accord

Methotrexat Accord 100 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methotrexat Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 100 mg Methotrexat.

5 ml Lösung enthalten 500 mg Methotrexat.

10 ml Lösung enthalten 1000 mg Methotrexat.

50 ml Lösung enthalten 5000 mg Methotrexat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

10,60 mg/ml (0,461 mmol/ml) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, gelbe Lösung mit einem pH von 7,0 bis 9,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute lymphatische Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphome, osteogene Sarkome, adjuvante Therapie und Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms, metastasierte oder rezidivierende Karzinome im Kopf-Hals-Bereich, Chorionkarzinom und ähnliche Trophoblasttumore, Tumore der Harnblase im fortgeschrittenen Stadium.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

WARNHINWEISE

Methotrexat zur Therapie von **onkologischen Erkrankungen muss sorgfältig** und abhängig von der Körperoberfläche dosiert werden.

In Fällen von **fehlerhafter Dosierung** von Methotrexat wurden nach Verabreichung tödlich verlaufende Nebenwirkungen berichtet. Das medizinische Personal und die Patienten sind entsprechend über toxische Wirkungen zu unterweisen.

Methotrexat Accord 100 mg/ml ist hyperton und darf nicht intrathekal verabreicht werden.

Methotrexat darf nur von Ärzten mit ausreichender Erfahrung in der chemotherapeutischen Tumorbehandlung angewendet werden.

Methotrexat kann intramuskulär, intravenös oder intraarteriell angewendet werden. Methotrexat Accord 100mg/ml ist hyperton und darf nicht intrathekal verabreicht werden. Die Dosis wird in der Regel nach der Körperoberfläche (m^2) oder dem Körpergewicht berechnet. Bei Methotrexat-Dosierungen ab 100 mg muss im Anschluss an die Methotrexat-Behandlung die Gabe von Folinsäure erfolgen (siehe Calciumfolinat-Rescue).

Die Applikations- und Dosierungsempfehlung für die Anwendung von Methotrexat in den verschiedenen Anwendungsgebieten variieren stark. Im Folgenden werden exemplarisch gebräuchliche Dosierungen bei verschiedenen Indikationen angegeben. Keines dieser Therapieprotokolle kann gegenwärtig als Standardtherapie bezeichnet werden. Da die Applikations- und Dosierungsempfehlungen für die Therapie mit Methotrexat in hoher und niedriger Dosierung variieren, können nur beispielhaft gebräuchliche Therapieschemata angegeben werden. Die Dosierung sowie die Art und Reihenfolge der Verabreichung sollten der Fachliteratur bzw. den aktuell veröffentlichten Therapieprotokollen entnommen werden.

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Dosierung:

Methotrexat kann in herkömmlicher niedriger Dosierung, mittelhoher Dosierung und hoher Dosierung verabreicht werden.

Herkömmliche niedrig dosierte Methotrexat-Therapie: 15-50 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche intravenös oder intramuskulär in einer oder mehreren Dosen. Bei 40-60 mg/m^2 Köperoberfläche (bei Kopf- und Halskarzinomen) einmal wöchentlich als intravenöse Bolusinjektion.

Mittelhoch dosierte Therapie: Zwischen 100 mg/m^2 und 1000 mg/m^2 Körperoberfläche als Einzeldosis. Bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen und Harnblasenkarzinomen können mittlere Dosen Methotrexat von bis zu 100 – 200 mg/m^2 angewendet werden. (Siehe Calciumfolinat-Rescue).

Hoch dosierte Therapie: Bei mehreren malignen Erkrankungen einschließlich malignem Lymphom, akuter lymphatischer Leukämie, Osteosarkom und metastasiertem Chorionkarzinomen können Dosen von 1000 mg Methotrexat pro m^2 Körperoberfläche oder mehr angewendet werden, verabreicht über einen Zeitraum von 24 Stunden. An die hoch dosierte Methotrexat-Therapie muss sich eine Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue) anschließen. (Weitere Einzelheiten sind den Therapieprotokollen zu entnehmen, siehe Calciumfolinat-Rescue).

Hohe Dosen können zur Ausfällung von Methotrexat oder seinen Metaboliten in den renalen Tubuli führen. Ein hoher Flüssigkeitsdurchsatz und eine Alkalisierung des Urins auf einen pH-Wert ≥ 7,0 durch orale oder intravenöse Verabreichung von Natriumbicarbonat oder Acetazolamid wird gemäß den individuellen Therapieprotokollen als vorbeugende Maßnahme oder gemäß den aktuellen Leitlinien empfohlen, um den gewünschten Urin-pH-Wert zu erreichen.

