SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LEDERTREXATE 2,5 mg tabletten
LEDERTREXATE 5 mg/2 ml oplossing voor injectie
LEDERTREXATE 7,5 mg/ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
LEDERTREXATE 15 mg/2 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
LEDERTREXATE Concentrate 1000 mg/10 ml concentraat voor oplossing voor injectie
LEDERTREXATE Concentrate 5000 mg/50 ml concentraat voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

LEDERTREXATE 2,5 mg tabletten: 2,74 mg dinatriummethotrexaat wat overeenkomt met 2,5 mg methotrexaat per tablet.

LEDERTREXATE 5 mg/2 ml oplossing voor injectie: 5,48 mg dinatriummethotrexaat wat overeenkomt met 5 mg methotrexaat.

LEDERTREXATE 7,5 mg/ml en 15 mg/2 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 8,23 mg dinatriummethotrexaat wat overeenkomt met 7,5 mg methotrexaat per ml.

LEDERTREXATE Concentrate 1000 mg/10 ml concentraat voor oplossing voor injectie: 1096,8 mg dinatriummethotrexaat wat overeenkomt met 1000 mg methotrexaat.
LEDERTREXATE Concentrate 5000 mg/50 ml concentraat voor oplossing voor injectie: 5483,7 mg dinatriummethotrexaat wat overeenkomt met 5000 mg methotrexaat.

Hulpstoffen met bekend effect:
Lactosemonohydraat: 66,2 mg per tablet.
Natrium: dit geneesmiddel bevat 96,8 mg (Concentrate 1000 mg/10 ml concentraat voor oplossing voor injectie) – 483,7 mg (Concentrate 5000 mg/50 ml concentraat voor oplossing voor injectie) natrium per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten voor oraal gebruik.
Oplossing voor injectie en concentraat voor oplossing voor injectie voor intramusculaire, intraveneuze (bolus of infusie), intraventriculaire, intra-arteriële of intrathecale toediening.
Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit voor intramusculaire, intraveneuze of subcutane toediening.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

° **Neoplastische aandoeningen**

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

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

Intraveneus LEDERTREXATE wordt eveneens gebruikt ter behandeling van leukemische meningitis.

LEDERTREXATE kan alleen of in combinatie met andere kankerbestrijdende middelen toegepast worden voor de behandeling van borstkanker, hoofd- en halscarcinomen, blaaskanker, mycosis fungoides (cutaan T-cellymfoom) en longkanker, vooral bij bronchiaal epidermoïd-epithelioom of kleincellige longkanker.

In combinatie met andere chemotherapeutische stoffen wordt LEDERTREXATE ook gebruikt bij de behandeling van gevorderde stadia van non-Hodgkin-lymfomen.

In combinatie met andere chemotherapeutica zijn hoge doses LEDERTREXATE, gevolgd door calciumfolinaatrescue, doeltreffend om de overleving van patiënten met niet-metastaserend osteosarcoom te verlengen, na operatieve verwijdering of amputatie van de primaire tumor.

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

° **Psoriasis**

LEDERTREXATE 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**

LEDERTREXATE 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 of specifieke antireumatische middelen.

Acetylsalicylzuur, niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen en/of corticosteroïden in lage dosis kunnen voortgezet worden, hoewel de kans op verhoogde toxiciteit bij gelijktijdig gebruik nog niet diepgaand onderzocht is. Corticosteroïden kunnen geleidelijk worden verminderd bij patiënten die gunstig reageren op LEDERTREXATE. De combinatie van LEDERTREXATE met goudzouten, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine of cytotoxische producten werd niet bestudeerd maar 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

Reumatologie en/of dermatologie

Belangrijke waarschuwing over de dosering van LEDERTREXATE (methotrexaat)

LEDERTREXATE (methotrexaat) mag bij de behandeling van psoriasis en reumatoïde artritis, **slechts 1 keer per week worden gebruikt**. Fouten in de dosering van LEDERTREXATE (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 er zeker van zijn dat patiënten of hun verzorgers zich aan het eenmaal wekelijkse behandelingsregime kunnen houden. De voorschrijver moet op het voorschrift aangeven op welke dag het middel dient te worden ingenomen.

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 kan worden.
Bij toediening van een lage dosis LEDERTREXATE verdient een orale toediening in tabletvorm de voorkeur.

LEDERTREXATE werd bij een groot aantal neoplastische aandoeningen toegediend. Bij deze indicaties werd het alleen of in combinatie met andere kankerbestrijdende of hormonale geneesmiddelen gebruikt, al dan niet gecombineerd met heelkundige of radiotherapeutische behandelingen. Het doseringsschema en de dosis zijn zeer sterk afhankelijk van de klinische toestand.
Bij gebruik van hoge doses wordt ook calciumfolinaat toegediend om de toxiciteit van het product op de normale cellijnen te beperken.

Patiënten met leverinsufficiëntie
De dosis dient te worden verlaagd in geval van leverinsufficiëntie en moet worden aangepast in functie van de hematologische tolerantie.

Patiënten met nierinsufficiëntie

LEDERTREXATE 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 LEDERTREXATE om therapeutische redenen toch aan dergelijke patiënten toegediend moet 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. Dosisaanpassingen voor methotrexaat doses van <100 mg/m^2 bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Tabel 1 b. Dosisaanpassingen voor methotrexaat doses van >100 mg/m^2 bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Oudere patiënten
Vanwege het feit dat de nier- en leverfunctie bij deze personen verminderd is en zij ook verminderde folaatreserves hebben, dienen relatief lage doses toegediend te worden en dienen zij 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
LEDERTREXATE wordt gedurende 5 dagen oraal of IM toegediend in een dagelijkse dosis van 15 tot 30 mg. Dit schema wordt meestal 3 tot 5 keer herhaald, naargelang de noodzaak, met rustperioden 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 LEDERTREXATE 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 LEDERTREXATE behandelingskuur vooraf te gaan.
Een cyclische combinatietherapie van LEDERTREXATE met andere antitumorale geneesmiddelen is eveneens toepasbaar.
Omdat mola hydatidosa kan resulteren in choriocarcinoom, wordt een profylactische chemotherapie aangeraden. Chorioadenoma destruens wordt beschouwd als een invasieve vorm van mola hydatidosa. LEDERTREXATE wordt voor deze aandoening in dezelfde doses toegediend als voor choriocarcinoom.

