorg te worden gecontroleerd. Men dient met hetzelfde rekening te houden bij de gelijktijdige toediening van hemotoxische geneesmiddelen (bijv. leflunomide, azathioprine, retinoïden, sulfasalazine). De incidentie van pancytopenie en hepatotoxiciteit kan worden verhoogd wanneer leflunomide wordt gecombineerd met methotrexaat.

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

Orale antibiotica
Orale antibiotica zoals tetracyclines, chlooramfenicol en niet-absorbeerbare breedspectrumantibiotica kunnen de enterohepatische circulatie verstoren door het remmen van de intestinale flora of suppressie van het bacteriële metabolisme.

Antibiotica
Antibiotica, zoals penicillines, glycopeptiden, sulfonamiden, ciprofloxacine en cefalotine kunnen, in individuele gevallen, de nierklaring van methotrexaat verminderen, zodat zich verhoogde serumconcentraties van methotrexaat met simultane hematologische en gastro-intestinale toxiciteit kunnen voordoen.

Geneesmiddelen met hoge plasmaproteïnebinding
Methotrexaat wordt gebonden aan plasmaproteïnen en kan worden verdrongen door andere proteïnegebonden geneesmiddelen zoals salicylaten, hypoglycaemica, diuretica, sulfonamiden, difenylhydantoïnen, tetracyclines, chlooramfenicol en p-aminobenzoëzuur en de zure anti-inflammatoire middelen, die bij gelijktijdig gebruik kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit.

Probenecide, zwakke organische zuren, pyrazolen en niet-steroïde anti-inflammatoire middelen
Probenecide, zwakke organische zuren zoals lusdiuretica en pyrazolen (fenylbutazon) kunnen de eliminatie van methotrexaat reduceren en van hogere serumconcentraties kan worden aangenomen dat zij hogere hematologische toxiciteit induceren. Er bestaat ook een mogelijkheid van verhoogde toxiciteit wanneer lage methotrexaatdoses en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen of salicylaten worden gecombineerd.

Geneesmiddelen met bijwerkingen op het beenmerg
In het geval van medicatie met geneesmiddelen, die bijwerkingen kunnen hebben op het beenmerg (bijv. sulfonamiden, trimethoprim-sulfamethoxazol, chlooramfenicol, pyrimethamine); dient aandacht te worden besteed aan de mogelijkheid van geprononceerde verslechtering van de vorming van bloed. Gelijktijdige toediening van metamizol en methotrexaat kan de hemotoxische effecten van methotrexaat verergeren, vooral bij ouderen. Daarom moet gelijktijdige toediening worden vermeden.

Geneesmiddelen die folaatdeficiëntie veroorzaken
De gelijktijdige toediening van producten die folaatdeficiëntie (bijv. sulfonamiden, trimethoprim-sulfamethoxazol) veroorzaken kan leiden tot verhoogde methotrexaattoxiciteit. Daarom is bijzondere zorg raadzaam in aanwezigheid van bestaande foliumzuurdeficiëntie.

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

Andere antirheumatica
Een toename van toxische effecten van methotrexaat is, over het algemeen, niet te verwachten wanneer Metoject gelijktijdig met andere antirheumatica (bijv. goudverbindingen, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine) wordt toegediend.

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

Sulfasalazine
Hoewel de combinatie van methotrexaat en sulfasalazine een verhoging van de werkzaamheid van methotrexaat kan veroorzaken en als gevolg daarvan meer bijwerkingen door de remming van foliumzuursynthese door middel van sulfasalazine, zijn dergelijke bijwerkingen in de loop van verschillende onderzoeken alleen in zeldzame individuele gevallen opgemerkt.

Mercaptopurine
Methotrexaat verhoogt de plasmaspiegels van mercaptopurine. Voor de combinatie van methotrexaat en mercaptopurine kan daarom een dosisaanpassing noodzakelijk zijn.

Protonpompremmers
Een gelijktijdige toediening van protonpompremmers zoals omeprazol of pantoprazol kan leiden tot interacties: Gelijktijdige toediening van methotrexaat en omeprazol heeft geleid tot vertraagde niereliminatie van methotrexaat. Er werd één geval gerapporteerd van in combinatie met pantoprazol geremde niereliminatie van de metaboliet 7-hydroxymethotrexaat met myalgie en rillingen.

Theofylline
Methotrexaat kan de klaring van theofylline verlagen; theofyllinespiegels dienen te worden gecontroleerd tijdens gelijktijdig gebruik met methotrexaat.