Vor Beginn der Kombinationstherapie mit hochdosiertem Methotrexat sollte die Leukozyten- und Thrombozytenzahl übder den im jeweiligen Protokoll angegebenen Mindestwerten (Leukozyten 1000 bis 1500/Mikroliter, Thrombozyten 50 000 bis 100 000/Mikroliter) liegen. Bei einer hochdosierten Methotrexat-Therapie muss die Methotrexat-Konzentration im Serum in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Die Zeitpunkte für Kontrollen und die Maximalwerte für toxische Methotrexat-Serumkonzentrationen, welche Maßnahmen wie die Erhöhung der Calciumfolinat-Dosis oder die Erhöhung der intravenösen Flüssigkeitszufuhr erfordern, können den einzelnen Therapieprotokollen entnommen werden. Als prophylaktische Maßnahme gegen nephrotoxische Wirkungen ist bei der Durchführung einer Therapie mit hochdosiertem Methotrexat eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr und Alkalisierung des Urins erforderlich. Der Urinfluss und der pH-Wert des Urins sollten während der Methotrexat-Infusion überwacht werden.

Calciumfolinat-Rescue

Da das Dosierungsschema der Calciumfolinat-Rescue stark von der Anwendungsart und -methode der mittel- oder hochdosierten Methotrexat-Anwendung abhängt, gibt das Methotrexat-Protokoll das Dosierungsschema der Calciumfolinat-Rescue vor. Daher ist es das Beste, sich hinsichtlich der Anwendungsart und -methode von Calciumfolinat auf das Protokoll für die mittel- oder hochdosierte Methotrexatgabe zu beziehen.

Zusätzlich zur Verabreichung von Calciumfolinat sind Maßnahmen zur Sicherung der prompten Ausscheidung von Methotrexat (Aufrechterhaltung einer hohen Harnproduktion und Harnalkalisierung) ein wesentlicher Bestandteil der Calciumfolinat-Rescue-Behandlung.

Bei einer hochdosierten Behandlung sollte gleichzeitig Folinsäure verabreicht werden. Die Serumkonzentration von Methotrexat ist ein nützlicher Indikator dafür, wie lange die Behandlung mit Folinsäure fortgesetzt werden sollte. Achtundvierzig Stunden nach Beginn der Methotrexat-Infusion sollte der Rest-Methotrexat-Spiegel gemessen werden. Ist der Rest-Methotrexat-Spiegel < 0,5 µmol/l, ist keine weitere Behandlung mit Folinsäure erforderlich.

Die Nierenfunktion muss mittels täglich durchzuführender Messungen des Serumkreatinins überwacht werden. Für ausführlichere Informationen beachten Sie bitte die Fachinformation von Calciumfolinat. Beim Auftreten von Anzeichen einer Leukopenie ist eine vorübergehende Unterbrechung von Methotrexat ratsam.

Die folgenden Schemata sind nur Beispiele.

Erwachsene

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

Methotrexat in niedriger Dosierung wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung akuter lymphatischer Leukämien im Rahmen komplexer Therapieprotokolle zur remissionserhaltenden Therapie. Die üblichen Einzeldosen bewegen sich in einem Rahmen von 20 – 40 mg/m² Methotrexat. Die Erhaltungsdosis bei ALL beträgt 15 – 30 mg/m² einmal oder zweimal wöchentlich.

Weitere Beispiele:

- 3,3 mg/m² in Kombination mit anderen Zytostatika einmal täglich für 4-6 Wochen.
- 2,5 mg/kg jede Woche.
- Dosierungsschema bei Hochdosierung zwischen 1 und 12 g/m² (i.v. 1-6 h), alle 1-3 Wochen wiederholen.
- 20 mg/m² in Kombination mit anderen Zytostatika einmal wöchentlich.

Mammakarzinom

Eine zyklisch verabreichte Kombination aus Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil wurde als adjuvante Behandlung bei radikaler Mastektomie beim primären Mammakarzinom mit Befall der axillären Lymphknoten angewendet. Dabei wird Methotrexat in einer Dosis von 40 mg/m² intravenös am ersten und achten Tag des Zyklus verabreicht. Die Behandlung wird in 3-wöchigen Intervallen wiederholt. Methotrexat in intravenöser Dosierung von 10-60 mg/m² kann zusammen mit anderen zytotoxischen Medikamenten in zyklischen Kombinationsschemata zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms eingesetzt werden.