Leukemie
Acute lymfoblastische leukemie bij kinderen en jongeren reageert bijzonder goed op chemotherapie. Bij jonge volwassenen en oudere patiënten wordt een klinische remissie moeilijker bereikt en komt een vroeg recidief vaker voor. LEDERTREXATE alleen of gecombineerd met corticosteroïden werd initieel gebruikt voor inductie van remissie bij acute lymfoblastische leukemie. Een meer recente behandeling met corticosteroïden, gecombineerd met andere antileukemische geneesmiddelen of cyclisch gecombineerd met LEDERTREXATE, lijkt een snelle en doeltreffende remissie te bewerkstelligen.

Wanneer gebruikt voor inductie, geeft een dagelijkse dosis van 3,3 mg/m² LEDERTREXATE in combinatie met 60 mg/m² prednison een remissie bij 50% van de behandelde patiënten, en dit gewoonlijk binnen 4 tot 6 weken. LEDERTREXATE 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: LEDERTREXATE 30 mg/m² per week verdeeld over twee toedieningen oraal of 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 lymfoblastische 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 LEDERTREXATE intrathecaal toegediend worden. Verdun methotrexaat zonder conserveermiddel zodat een concentratie 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 cerebrospinaal vocht (CSV) is afhankelijk van de leeftijd en niet van het lichaamsoppervlak. Het CSV bedraagt bij de geboorte 40% van het volume bij de 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/m2 (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 LEDERTREXATE in een dosis van 12 mg/m² (max. 15 mg) resulteert bij kinderen in een lage concentratie in het CSV en verminderde werking, en bij volwassenen in een hoge concentratie en neurotoxiciteit.
Het volgende doseringsschema is gebaseerd op de leeftijd van de patiënt in plaats van het lichaamsoppervlak omdat het volwassen CSV-volume jaren eerder wordt bereikt dan het volwassen lichaamsoppervlak. Aan kinderen dient een constante dosis te worden toegediend volgens het volgende schema:

leeftijd (jaren)	dosis (mg)
< 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 lymfoblastische leukemie vergeleek dit schema met een dosis van 12 mg/m² (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 LEDERTREXATE 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. LEDERTREXATE wordt toegediend tot de celtelling in het CSV weer normaal is. Op dat moment wordt toediening van één bijkomende dosis aangeraden.
Voor de profylaxe 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.
Intrathecaal toegediend LEDERTREXATE 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 intrathecale chemotherapie en wordt bij voorkeur behandeld met radiotherapie.

Lymfomen
Sommige gevallen van Burkitt's lymfoom, graad I - II, worden door LEDERTREXATE in langdurige remissie gebracht. De aanbevolen dosering is 10

tot 25 mg/dag oraal gedurende 4 tot 8 dagen. Voor graad III wordt LEDERTREXATE meestal gecombineerd met andere antitumorale middelen. De behandeling voor alle stadia bestaat meestal uit meerdere kuren LEDERTREXATE afgewisseld met rustperioden van 7 tot 10 dagen. Lymfosarcoma van graad III reageren op gecombineerde therapie met LEDERTREXATE in doses van 0,625 tot 2,5 mg/kg per dag.

Mycosis fungoides (cutaan T-cellymfoom)
De dosis 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.
LEDERTREXATE wordt ook IM toegediend in doses van 50 mg éénmaal per week of 25 mg 2 keer per week.

Mammacarcinoom
Bij de behandeling van vergevorderd mammacarcinoom werd LEDERTREXATE 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
LEDERTREXATE is opgenomen in therapeutische combinaties die cyclisch toegediend worden bij uitgebreide bronchiale tumoren. De dosis LEDERTREXATE 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/m^2) 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 LEDERTREXATE.

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

Osteosarcoom
Bij de behandeling van osteosarcoom wordt methotrexaat, in combinatie met andere cytostatica, in hoge doses (8 g/m² tot 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 recente 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 LEDERTREXATE-BEHANDELING MET CALCIUMFOLINAATRESCUE

1. De toediening van methotrexaat dient uitgesteld te worden tot de patiënt hersteld is van:

   - een telling van witte bloedcellen lager dan 1500/µl;
   - een telling van neutrofielen lager dan 200/µl;
   - een aantal bloedplaatjes lager dan 75000/µl;
   - een serumbilirubineconcentratie hoger dan 1,2 mg/dl;
   - een SGPTspiegel 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.

   - De serumcreatininespiegel moet normaal zijn en de creatinineklaring moet hoger zijn dan 60 ml/min voor het starten van de behandeling.
   - 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 grenzen ligt).

3. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en moeten behandeld worden met natriumbicarbonaat om de urine te alkaliniseren.

   - 1000 ml/m² intraveneus vocht gespreid over 6 uur voor het begin van de LEDERTREXATEinfusie. Houd een hydratering van 125 ml/m²/uur (3 l/m²/dag) aan gedurende de LEDERTREXATEinfusie, en zet deze nog 2 dagen na het einde van de infusie voort.
   - Alkaliniseer de urine naar een pH van 7,0 of hoger gedurende de LEDERTREXATEinfusie 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 LEDERTREXATE-behandeling en minstens 1 keer per dag herhalen tot de methotrexaatspiegel onder 5x10^{-8} mol/l (0,05 µM) 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 LEDERTREXATE-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 methotrexaateliminatie of een gewijzigde nierfunctie vertonen na de LEDERTREXATE-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 worden.

Waarschuwing: calciumfolinaat niet intrathecaal toedienen.