Cafeïne of theofylline bevattende dranken
Excessieve consumptie van cafeïne of theofylline bevattende dranken (koffie, cafeïnebevattende softdrinks, zwarte thee) dient vermeden te worden tijdens behandeling met methotrexaat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Anticonceptie bij mannen
Het is niet bekend of methotrexaat aanwezig is in sperma. Methotrexaat is genotoxisch gebleken in dieronderzoek. Het risico op genotoxische effecten op spermacellen kan daarom niet volledig worden uitgesloten. Beperkt klinisch bewijs wijst niet op een verhoogd risico op misvormingen of een miskraam na paternale blootstelling aan lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week). Voor hogere doses zijn er onvoldoende gegevens om de risico's op misvormingen of een miskraam na paternale blootstelling te kunnen schatten.
Als voorzorgsmaatregel wordt seksueel actieve mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners aanbevolen betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 3 maanden na de stopzetting van methotrexaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende ten minste 3 maanden na de stopzetting van methotrexaat.

Zwangerschap
Methotrexaat wordt gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap in niet-oncologische indicaties (zie rubriek 4.3). Als tijdens de behandeling met methotrexaat en tot zes maanden daarna een zwangerschap optreedt, moet medisch advies worden gegeven over het met de behandeling verband houdende risico op schadelijke effecten voor het kind en moeten echoscopische onderzoeken worden uitgevoerd om de normale ontwikkeling van de foetus te bevestigen.
In dieronderzoek bleek methotrexaat reproductietoxiciteit te veroorzaken, vooral tijdens het eerste trimester (zie rubriek 5.3). Aangetoond is dat methotrexaat bij de mens teratogeen is; er is gemeld dat methotrexaat foetale sterfte, miskramen en/of aangeboren afwijkingen (bijv. craniofaciaal, cardiovasculair, van het centrale zenuwstelsel en van de ledematen) veroorzaakt.

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

- Spontane abortussen zijn gemeld bij 42,5% van de zwangere vrouwen die werden blootgesteld aan behandeling met lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week), tegenover een gerapporteerd percentage van 22,5% bij op ziekte gematchte patiënten die werden behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.
- Ernstige aangeboren afwijkingen traden op bij 6,6% van de levendgeborenen bij vrouwen die werden blootgesteld aan behandeling met lage doses methotrexaat (minder dan 30 mg/week) tijdens de zwangerschap, tegenover ongeveer 4% van de levendgeborenen bij op ziekte gematchte patiënten die werden behandeld met andere geneesmiddelen dan methotrexaat.

Over blootstelling aan methotrexaat tijdens de zwangerschap in hogere doses dan 30 mg/week zijn onvoldoende gegevens beschikbaar, maar naar verwachting zal er sprake zijn van hogere percentages van spontane abortussen en aangeboren afwijkingen.
Wanneer de behandeling met methotrexaat voorafgaand aan de conceptie werd stopgezet, werd melding gemaakt van normale zwangerschappen.

Borstvoeding
Methotrexaat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege het risico op ernstige bijwerkingen bij met moedermelk gevoede zuigelingen is Metoject gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Daarom moet borstvoeding worden gestaakt voorafgaand en tijdens toediening.

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

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

Tijdens de behandeling kunnen zich symptomen van het centrale zenuwstelsel zoals vermoeidheid en duizeligheid voordoen, Metoject heeft een lichte of matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De meest relevante bijwerkingen zijn suppressie van het hemopoëtisch systeem en gastro-intestinale stoornissen.

De volgende aanduidingen worden naar afnemende frequentie gebruikt voor het categoriseren van de bijwerkingen:

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

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

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)
Zeer zelden: Lymfoom (zie 'beschrijving' hieronder).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Vaak: Leukopenie, anemie, trombopenie.
Soms: Pancytopenie.
Zeer zelden: Agranulocytose, ernstige episodes van beenmergdepressie, lymfoproliferatieve aandoeningen (zie 'beschrijving' hieronder).
Niet bekend: Eosinofilie.

Immuunsysteemaandoeningen
Zelden: Allergische reacties, anafylactische shock, hypogammaglobulinemie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Soms: Precipitatie van diabetes mellitus.

Psychische stoornissen
Soms: Depressie, verwardheid.
Zelden: Stemmingswisselingen.

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: Hoofdpijn, vermoeidheid, slaperigheid.
Soms: Duizeligheid.
Zeer zelden: Pijn, spierasthenie of paresthesie/hypesthesie, verandering in smaakzin (metaalsmaak), convulsies, meningisme, acute aseptische meningitis, paralyse.
Niet bekend: Encefalopathie/leuko-encefalopathie.

Oogaandoeningen
Zelden: Gezichtsstoornissen.
Zeer zelden: Verminderd zicht, retinopathie.