Osteosarkom

Eine effektive adjuvante Chemotherapie erfordert die Verabreichung mehrerer zytotoxischer Chemotherapeutika. Zusätzlich zu hoch dosiertem Methotrexat mit Calciumfolinat-Rescue können Doxorubicin, Cisplatin und eine Kombination aus Bleomycin, Cyclophosphamid und Dactinomycin (BCD) gegeben werden. Methotrexat wird in hohen Dosierungen (8.000 – 12.000 mg/m²) einmal wöchentlich angewendet. Wenn die Dosis nicht ausreicht, um eine Serumkonzentration von 10^{-3} mol/l bei Beendigung der Infusion zu erreichen, kann die Dosis bei der nachfolgenden Behandlung auf 15 g/m² erhöht werden. Calciumfolinat-Rescue ist erforderlich. Methotrexat wurde auch als alleinige Behandlung bei metastasierten Osteosarkomen angewendet.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten

Da aufgrund des höheren Alters die Leber- und Nierenfunktionsleistungen vermindert und die körpereigenen Folatreserven reduziert sein können, sollte hier eine Dosierungsreduktion von Methotrexat angewandt werden.

Dosierung bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist bei der Anwendung von Methotrexat Vorsicht geboten. Die Methotrexat-Dosierungen sind bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Methotrexat-Serumspiegel zu reduzieren.

- Bei einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min kann die volle Dosis Methotrexat gegeben werden.
- Bei einer Kreatinin-Clearance von 20-50 ml/min kann die halbe Dosis Methotrexat gegeben werden.
- Bei einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min darf Methotrexat nicht gegeben werden.

Patienten mit Einschränkungen der Leberfunktion

Methotrexat darf bei Patienten mit einer bestehenden oder früheren ausgeprägten Lebererkrankung, insbesondere infolge von Alkoholabusus, nicht oder nur mit größter Vorsicht eingesetzt werden. Bei Bilirubinwerten > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) ist Methotrexat kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Im Falle einer anhaltenden Erhöhung der Leberenzyme sollte eine Dosisreduzierung oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen

Methotrexat wird aus Flüssigkeitsansammlungen (z. B. Pleuraerguss, Aszites) nur langsam eliminiert. Dies führt zu einer verlängerten terminalen Halbwertszeit und unerwarteter Toxizität. Bei Patienten mit erheblichen Flüssigkeitsansammlungen wird eine Entfernung der Flüssigkeit vor Beginn der Behandlung und eine Überwachung der Methotrexat-Plasmaspiegel empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Methotrexat sollte bei Kindern mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Die Behandlung sollte nach den entsprechenden Therapieprotokollen für Kinder erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Methotrexat Accord 25 mg/ml darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).
- Alkoholabusus.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min, siehe Abschnitt 4.2).
- Vorbestehenden Blutdyskrasien wie Knochenmarkshypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder ausgeprägter Anämie.
- Schweren, akuten oder chronischen Infektionen wie Tuberkulose und HIV.
- Ulzera in der Mundhöhle und bekannte aktive Ulzera des Magen-Darm-Trakts.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Gleichzeitiger Impfung mit Lebendvakzinen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurden tödlich verlaufene toxische Reaktionen nach intravenöser Anwendung berichtet, verursacht durch eine fehlerhafte Dosisberechnung. Die Berechnung der Dosis muss mit besonderer Sorgfalt erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten müssen während der Therapie angemessen überwacht werden, damit Anzeichen für mögliche toxische Reaktionen oder Nebenwirkungen schnell erkannt und bewertet werden können. Deshalb sollte Methotrexat nur von oder unter der Aufsicht von Ärzten angewendet werden, die Kenntnisse und Erfahrung in der Therapie mit Antimetaboliten haben. Wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (die tödlich sein können) darf Methotrexat nur bei Patienten mit lebensbedrohlichen Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Es wurde über Todesfälle unter der Methotrexat-Therapie bei Behandlung von Tumorerkrankungen berichtet. Die Patienten sollten vom Arzt über die Risiken einer Methotrexat-Therapie aufgeklärt und engmaschig überwacht werden.