Psoriasis
Dit geneesmiddel mag slechts éénmaal per week worden ingenomen.
De patiënt dient op de hoogte gebracht te worden van 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 methotrexaat te beginnen, maar deze onderzoeken en testen dienen ook regelmatig uitgevoerd te worden tijdens de behandeling en voorafgaand aan herhaalde toedieningen. De nodige maatregelen moeten getroffen worden om een zwangerschap tijdens de behandeling te voorkomen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
Het schema dient 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 tot 10 dagen. Een volledige bloedtelling moet 7 tot 10 dagen later uitgevoerd worden.

Aanbevolen startdoseringsschema:
Wekelijks, eenmalige dosering.
Oraal, IM of IV.
10 tot 25 mg/week tot het bereiken van een adequate respons.

De dosis kan geleidelijk aangepast worden om een optimale klinische respons te bereiken; een dosis van 25 mg/week wordt gewoonlijk niet overschreden. De voorschrijver moet op het voorschrift aangeven op welke dag het middel dient te worden ingenomen. Wanneer de optimale klinische respons bereikt is, dient het doseringsschema verminderd te worden om tot de laagst mogelijke hoeveelheid LEDERTREXATE te komen en de minst frequente toediening (langst mogelijke rustperiode). Het is mogelijk dat de gebruikelijke topische behandeling door het gebruik van LEDERTREXATE hervat kan worden. Dit dient aangemoedigd te worden.

Reumatoïde artritis
Dit geneesmiddel mag slechts éénmaal per week worden ingenomen.
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 7 tot 10 dagen later uitgevoerd worden.

Aanbevolen startdoseringsschema:
Wekelijks, eenmalige dosis van 7,5 mg oraal.

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

Het therapeutische effect begint meestal na 3 tot 6 weken en de patiënt kan verbetering blijven 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 verhoogd worden 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 inname. 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 LEDERTREXATE wordt stopgezet, treedt na 3 tot 6 weken een verslechtering van de reumatoïde artritis op.

Wijze van toediening
Tabletten voor orale toediening.
Oplossing voor injectie en concentraat voor oplossing voor injectie voor intramusculaire, intraveneuze (bolus of infusie), intraventriculaire, intra-arteriële of intrathecale toediening.
Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit voor intramusculaire, intraveneuze of subcutane toediening.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel
Tabletten:
De tabletten voor orale toediening van LEDERTREXATE mogen niet worden gebroken of verpulverd, maar moeten in hun geheel worden ingenomen.
Als de tabletten per ongeluk toch zijn gebroken en/of verpulverd, adem het stof dan niet in en vermijd elk contact met de ogen, de huid en de kleding. Zwangere vrouwen dienen het onbedoeld hanteren van de tabletten te vermijden.

Oplossingen voor injectie en concentraten voor oplossing voor injectie:
Bij intrathecale toediening moet LEDERTREXATE oplossing zonder conserveermiddel worden opgelost tot een concentratie van 1 mg/ml met een steriel, oplosmiddel zonder conserveermiddel zoals een fysiologische zoutoplossing (0,9% NaCl). Hoge doses (meer dan 100 mg) kunnen over langere tijd geïnfundeerd worden. De infusietijd mag evenwel niet langer dan 24 uur zijn.
Oplossingen 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 verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit:
Patiënten moeten de juiste injectietechniek aangeleerd krijgen en deze geoefend hebben om methotrexaat zelf toe te dienen. De eerste injectie met LEDERTREXATE moet worden uitgevoerd onder medisch toezicht.

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/m^2 en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 60 ml/min) voor methotrexaatdoses > 100 mg/m^2 (zie rubriek 4.2);
- LEDERTREXATE-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 en rubriek 6.6, voor het veilig hanteren van de tabletten LEDERTREXATE);
- 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
LEDERTREXATE 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 LEDERTREXATE 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 LEDERTREXATE voorbehouden te worden aan patiënten met een ernstige, therapieresistente, invaliderende aandoening, die onvoldoende gereageerd hebben op de conventionele therapieën en op voorwaarde dat de diagnose bevestigd is door dermatologisch onderzoek en/of biopsie.
Voor de behandeling van reumatoïde artritis moet LEDERTREXATE voorbehouden worden aan patiënten met een ernstige, actieve, klassieke of duidelijke aandoening, die onvoldoende gereageerd hebben op of intolerant zijn voor de conventionele behandelingen.

Wanneer er gebruik wordt gemaakt van de orale toedieningsweg, uitsluitend bij reumatologische en/of dermatologische indicaties, dienen patiënten erop gewezen te worden dat ze zich moeten houden aan een inname van éénmaal per week. De voorschrijver moet ervoor zorgen dat patiënten begrijpen dat LEDERTREXATE (methotrexaat) slechts éénmaal per week moet worden ingenomen. De voorschrijver moet op het voorschrift aangeven op welke dag het middel dient te worden ingenomen. Gevallen van dodelijke toxiciteit zijn gemeld bij de inname van dagelijkse in plaats van wekelijkse doses door onachtzaamheid, vooral bij oudere patiënten.

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 LEDERTREXATE, zoals aanbevolen voor de behandeling van osteosarcoom, vereist de grootste voorzichtigheid (zie "Richtlijnen voor LEDERTREXATE-behandeling met calciumfolinaatrescue" in rubriek 4.2). LEDERTREXATE 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 korte tijd na de stopzetting van de behandeling verminderde vruchtbaarheid, oligospermie, menstruele disfunctie en amenorroe veroorzaakt met invloed op de spermatogenese en oögenese tijdens de periode van toediening – effecten die reversibel lijken te zijn na stopzetting van de behandeling.

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

Maligne lymfomen kunnen optreden bij patiënten die lage doses LEDERTREXATE 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 LEDERTREXATE en stel, indien het lymfoom niet afneemt, een adequate behandeling in.