Hartaandoeningen
Zelden: Pericarditis, pericardiale effusie, pericardiale tamponade.

Bloedvataandoeningen
Zelden: Hypotensie, trombo-embolische verschijnselen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Vaak: Pneumonie, interstitiële alveolitis/pneumonitis vaak gepaard gaand met eosinofilie. Symptomen die wijzen op mogelijk ernstig longletsel (interstitiële pneumonitis) zijn: droge, niet-productieve hoest, kortademigheid en koorts.
Zelden: Pulmonaire fibrose, *Pneumocystis jirovecii* pneumonie, kortademigheid en astmatische bronchitis, pleurale effusie.
Niet bekend: Epistaxis, pulmonale alveolaire hemorragie.

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: Stomatitis, dyspepsie, misselijkheid, verlies van eetlust, buikpijn.
Vaak: Mondulcera, diarree.
Soms: Gastro-intestinale ulcera en bloeding, enteritis, braken, pancreatitis.
Zelden: Gingivitis.

Zeer zelden: Hematemesis, hematorroe, toxisch megacolon.

Lever- en galaandoeningen (zie rubriek 4.4)
Zeer vaak: Afwijkende leverfunctietests (verhoogde ALAT, ASAT, alkalische fosfatase en bilirubine).
Soms: Cirrose, fibrose en vetdegeneratie van de lever, daling in serumalbumine.
Zelden: Acute hepatitis.
Zeer zelden: Leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: Exantheem, erytheem, pruritus.
Soms: Fotosensitiviteitsreacties, haaruitval, toename van reumatische nodules, huidzweren, herpes zoster, vasculitis, herpetiforme erupties van de huid, urticaria.
Zelden: Verhoogde pigmentatie, acne, petechiën, ecchymose, allergische vasculitis.
Zeer zelden: Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), toegenomen pigmentveranderingen van de nagels, acute paronychia, furunculose, telangiëctasie.
Niet bekend: Huidschilfering/exfoliatieve dermatitis, epidermale necrose.

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

Nier- en urinewegaandoeningen
Soms: Inflammatie en ulceratie van de urineblaas, nierfunctiestoornis, verstoorde mictie.
Zelden: Nierfalen, oligurie, anurie, elektrolytstoornissen.
Niet bekend: Proteïnurie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Soms: Inflammatie en ulceratie van de vagina.
Zeer zelden: Verlies van libido, impotentie, gynaecomastie, oligospermie, menstruatiestoornis, vaginale afscheiding.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zelden: Koorts, wondgenezingsstoornis.
Zeer zelden: Lokale beschadiging (vorming van steriel abces, lipodystrofie) van injectieplek na intramusculaire of subcutane toediening.
Niet bekend: Asthenie, injectieplaatsnecrose, oedeem.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De verschijning en mate van ernst van bijwerkingen is afhankelijk van het doseringsniveau en de toedieningsfrequentie. Daar ernstige bijwerkingen zich zelfs bij lagere doses kunnen voordoen, is het echter onontbeerlijk dat patiënten regelmatig met korte tussenpozen worden gecontroleerd door de arts.

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

Subcutaan aanbrengen van methotrexaat wordt lokaal goed getolereerd. Er werden alleen milde, lokale huidreacties (bijv. branderig gevoel, erytheem, zwelling, verkleuring, pruritus, ernstige jeuk en pijn) opgemerkt, die tijdens de behandeling afnamen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

a) Symptomen van overdosering
Toxiciteit van methotrexaat beïnvloedt voornamelijk het hemopoëtisch systeem.

b) Behandelingsmaatregelen in geval van overdosering
Calciumfolinaat is het specifieke antidotum voor het neutraliseren van de toxische bijwerkingen van methotrexaat.

In gevallen van accidentele overdosering dient binnen één uur intraveneus of intramusculair een dosis calciumfolinaat te worden toegediend die overeenkomt met of hoger is dan de schadelijke dosis methotrexaat en dient de dosering te worden voortgezet tot de serumspiegels van methotrexaat onder de 10^{-7} mol/l zijn.

In gevallen van massieve overdosering, kan hydratie en urine-alkalisatie noodzakelijk zijn om precipitatie van methotrexaat en/of de metabolieten ervan in de renale tubuli te voorkomen. Van hemodialyse noch peritoneale dialyse is aangetoond dat het methotrexaateliminatie verbetert. Effectieve klaring van methotrexaat is gerapporteerd bij acute, intermitterende hemodialyse met behulp van een hoge-fluxdialysator.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige immunosuppressiva, ATC-code: L04AX03
Antirheumaticum voor het behandelen van chronische, inflammatoire reumatische ziekten en polyartritische vormen van juveniele idiopathische artritis. Immunomodulerend en anti-inflammatoir middel voor de behandeling van de ziekte van Crohn.