Bei der Verabreichung von hochdosiertem Methotrexat an Patienten, die eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erhalten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Fallberichte und veröffentlichte populationspharmakokinetische Studien deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung einiger PPIs, wie Omeprazol, Esomeprazol und Pantoprazol, mit Methotrexat (vor allem in hoher Dosierung) die Serumspiegel von Methotrexat und/oder seinem Metaboliten Hydroxymethotrexat erhöhen und verlängern können, was möglicherweise zu Methotrexat-Toxizitäten führt. In zwei dieser Fälle wurde eine verzögerte Methotrexat-Elimination beobachtet, wenn hochdosiertes Methotrexat zusammen mit PPIs verabreicht wurde, jedoch nicht, wenn Methotrexat zusammen mit Ranitidin verabreicht wurde. Es wurden jedoch keine formellen Arzneimittelwechselwirkungsstudien von Methotrexat mit Ranitidin durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) mit hochdosiertem Methotrexat sollte vermieden werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Es wurden Fälle von neurologischen Nebenwirkungen berichtet, die von Kopfschmerzen bis hin zu Paralyse, Koma und schlaganfallähnlichen Episoden reichten, vor allem bei Kindern und Jugendlichen, die gleichzeitig mit Cytarabin behandelt wurden.

Fertilität

Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen während und für einen kurzen Zeitraum nach Absetzen der Behandlung Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht und während der Anwendungsdauer die Spermatogenese und Oogenese beeinträchtigt. Diese Auswirkungen scheinen nach Absetzen der Therapie in den meisten Fällen reversibel zu sein.

Teratogenität – Risiko für die Fortpflanzung

Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Abort und fetalen Fehlbildungen. Daher sollte das potenzielle Risiko von Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Fehlgeburten und angeborene Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6). Bei nicht-onkologischen Indikationen muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor Methotrexat Accord angewendet wird. Werden Frauen im gebärfähigen Alter behandelt, so ist während der Behandlung und für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden.

Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Bei Patienten, die Methotrexat erhielten, wurden Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) berichtet, meist in Kombination mit anderen Immunsuppressiva. PML kann tödlich sein und sollte bei der Differentialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit neu aufgetretenen oder sich verschlechternden neurologischen Symptomen berücksichtigt werden.

Tumorlysesyndrom

Bei Patienten mit schnell wachsenden Tumoren kann Methotrexat, wie andere zytostatische Arzneimittel, ein Tumorlysesyndrom induzieren. Geeignete unterstützende und pharmakologische Maßnahmen können diese Komplikation verhindern oder mildern.

Methotrexat und NSAR

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat (zumeist in hoher Dosierung) und nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) wurden unerwartete, schwere (einschließlich tödlich verlaufende) Fälle von Myelosuppression, aplastischer Anämie und gastrointestinaler Toxizität beschrieben (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Photosensitivität

Bei einigen Personen, die Methotrexat einnehmen, wurde eine Photosensitivität beobachtet, die sich durch eine übertriebene Sonnenbrandreaktion manifestiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder UV-Strahlen sollte vermieden werden, sofern sie nicht medizinisch indiziert ist. Patienten sollten einen geeigneten Sonnenschutz verwenden, um sich vor intensivem Sonnenlicht zu schützen.

Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Strahlentherapie kann das Risiko für das Auftreten einer Weichteil- oder Knochennekrose erhöhen.

Die intravenöse Anwendung von Methotrexat kann auch zu akuter Enzephalitis und akuter Enzephalopathie, möglicherweise mit Todesfolge, führen.

Pleuraergüsse und Aszites sollten vor Beginn der Methotrexat-Behandlung entfernt werden (siehe Abschnitt 4.2). Beim Auftreten von Stomatitis, Diarrhöen, Hämatemesis oder Schwarzfärbung des Stuhls ist die Therapie zu unterbrechen, da ansonsten eine hämorrhagische Enteritis und durch Darmperforation bedingte Todesfälle auftreten können (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Bei bestehendem Folsäuremangel kann die Toxizität von Methotrexat erhöht werden.

Bei hoher Dosierung von Methotrexat dürfen keine konservierungsmittelhaltigen Lösungsmittel verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Methotrexat-Lösungen, die den Konservierungsstoff Benzylalkohol enthalten, werden für die Anwendung bei Säuglingen/Kleinkindern nicht empfohlen. Bei Säuglingen/Kleinkindern ist nach intravenöser Behandlung mit Lösungen, die das Konservierungsmittel Benzylalkohol enthalten, das Gasping-Syndrom mit Todesfolge beschrieben worden. Die Symptome beinhalten ein schnelles Einsetzen von Atembeschwerden, Hypotonie, Bradykardie und kardiovaskulären Kollaps.