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

De diffusie van methotrexaat verloopt traag uit de derde vloeistofcompartimenten (pleurale effusie of ascites). Dit resulteert in een verlengde terminale halfwaardetijd en een onverwachte toxiciteit. Bij patiënten met een belangrijke opstapeling 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:
LEDERTREXATE 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 breedspectrum-antibiotica nodig.
Bij psoriasis of reumatoïde artritis dient LEDERTREXATE onmiddellijk gestaakt te worden indien een significante daling van het aantal bloedcellen optreedt.
Bij de behandeling van neoplastische aandoeningen mag LEDERTREXATE 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), een Stevens-Johnson-syndroom, een exfoliatieve dermatitis, een huidnecrose en een polymorf erytheem werden gemeld bij kinderen en volwassenen enkele dagen na een orale, 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.

Psoriasisletsels kunnen verergeren door gelijktijdige blootstelling aan ultraviolette stralen.
Radiodermatitis en zonnebrand kunnen verergeren door het gebruik van methotrexaat.

Neurotoxiciteit:
Leuko-encefalopathieën werden gemeld bij patiënten die de orale vorm van LEDERTREXATE gebruikten en na intraveneuze toediening van methotrexaat bij patiënten die een craniospinale bestraling hadden ondergaan. Symptomatische patiënten vertoonden vaak leuko-encefalopathie en/of micro-angiopathische calcificaties in beeldvormende onderzoeken voor diagnostiek.
Chronische leuko-encefalopathie werd ook gemeld bij patiënten met osteosarcoom 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 paraparese/paraplegie, met aantasting van een of meer 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.
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 LEDERTREXATE moeten de tekenen van neurotoxiciteit (meningeale irritatie, tijdelijke of permanente parese, 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.

Tumorlysissyndroom:
Net als andere cytotoxische middelen, kan methotrexaat een tumorlysissyndroom veroorzaken bij patiënten met snel groeiende tumoren. Adequate ondersteunende en farmacologische maatregelen kunnen deze complicatie voorkomen of verlichten. Dit syndroom kan aanleiding geven tot een hyperurikemie en dus een nefropathie. Dit kan voorkomen worden door toediening van allopurinol.

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.

Infecties, immunologische aandoeningen en immunisatie:
LEDERTREXATE 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.

Levertoxiciteit:

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

LEDERTREXATE 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.

Voorzichtigheid is vereist bij aanwezigheid van een leverletsel of een 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-reactivatie traden op na het staken van de behandeling met LEDERTREXATE. 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 LEDERTREXATE voor sommige patiënten niet geschikt is.

Nierinsufficiëntie en patiënten met een risico op nierinsufficiëntie:
De behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie dient met grote voorzichtigheid te gebeuren, omdat bij renale disfunctie de eliminatie van methotrexaat vermindert.
LEDERTREXATE kan nierschade veroorzaken met mogelijk 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, alkalinisering van de urine en bepaling van serumspiegels van methotrexaat en creatinine, is essentieel voor een veilige toediening van het middel.

Aangezien methotrexaat hoofdzakelijk via de nieren wordt geëlimineerd, kunnen verhoogde concentraties worden verwacht in aanwezigheid van een nierfunctiestoornis, wat kan resulteren in ernstige bijwerkingen.

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 lichte nierinsufficiëntie, 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 LEDERTREXATE-behandeling kunnen duiden op potentieel gevaarlijk letsel (met inbegrip van acute of chronische interstitiële pneumonie en pleurale effusie) en vergen de stopzetting van de behandeling en 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 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.

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

Interacties met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5)
Het gelijktijdige gebruik van protonpompremmers (PPR's) en hoge doses methotrexaat dient zo mogelijk vermeden te worden, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

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

Folaattekorten kunnen de toxiciteit van LEDERTREXATE 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 B_{12}-spiegels na te gaan, in het bijzonder bij volwassenen ouder dan 50 jaar, aangezien een toediening van folaten de symptomen van een vitamine B_{12}-tekort kan maskeren.

VOORZORGSMAATREGELEN
Aanbevolen onderzoeken en veiligheidsmaatregelen voor het starten of hervatten van een behandeling
LEDERTREXATE is potentieel zeer toxisch.
LEDERTREXATE 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 zeer 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 LEDERTREXATE 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 behandeling met LEDERTREXATE is aanbevolen bij:

- pulmonale symptomen (vooral een niet-productieve droge hoest) of een niet-specifieke pneumonie;
- persistente tekenen van een verminderde leverfunctie;
- ernstige leverfibrose of cirrose;
- onderdrukking van het hematopoëtisch 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. LEDERTREXATE dient met uiterste voorzichtigheid gebruikt te worden bij een maagzweer of een hemorragische rectocolitis.

Informatie voor 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 ingenomen dient te worden bij psoriasis en reumatoïde artritis, en dat een per vergissing dagelijkse inname van het geneesmiddel een fatale toxiciteit veroorzaakt heeft.
Patiënten dienen geïnformeerd te worden over het nut en de mogelijke risico's van een behandeling met LEDERTREXATE. 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 LEDERTREXATE 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 twee 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 een groter risico op verhoogde bloedspiegels van methotrexaat (bijv. 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 (bijv. bij nierdisfunctie, pleurale effusie of ascites) dienen frequenter gecontroleerd te worden.

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 maagdarmkanaal, eerdere behandeling met cisplatine, dehydratatie, acidurie, renale disfunctie.
Sommige patiënten zonder deze aandoeningen kunnen een vertraagde klaring van methotrexaat vertonen. Het is belangrijk deze patiënten binnen 48 uur te identificeren aangezien de toxiciteit van methotrexaat onomkeerbaar kan zijn als binnen 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).

Leverfunctietesten:
Behandeling dient niet te worden aangevangen of dient te worden stopgezet als er sprake is van aanhoudende of significante afwijkingen in leverfunctietesten, andere niet-invasieve onderzoeken naar leverfibrose of leverbiopsieën.

Tijdelijke verhogingen van transaminasen van tot twee of drie keer de bovengrens van de normaalwaarde zijn gemeld bij patiënten met een frequentie van 13-20%. Aanhoudende verhoging van leverenzymen en/of daling van serumalbumine kan wijzen op ernstige hepatotoxiciteit. Wanneer er sprake is van een aanhoudende toename van leverenzymen dient te worden overwogen om de dosis te verlagen of de therapie stop te zetten.