Werkingsmechanisme

Methotrexaat is een foliumzuurantagonist die behoort tot de klasse cytotoxica, die bekend zijn als antimetabolieten. Het werkt door de competitieve remming van het enzym dihydrofolaatreductase en remt daardoor DNA-synthese. Het is nog niet duidelijk of de werkzaamheid van methotrexaat, bij het behandelen van psoriasis, artritis psoriatica, chronische polyartritis en de ziekte van Crohn, het gevolg is van een anti-inflammatoir of immunosuppressief effect en in welke mate een door methotrexaat geïnduceerde verhoging in extracellulaire adenosineconcentratie op ontstoken plekken bijdraagt aan deze effecten.

Uit internationale, klinische richtlijnen blijkt dat het gebruik van methotrexaat een tweede keuze is voor patiënten met de ziekte van Crohn die immunomodulerende eerstelijnsmiddelen, zoals azathioprine (AZA) of 6-mercaptopurine (6-MP), niet kunnen verdragen of er niet op hebben gereageerd.

De bijwerkingen die zijn waargenomen in de onderzoeken die met cumulatieve doses van methotrexaat zijn uitgevoerd voor de ziekte van Crohn hebben geen ander veiligheidsprofiel van methotrexaat aangetoond, dan het profiel dat al bekend is. Daarom moeten soortgelijke voorzorgsmaatregelen worden genomen bij gebruik van methotrexaat voor de behandeling van de ziekte van Crohn, zoals bij andere reumatische en niet-reumatische indicaties van methotrexaat (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt methotrexaat geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. In gevallen van laaggedoseerde toediening (doseringen tussen 7,5 mg/m^2 en 80 mg/m^2 lichaamsoppervlakte) is de gemiddelde biologische beschikbaarheid ongeveer 70%, maar aanzienlijke inter-individuele en intra-individuele afwijkingen zijn mogelijk (25 – 100%). Maximale serumconcentraties worden na 1 – 2 uur bereikt.

De biologische beschikbaarheid van een subcutane injectie is bijna 100%.

Distributie

Ongeveer 50% van het methotrexaat wordt gebonden aan serumproteïnen. Nadat het is gedistribueerd in lichaamsweefsel, worden hoge concentraties in de vorm van polyglutamaten met name aangetroffen in de lever, nieren en milt, hetgeen gedurende weken of maanden kan worden vastgehouden. Bij toediening in kleine doses passeert methotrexaat in minimale hoeveelheden in de liquor cerebrospinalis. De terminale halfwaardetijd is gemiddeld 6 – 7 uur en vertoont aanzienlijke verschillen (3 – 17 uur). De halfwaardetijd kan tot 4 keer de normale lengte worden verlengd bij patiënten die een derde distributieruimte hebben (pleurale effusie, ascites).

Biotransformatie

Ongeveer 10% van de toegediende methotrexaatdosis wordt intrahepatisch gemetaboliseerd. De hoofdmetaboliet is 7-hydroxymethotrexaat.

Eliminatie

Excretie vindt plaats, voornamelijk in onveranderde vorm, primair renaal via glomerulaire filtratie en actieve secretie in de proximale tubulus.
Ongeveer 5 – 20% methotrexaat en 1 – 5% 7-hydroxymethotrexaat worden biliair geëlimineerd. Er is geprononceerde enterohepatische circulatie.

In het geval van nierfunctiestoornis wordt eliminatie aanzienlijk vertraagd. Verstoorde eliminatie met betrekking tot leverfunctiestoornis is niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dierproeven is aangetoond dat methotrexaat de vruchtbaarheid verstoort, embryo- en foetotoxisch en teratogeen is. Methotrexaat is *in vivo* en *in vitro* mutageen. Daar er geen conventionele carcinogeniciteitsonderzoeken zijn uitgevoerd en gegevens van chronische toxiciteitsonderzoeken bij knaagdieren inconsequent zijn, wordt methotrexaat gezien als **niet klasseerbaar** met betrekking tot de carcinogeniciteit ervan voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide voor pH-aanpassing
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. De voorgevulde injectiespuiten in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aard van de verpakking
Voorgevulde injectiespuiten van kleurloos glas (type I) met een volume van 1 ml met ingebedde injectienaald, verpakt in blisterverpakkingen. Plunjerstoppen van chloorbutylrubber (type I) en polystyreenstangen in de stop om de injectiespuitplunjer te vormen

of

Voorgevulde injectiespuiten van kleurloos glas (type I) met een volume van 1 ml met ingebedde injectienaald, verpakt in blisterverpakkingen. Plunjerstoppen van chloorbutylrubber (type I), polystyreenstangen in de stop om de injectiespuitplunjer te vormen en een veiligheidssysteem om prikaccidenten en hergebruik van de naald te vermijden.