Infektionen oder Erkrankungen des Immunsystems

Methotrexat ist bei Vorliegen einer bestehenden Infektion mit großer Vorsicht anzuwenden und normalerweise kontraindiziert bei Patienten, die eine manifeste Immunsuppression oder einen im Labor nachgewiesenen Immundefekt aufweisen.

Es können Lungenentzündungen auftreten (die in bestimmten Fällen zu respiratorischer Insuffizienz führen können). Während der Methotrexat-Therapie können opportunistische Infektionen einschließlich einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie auftreten, die tödlich verlaufen können. Wenn sich ein Patient mit pulmonalen Symptomen vorstellt, sollte die Möglichkeit einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Immunisierung

Methotrexat kann die Ergebnisse immunologischer Tests verfälschen. Die Immunisierung nach einer Impfung kann in Verbindung mit der Methotrexat-Behandlung weniger wirksam sein. Besondere Vorsicht ist geboten bei Vorliegen inaktiver, chronischer Infektionen (z. B. Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C), da diese aktiviert werden können. Impfungen mit Lebendvakzinen sollten daher bei Patienten unter einer Methotrexat-Therapie vermieden werden.

Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Zu Beginn der Behandlung mit Methotrexat müssen Patienten sorgfältig überwacht werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können. Vor Therapiebeginn sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild, Thrombozyten, Leberenzyme, Hepatitis-Serologie (B und C), Nierenfunktionstests sowie Thorax-Röntgenbild. Da es jedoch auch unter niedriger Dosierung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine sorgfältige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden.

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich sein zu Beginn der Behandlung, bei Dosisänderung oder während Phasen mit einem erhöhten Risiko für erhöhte Methotrexat-Spiegel (z. B. Dehydratation).

Falls erforderlich, ist eine Knochenmarkbiopsie durchzuführen.

Regelmäßige Kontrollen des Methotrexat-Serumspiegels sind in Abhängigkeit von der Dosierung bzw. dem angewandten Therapieprotokoll erforderlich. Hierdurch kann die Toxizität einer Methotrexat-Behandlung erheblich verringert werden.

Leukopenie und Thrombopenie treten im Allgemeinen 4 bis 14 Tage nach Gabe von Methotrexat auf. Selten kommt es 12 bis 21 Tage nach Anwendung von Methotrexat zu einer zweiten leukopenischen Phase. Die Methotrexat-Therapie sollte nur fortgesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko einer schweren Myelosuppression überwiegt (siehe Abschnitt 4.2).

Suppression des hämatopoetischen Systems: Eine durch Methotrexat verursachte Suppression des hämatopoetischen Systems kann abrupt und bei anscheinend sicheren Dosierungen auftreten. Im Falle eines signifikanten Rückgangs der Leukozyten- oder Thrombozytenwerte ist die Behandlung sofort abzubrechen und eine geeignete unterstützende Therapie einzuleiten. Die Patienten müssen angewiesen werden, alle Zeichen und Symptome einer Infektion zu melden. Bei Patienten, die zusätzlich hepatotoxische Medikamente einnehmen (z. B. Leflunomid, Trimethoprim/Cotrimoxazol und Cytarabin), müssen Blutbild und Thrombozyten engmaschig überwacht werden.

Leberfunktionstests: Besondere Aufmerksamkeit sollte auf das Auftreten von Lebertoxizität gelegt werden. Die Behandlung sollte nicht eingeleitet bzw. unterbrochen werden, wenn Leberfunktionstests oder Leberbiopsien vor oder während der Therapie abnorme Ergebnisse zeigen. Derartige Abweichungen sollten sich innerhalb von zwei Wochen normalisieren. Anschließend kann die Therapie nach Ermessen des Arztes weitergeführt werden. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um festzustellen, ob Lebertoxizität durch eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte oder Propeptid vom Typ-III-Kollagen ausreichend nachgewiesen werden kann. Die Entscheidung sollte von Fall zu Fall getroffen werden. Zudem sollte zwischen Patienten ohne Risikofaktoren und Patienten mit Risikofaktoren unterschieden werden, z. B. exzessiver Alkoholkonsum in der Anamnese, persistierende Erhöhung der Leberenzyme, Lebererkrankungen in der Anamnese, erbliche Lebererkrankungen in der Familienanamnese, Diabetes mellitus, Adipositas, zurückliegender Kontakt mit hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien, längerfristige Behandlung mit Methotrexat oder eine kumulative Dosis von 1,5 g Methotrexat oder mehr.