Het is mogelijk dat histologische veranderingen, fibrose en minder vaak levercirrose, niet voorafgegaan worden door abnormale leverfunctietesten. Er zijn gevallen bij cirrose waar transaminasen normaal zijn. Daarom dienen naast leverfunctietesten ook niet-invasieve diagnostische methoden voor het controleren van de conditie van de lever in overweging te worden genomen. Leverbiopsie dient op individuele basis te worden overwogen, waarbij rekening wordt gehouden met de comorbiditeiten van de patiënt, de medische voorgeschiedenis en de risico's die verbonden zijn aan biopsie. Risicofactoren voor hepatotoxiciteit zijn overmatig eerder alcoholgebruik, aanhoudende verhoging van leverenzymen, voorgeschiedenis van leveraandoeningen, familiegeschiedenis van erfelijke leveraandoeningen, diabetes mellitus, obesitas en eerder contact met hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën en langdurige behandeling met methotrexaat.

Bijkomende hepatotoxische geneesmiddelen dienen niet te worden gegeven tijdens de behandeling met methotrexaat, tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Alcoholgebruik dient te worden vermeden (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Bij patiënten die gelijktijdig andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken, dient nauwlettender controle van leverenzymen te worden uitgevoerd.

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

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 lager is dan 60 ml/min, mogen methotrexaatdoses > 100 mg/m^2 niet worden gegeven (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Behandeling met methotrexaatdoses van > 100 mg/m^2 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 nochtans geen interferentie wanneer methotrexaat wordt gemeten met behulp van een radio-immunologische methode.

Pediatrische patiënten
LEDERTREXATE dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij pediatrische 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 lymfoblastische leukemie die behandeld werden met matige intraveneuze doses van methotrexaat (1 g/m²). Symptomatische patiënten vertoonden frequent een leuko-encefalopathie en/of micro-angiopathische calcificaties in beeldvormende onderzoeken voor diagnostiek.

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij kinderen, 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 “gasping syndrome” 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 LEDERTREXATE gebruiken in combinatie met cytarabine.
Gevallen 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
Gevallen van dodelijke toxiciteit werden gemeld bij de inname van dagelijkse in plaats van wekelijkse doses door onachtzaamheid, vooral bij oudere patiënten. Er moet worden aangedrongen op de inname 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 de verlaagde lever- en nierfunctie alsook de verminderde folaatreserves bij deze personen, dienen relatief lage doses toegediend te worden en dienen deze patiënten nauwgezet in de gaten te worden gehouden op vroege tekenen van toxiciteit.

Hulpstoffen met bekend effect:
LEDERTREXATE-tabletten bevatten lactose (66,2 mg per tablet). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

De tabletten en de injecteerbare vormen van LEDERTREXATE bevatten natrium:
- De tablet 2,5 mg, de oplossing voor injectie 5 mg/2 ml, de oplossing voor injectie in voorgevulde spuit 7,5 mg/ml en de oplossing voor injectie in voorgevulde spuit 15 mg/2 ml bevatten minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat ze in wezen “natriumvrij” zijn.
- Het concentraat voor oplossing voor injectie 1000 mg/10 ml bevat 96,8 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 4,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.
- Het concentraat voor oplossing voor injectie 5000 mg/50 ml bevat 483,7 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 24% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname.

Ledertrexate concentraat voor oplossing voor injectie 5000 mg/50 ml wordt beschouwd als een hoge dosis natrium. Hiermee dient rekening te worden gehouden, vooral bij patiënten die een zoutarm dieet volgen.

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 LEDERTREXATE-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 met lage doses LEDERTREXATE moet voorzichtig gebeuren. Deze geneesmiddelen 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 corticosteroïden in lage dosis kunnen voortgezet worden bij patiënten met reumatoïde artritis die worden behandeld met LEDERTREXATE, 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 LEDERTREXATE. Ondanks de mogelijke interactie, werden onderzoeken met methotrexaat uitgevoerd bij patiënten met reumatoïde artritis die gelijktijdig behandeld werden met een 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 met zich mee kunnen brengen.
De combinatie van LEDERTREXATE 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 gelijktijdige gebruik en na stopzetting Een toename van de toxische effecten van methotrexaat wordt doorgaans niet verwacht wanneer methotrexaat in combinatie met andere anti-reumatica 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, fenylbutazon, fenytoïne, en sulfamiden, waardoor de toxiciteit kan toenemen.

Protonpompremmers
Gelijktijdige toediening van protonpompremmers (PPR’s) 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 gelijktijdige gebruik van PPR’s en hoge doses methotrexaat dient dus vermeden te worden, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Probenecide
Het renale tubulaire transport wordt verlaagd door probenecide; het gebruik van LEDERTREXATE samen met dit geneesmiddel moet nauwkeurig gevolgd worden.

Chemotherapeutische middelen
Een versterking van de nefrotoxiciteit kan worden waargenomen bij combinatie van hoog gedoseerd LEDERTREXATE met een potentieel nefrotoxisch chemotherapeutisch middel (bijv. 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 gelijktijdige 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 middelen
De kans dat methotrexaat een levertoxisch effect heeft, neemt toe bij regelmatig gebruik van alcohol of het gelijktijdige 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 op hepatotoxiciteit.

Hematotoxische middelen
In zeldzame gevallen werd bij patiënten die werden behandeld met LEDERTREXATE 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.

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

Nefrotoxische middelen
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 LEDERTREXATE 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.

Ciprofloxacine: Het renale tubulaire transport wordt verlaagd door ciprofloxacine; het gelijktijdige gebruik van methotrexaat en dit geneesmiddel moet nauwkeurig gevolgd worden.