Verpakkingsgrootten
Voorgevulde injectiespuiten met 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml of 0,60 ml oplossing zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 en 24 injectiespuiten met ingebedde s.c.-injectienaald.

en

Voorgevulde injectiespuiten met 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml of 0,60 ml oplossing zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 en 24 injectiespuiten met ingebedde s.c.-injectienaald met veiligheidssysteem.

en

Voorgevulde injectiespuiten met 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml of 0,60 ml oplossing zijn verkrijgbaar in kalenderverpakkingen van 6 en 12 injectiespuiten met ingebedde s.c.-injectienaald.

en

Voorgevulde injectiespuiten met 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml of 0,60 ml oplossing zijn verkrijgbaar in kalenderverpakkingen van 6 en 12 injectiespuiten met ingebedde s.c.-injectienaald met veiligheidssysteem.

Alle verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar met schaalverdelingsmarkeringen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De wijze van hantering en opruiming moet overeenkomen met die van andere cytotoxische preparaten conform lokale voorschriften. Zwanger personeel in de gezondheidszorg dient geen Metoject te hanteren en/of toe te dienen.

Methotrexaat dient niet in contact te komen met de huid of mucosa. Bij contaminatie dient de verontreinigde plek onmiddellijk met veel water te worden gespoeld.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

In sommige regio's kan Metoject in de handel zijn gebracht met een veiligheidssysteem om prikaccidenten en hergebruik van de naald te vermijden.

Instructies voor gebruik van Metoject <u>zonder</u> veiligheidssysteem
De beste plaatsen voor de injectie zijn:
- bovenaan de dijen,
- de buik, behalve rondom de navel.

1. Reinig het gebied van en rondom de gekozen injectieplaats met water en zeep of ontsmettingsmiddel.
2. Trek het plastic beschermkapje er in een rechte beweging af.
3. Vorm een huidplooi door het gebied rondom de injectieplaats voorzichtig bij elkaar te knijpen.
4. Houd de huidplooi vast totdat de spuit van de huid verwijderd is na de injectie.
5. Druk de naald volledig in de huid in een hoek van 90 graden.
6. Druk de plunjer naar beneden en injecteer de vloeistof onder de huid. Verwijder de spuit van de huid in dezelfde hoek van 90 graden.

Instructies voor subcutaan gebruik van Metoject <u>met</u> veiligheidssysteem
De beste plaatsen voor de injectie zijn:
- bovenaan de dijen,
- de buik, behalve rondom de navel.

1. Reinig het gebied van en rondom de gekozen injectieplaats met water en zeep of ontsmettingsmiddel.
2. Trek het plastic beschermkapje er in een rechte beweging af.
3. Vorm een huidplooi door het gebied rondom de injectieplaats voorzichtig bij elkaar te knijpen.
4. Houd de huidplooi vast totdat de spuit van de huid verwijderd is na de injectie.
5. Druk de naald volledig in de huid in een hoek van 90 graden.
6. Druk de plunjer naar beneden en injecteer de vloeistof onder de huid. Verwijder de spuit van de huid in dezelfde hoek van 90 graden.
7. Een beschermhuls zal automatisch over de naald schuiven.

Opmerking: Het beschermsysteem dat in werking treedt door de beschermhuls los te laten komen, kan enkel geactiveerd worden wanneer de spuit volledig geledigd is door de plunjer naar beneden te drukken tot hij niet meer verder kan.

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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

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

Metoject 7,5 mg=0,15 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
RVG 117108
Metoject 10 mg=0,2 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
RVG 117109
Metoject 12,5 mg=0,25 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
RVG 117110
Metoject 15 mg=0,3 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
RVG 117111
Metoject 17,5 mg=0,35 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
RVG 117112
Metoject 20 mg=0,4 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
RVG 117113
Metoject 22,5 mg=0,45 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
RVG 117114
Metoject 25 mg=0,5 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
RVG 117115
Metoject 27,5 mg=0,55 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
RVG 117116
Metoject 30 mg=0,6 ml oplossing voor injectie, voorgevulde injectiespuit 50 mg/ml
RVG 117117

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 december 2008
Datum van laatste verlenging: 02 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.2: 25 september 2026.