Orale antibiotica: Orale antibiotica zoals tetracyclines, chlooramfenicol en niet-resorbeerbare breed-spectrum antibiotica, kunnen de intestinale resorptie van methotrexaat verlagen en/of met de enterohepatische recirculatie interfereren door inhibitie van de darmflora en van het bacteriële 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 distikstofoxide versterkt het effect van methotrexaat op het folaatmetabolisme en heeft verhoogde toxiciteit tot gevolg, zoals ernstige onvoorspelbare myelosuppressie en stomatitis en in geval van intrathecale toediening verhoogde ernstige onvoorspelbare neurotoxiciteit. Hoewel dit effect kan worden gereduceerd door toediening van calciumfolinaat, moet het gelijktijdige gebruik van distikstofoxide en methotrexaat worden vermeden.

Vitaminen
Vitaminepreparaten die foliumzuur of foliumzuurderivaten bevatten, kunnen het effect van systemisch toegediend LEDERTREXATE verlagen; folaattekorten kunnen de toxiciteit van methotrexaat evenwel verhogen. Preliminaire onderzoeken bij mens en dier hebben aangetoond dat na een IV toediening van calciumfolinaat een kleine hoeveelheid in het cerebrospinale vocht dringt, voornamelijk als 5-methyltetrahydrofolaat, en dat die hoeveelheid bij de mens 1 tot 3 orden van grootte lager is dan de normale methotrexaatconcentratie na intrathecale toediening. Nochtans kunnen hoge doses calciumfolinaat de werkzaamheid van intrathecaal toegediend LEDERTREXATE 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 controleren wanneer het in combinatie met methotrexaat wordt gebruikt.

Diuretia
Beenmergsuppressie en een verlaging van de folaatconcentraties zijn beschreven bij gelijktijdige toediening van triamtereen 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 een 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, tioclomarol, 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

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. In oncologische indicaties wordt vrouwen die zwanger willen worden genetische consultatie geadviseerd, indien mogelijk voordat de behandeling wordt gestart. Mannen zouden advies moeten inwinnen over de mogelijkheid om sperma op te slaan voordat de behandeling wordt gestart. Methotrexaat kan namelijk in hogere doses genotoxisch zijn (zie rubriek 4.4).

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 de 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, vooral in doses die vaak in oncologische indicaties worden gebruikt.

Wanneer de behandeling met methotrexaat voorafgaand aan de conceptie werd stopgezet, werd melding gemaakt van normale zwangerschappen.

Bij gebruik in oncologische indicaties mag methotrexaat niet tijdens de zwangerschap worden toegediend, met name tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Per geval moet het voordeel van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de foetus. Als het geneesmiddel wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt terwijl zij methotrexaat gebruikt, dient de patiënt geïnformeerd te worden over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding
Methotrexaat werd in de menselijke moedermelk teruggevonden en is gecontra-indiceerd in de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3), vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij het kind.

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 LEDERTREXATE.

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

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zelden	Sepsis
Frequentie 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	Tumorlysissyndroom*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	Onderdrukking van de hematopoëse; anemie; trombocytopenie
Zeer zelden	Aplastische anemie, Lymfoproliferatieve aandoeningen
Frequentie niet bekend	Agranulocytose; pancytopenie; leukopenie; neutropenie; lymfadenopathie (ook omkeerbare); eosinofilie; megaloblastische 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	
Soms	Hemiparese; encefalopathie/leuko-encefalopathie*; convulsies*; hoofdpijn
Zelden	Parese; dysartrie; afasie; slaperigheid; leuko-encefalopathie (met de orale vorm)
Zeer zelden	Ongewone gewaarwordingen ter hoogte van de schedel; paresthesie; hypesthesie

Frequentie 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	Tijdelijke blindheid of gezichtsvermindering; conjunctivitis
Hartaandoeningen	
Zelden	Hypotensie
Zeer zelden	Pericardeffusie; pericarditis
Bloedvataandoeningen	
Zelden	Trombo-embolische voorvallen (waaronder hersentrombose, arteriële trombose, longembolie, diepe veneuze trombose, tromboflebitis en veneuze retinatrombose)
Zeer zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Interstitiële pneumonie (met inbegrip van fatale afloop); pleurale effusie
Zelden	Respiratoire fibrose; faryngitis
Zeer zelden	Chronische obstructieve bronchopneumopathie
Frequentie niet bekend	Chronische interstitiële longziekte; alveolitis; dyspneu; pijn op de borst; hypoxie; hoesten; pulmonale alveolaire hemorragie**
Maagdarmstelselaandoeningen	
Soms	Pancreatitis; verminderde eetlust; braken; diarree; stomatitis
Zelden	Ulceratie en gastro-intestinale bloeding; melena; enteritis; gingivitis
Zeer zelden	Hematemesis
Frequentie niet bekend	Darmperforatie, niet-infectieuze peritonitis; glossitis; misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Verhoogde leverenzymen
Zelden	Chronische fibrose en cirrose, acute hepatitis; hepatotoxiciteit
Zeer zelden	Daling van het serumalbumine
Frequentie niet bekend	Leverinsufficiëntie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Toxische epidermolyse (syndroom van Lyell); syndroom van Stevens-Johnson; alopecia; fotosensitiviteitsreacties
Zelden	Erythema multiforma; erythemateuze huiduitslag; pijnlijke erosie van psoriasisplaques; urticaria; acne; ecchymoses; wijzigingen van de huidpigmentatie; pruritus; ulceratie en necrose van de huid
Zeer zelden	Furunculose; teleangiëctasie
Frequentie niet bekend	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen; huidschilfering; exfoliatieve dermatitis; dermatitis; petechiën
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zelden	Gewrichtspijn/spierpijn, osteoporose, stressfracturen

Frequentie niet bekend	Osteonecrose van de kaak (als gevolg van lymfoproliferatieve aandoeningen)
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Nierinsufficiëntie; nefropathie
Zelden	Dysurie
Zeer zelden	Hematurie; azotemie; cystitis
Frequentie niet bekend	Proteïnurie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	
Soms	Aangeboren afwijkingen
Zelden	Abortus
Frequentie niet bekend	Embryofoetaal overlijden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden	Menstruele stoornissen
Zeer zelden	Stoornissen van de ovogenese/spermatogenese; impotentie; onvruchtbaarheid; verlies van libido; tijdelijke oligospermie; vaginale afscheiding; gynaecomastie
Frequentie niet bekend	Urogenitale disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zelden	Knobbeltjes
Zeer zelden	Plotseling overlijden
Frequentie niet bekend	Pyrexie; rillingen; malaise; vermoeidheid; oedeem; injectieplaatsreactie*; injectieplaatsnecrose*

*uitsluitend parenterale toedieningsweg.

**is gemeld bij gebruik van methotrexaat voor reumatologische en daarmee samenhangende indicaties.

Zenuwstelselaandoeningen
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 bekend.

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

- acute chemische arachnoïditis met symptomen als hoofdpijn, wervelkolompijn, nekstijfheid en koorts;
- subacute myelopathie met name gekenmerkt door paraparese/paraplegie, met aantasting van een of meer 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 verergeren door de toediening van LEDERTREXATE.

De meest voorkomende bijwerkingen gemeld bij patiënten die werden behandeld met LEDERTREXATE voor reumatoïde artritis zijn maagdarmklachten zoals misselijkheid, stomatitis, diarree, braken en anorexie. Laboratoriumtesten gaven een verhoging van de leverenzymen en, in zeldzame gevallen, een verlaagd aantal witte bloedcellen.
De frequentie van de bijwerkingen die zijn 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 LEDERTREXATE per week. Bijna alle patiënten werden gelijktijdig behandeld met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen en sommigen ook met lage doses corticosteroïden.

% behandelde patiënten	Bijwerkingen
> 10%	• significante stijging van de leverenzymen (15%), misselijkheid, braken
3-10%	- stomatitis, hoofdpijn, daling van de bloedplaatjes tot < 100.000/mm³
1-3%	- alopecia, duizeligheid, diarree, rash/pruritus/dermatitis, pancytopenie, daling van de witte bloedcellen tot < 3.000/mm³
< 1%	- anorexie, infecties, pijn in de borst, hoesten, epistaxis, tinnitus, vaginale zweren

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

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

Er zijn gevallen van overdosering gemeld, waarvan sommige met dodelijke afloop, als gevolg van een onjuiste inname van orale methotrexaat per dag in plaats van per week. In deze gevallen zijn de meest voorkomende symptomen hematologische en gastro-intestinale reacties (zoals leukopenie, trombocytopenie, anemie, pancytopenie, onderdrukking van het beenmerg, ontsteking van de slijmvliezen, stomatitis, ulceratie van de mond, misselijkheid, braken, gastro-intestinale ulceratie en bloedingen). In bepaalde gevallen werd geen enkel symptoom vastgesteld.
Overlijden als gevolg van chronische overdosering werd gemeld. In dergelijke gevallen werd ook melding gemaakt van reacties zoals sepsis of septische shock, nierinsufficiëntie en aplastische anemie.

De symptomen van overdosering langs intrathecale weg zijn doorgaans gebonden aan het centrale 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 LEDERTREXATE 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 hydratering en alkalinisering van de urine nodig zijn om het neerslaan van methotrexaat en/of van zijn metabolieten in de niertubuli te voorkomen. Noch standaard hemodialyse, 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 dialysator met hoog debiet.

Bij accidentele overdosering langs intrathecale weg kunnen een intensieve systemische ondersteuning, systemisch calciumfolinaat (intraveneus) in hoge doses, 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.

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

LEDERTREXATE in hoge doses, gevolgd door calciumfolinaatrescue, is een onderdeel van de behandeling van patiënten met bepaalde neoplastische aandoeningen zoals niet-metastaserend osteosarcoom, acute leukemie, bronchiaal carcinoom, en epidermoïd carcinoom van hoofd en hals.
Het gebruik van hoge doses tijdens een behandeling met LEDERTREXATE is mogelijk door de selectieve redding van normaal weefsel door calciumfolinaat. Hoge doses LEDERTREXATE 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 dihydrofolaatreductase door genamplificatie, of door een verminderde polyglutaminering van methotrexaat. Het werkingsmechanisme is nog 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 LEDERTREXATE bij 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 LEDERTREXATE op de zwelling en de pijn na 3 tot 6 weken gezien worden.
Hoewel LEDERTREXATE de ontstekingssymptomen (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 LEDERTREXATE 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 gegevens

Absorptie
Orale absorptie blijkt dosisafhankelijk te zijn. Serumpieken worden binnen 1 tot 5 uur bereikt. Bij doses van 30 mg/m² of minder, wordt methotrexaat goed geresorbeerd met een gemiddelde biologische beschikbaarheid van 60%. De resorptie van doses boven 80 mg/m² is significant lager, waarschijnlijk ten gevolge van een verzadigingseffect.
Bij leukemische kinderen werd een sterk variabele orale opname gemeld (23-95%), evenals een 20-voudig verschil tussen de hoogste en laagste piekconcentraties (C_{max} 0,11 tot 2,3 µM na een dosis van 20 mg/m²). Er werd een significante interindividuele variabiliteit gevonden in de tijd die nodig was om tot de piekconcentratie te komen (T_{max} tussen 0,67 en 4 uur na een dosis van 15 mg/m²) en het opgenomen deel van de dosis.
Voeding vermindert de biologische beschikbaarheid van oraal toegediend methotrexaat niet. Methotrexaat mag worden toegediend zonder rekening te houden met de maaltijden.
Methotrexaat wordt gewoonlijk volledig geresorbeerd na parenterale toediening. Na intramusculaire injectie wordt de serumpiek na 15 tot 120 minuten bereikt.

Distributie
Na IV-toediening is het initiële distributievolume ongeveer 0,18 l/kg (18% van het lichaamsgewicht) en het distributievolume tijdens de plateaufase 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 100 µM wordt passieve diffusie de belangrijkste weg waarlangs de werkzame intracellulaire 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 sulfamiden, salicylaten, tetracyclines, chlooramfenicol en fenytoïne. Na orale of parenterale toediening passeert methotrexaat de bloed-hersenbarrière niet in therapeutische hoeveelheden. Hoge concentraties in het cerebrospinale vocht kunnen bereikt worden door intrathecale toediening.

Biotransformatie
Na resorptie wordt methotrexaat 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 oorspronkelijke molecuul.
Methotrexaat wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door de intestinale flora na orale toediening.
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 doses (minder dan 30 mg/m²). Bij patiënten die methotrexaat in hoge doses 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 IV toediening wordt 80 tot 90% van de toegediende dosis binnen 24 uur onveranderd in de urine uitgescheiden. Tien procent 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 inname van geneesmiddelen die eveneens een tubulaire secretie ondergaan (zoals zwakke organische zuren) kunnen de serumconcentratie van methotrexaat aanzienlijk verhogen.
Er bestaat een zeer goede correlatie tussen de klaring van methotrexaat 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 folinezuurdosis. Richtlijnen om de serumspiegels van methotrexaat te volgen en om de folinezuurdosis aan te passen om het risico op methotrexaattoxiciteit te verlagen, staan beschreven in rubriek 4.2.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Methotrexaat werd in een aantal onderzoeken 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 hiervan niet duidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

LEDERTREXATE 2,5 mg tabletten: lactosemonohydraat, gepregelatineerd maïszetmeel, magnesiumstearaat, natriumhydroxide.

LEDERTREXATE 5 mg/2 ml oplossing voor injectie: natriumchloride, water voor injectie tot 2 ml, natriumhydroxide//zoutzuur voor pH instelling.

LEDERTREXATE Concentrate 1000 mg/10 ml concentraat voor oplossing voor injectie:
LEDERTREXATE Concentrate 5000 mg/50 ml concentraat voor oplossing voor injectie:
natriumhydroxide tot pH 8,7 ± 0,2, water voor injectie tot resp. 10 ml en 50 ml.

LEDERTREXATE 7,5 mg/ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit:
LEDERTREXATE 15 mg/2 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit:
natriumchloride, natriumhydroxide, water voor injectie tot resp. 1 ml en 2 ml.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

LEDERTREXATE is **niet verenigbaar** met cytarabine, fluorouracil en prednisolon-natriumfosfaat; de onverenigbaarheid van LEDERTREXATE met fluorouracil werd evenwel in twijfel getrokken. Een mengsel van natriummethotrexaat met cytarabine en hydrocortison-natriumsuccinaat in verschillende infuusoplossingen bleek visueel verenigbaar gedurende ten minste 8 uur bij 25°C, hoewel er een neerslag ontstond na bewaring van enkele dagen. In het algemeen moet de compatibiliteit van elk geneesmiddel vermengd met methotrexaat worden verzekerd vóór toediening aan de patiënt. Interacties tussen geneesmiddelen worden beschreven in rubriek 4.5.
Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Tabletten: 3 jaar.
Oplossing voor injectie 2,5 mg/ml: 18 maanden.
Oplossing voor injectie 7,5 mg/ ml: 2 jaar.
Concentraat voor oplossing voor injectie 100 mg/ml: 3 jaar.

De chemische stabiliteit tijdens gebruik van Ledertrexate 2,5 mg/ml oplossing voor injectie en Ledertrexate Concentraat voor oplossing voor injectie verdund tot een concentratie van 1 mg/ml met 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% glucose (5% dextrose voor injectie) is aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur en tussen 2°C en 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de opslagtijden en -omstandigheden tijdens gebruik en vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur tussen 2 en 8°C zijn, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Beneden 25°C en beschermd tegen licht bewaren.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LEDERTREXATE 2,5 mg tabletten: verpakkingen van 30 tabletten in blisterverpakkingen.

LEDERTREXATE 5 mg/2 ml oplossing voor injectie: verpakkingen van 1, 5, 12 en 25 injectieflacons.

LEDERTREXATE Concentrate 1000 mg/10 ml concentraat voor oplossing voor injectie:
LEDERTREXATE Concentrate 5000 mg/50 ml concentraat voor oplossing voor injectie:
verpakkingen van 1 injectieflacon.

LEDERTREXATE 7,5 mg/ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit:
LEDERTREXATE 15 mg/2 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit:
verpakkingen van 4 spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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.

Vanwege de toxiciteit van methotrexaat (zie rubriek 4.4 – “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”) dient men, als de tabletten per ongeluk toch zijn verpulverd en/of gebroken, het stof ervan niet in te ademen en contact met de ogen, de huid en de kleding te vermijden.
Zorg ervoor dat de vorming en ophoping van stof tot een minimum wordt beperkt.
Bij accidenteel contact met de huid, de handen wassen met water en zeep.
Er dient een vochtige doek te worden gebruikt om de tabletresten te verwijderen. Reinig het gebied waarin de tabletten zijn verpulverd en/of gebroken grondig.

LEDERTREXATE 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 conserveermiddelen bevatten, mogen niet gebruikt worden voor intrathecale toediening of een hoog gedoseerde behandeling.

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 LEDERTREXATE 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

Pfizer NV/SA
Pleinlaan 17
1050 Brussel-België

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

Tabletten: BE003446.
Oplossing voor injectie: BE077104 (5 mg/2 ml).
Concentraat voor oplossing voor injectie: BE171096 (1000 mg/10 ml), BE171105 (5000 mg/50 ml).
Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: BE446515 (1 ml), BE446524 (2 ml).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Tabletten: 11 oktober 1968.
Oplossing voor injectie van 2,5 mg/ml: 25 februari 1974 (2 ml).
Concentraat voor oplossing voor injectie van 100 mg/ml: 4 september 1995 (10 ml en 50 ml).
Oplossing voor injectie van 7,5 mg/ml in voorgevulde spuit: 14 januari 2014 (1 ml en 2 ml).

Datum van laatste verlenging:
4 oktober 2004.
Oplossing voor injectie van 7,5 mg/ml in voorgevulde spuit (1 ml en 2 ml): 2 oktober 2019.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2025
24G22