Untersuchung der leberbezogenen Enzyme im Serum: Ein temporärer Anstieg der Transaminasen auf das Zwei- oder Dreifache des oberen Normwerts wurde mit einer Häufigkeit von 13 – 20 % berichtet. Im Falle eines dauerhaften Anstiegs der Leberenzyme ist eine Dosisreduzierung oder Therapieabbruch in Erwägung zu ziehen.

Insulinpflichtiger Diabetes

Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus sind engmaschig zu überwachen, weil es zu Leberzirrhose und einem Transaminasenanstieg kommen kann.

Wegen seiner hepatotoxischen Wirkung ist während einer Methotrexat-Therapie auf die Einnahme von hepatotoxischen und potenziell hepatotoxischen Mitteln, *sofern nicht unbedingt erforderlich*, zu verzichten und Alkoholkonsum sollte vermieden oder stark reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid) einnehmen, sollte eine engmaschigere Kontrolle der Leberenzyme durchgeführt werden. Gleiches gilt, wenn gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel angewendet werden.

Maligne Lymphome können bei Patienten auftreten, die niedrig dosiertes Methotrexat erhalten, so dass Methotrexat abgesetzt werden muss. Sollten sich die Lymphome nicht spontan zurückbilden, ist die Einleitung einer zytotoxischen Therapie erforderlich.

Nierenfunktion: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Methotrexat-Therapie mit Nierenfunktionsprüfungen und Urinanalyse kontrolliert werden, da im Falle einer Niereninsuffizienz erhöhte Serumkonzentrationen erwartet werden, die schwere Nebenwirkungen auslösen können.

Bei möglicherweise eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. bei älteren Patienten) sollte die Überwachung engmaschiger erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika) oder potenziell zu Blutbildungsstörungen führen können. Dehydratation kann ebenfalls die Toxizität von Methotrexat steigern. Zur Reduzierung der renalen Toxizität wird eine ausreichende intravenöse Flüssigkeitszufuhr und die Alkalisierung des Urins empfohlen.

Respiratorisches System: Eine akute oder chronische interstitielle Pneumonitis, die oft mit Bluteosinophilie einhergeht, kann auftreten und es wurden Todesfälle berichtet. Die Symptome umfassen typischerweise Dyspnoe, Husten (insbesondere trockener, unproduktiver Husten), Thoraxschmerzen und Fieber. Die Patienten sollten bei jeder Nachkontrolle sorgfältig auf diese Symptome kontrolliert werden. Die Patienten sollten auf das Risiko einer Pneumonitis hingewiesen werden und angehalten werden, bei anhaltendem Husten oder anhaltender Kurzatmigkeit unverzüglich ihren Arzt zu konsultieren.

Außerdem wurde von pulmonaler alveolärer Blutung bei der Anwendung von Methotrexat bei rheumatologischen und ähnlichen Indikationen berichtet. Dieses Ereignis kann auch mit Vaskulitis und anderen Komorbiditäten in Verbindung stehen. Es sollte eine sofortige Untersuchung in Betracht gezogen werden, wenn Verdacht auf eine pulmonale alveoläre Blutung besteht, um die Diagnose zu bestätigen.

Das Auftreten von pulmonalen Symptomen erfordert das Absetzen der Methotrexat-Therapie und eine gründliche Abklärung (einschließlich Thorax-Röntgenbild), um eine Infektion auszuschließen. Wenn Verdacht auf eine Methotrexat-induzierte Lungenerkrankung besteht, sollte eine Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet werden. Die Behandlung mit Methotrexat darf nicht neu begonnen werden.

Pulmonale Symptome erfordern eine schnelle Diagnose und das Absetzen der Methotrexat-Therapie. Eine Pneumonie kann bei allen Dosierungen auftreten.

Vitaminpräparate und andere Präparate, die Folsäure, Folinsäure oder deren Derivate enthalten, können die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Hochdosistherapie: Es gibt außerdem Berichte über Leukoenzephalopathie nach intravenös verabreichtem hochdosiertem Methotrexat mit vorangegangener Schädelbestrahlung.

Obwohl berichtet wurde, dass Methotrexat Chromosomenschäden an Körperzellen von Tieren und Knochenmarkzellen von Menschen verursacht, sind diese Auswirkungen vorübergehend und reversibel. Bei Patienten, die mit Methotrexat behandelt werden, liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor, um ein erhöhtes Neoplasie-Risiko abschließend beurteilen zu können.

Kinder und Jugendliche

Bei der Anwendung von Methotrexat bei Kindern ist besondere Vorsicht geboten. Die Behandlung sollte sich nach den aktuellen speziell für Kinder entwickelten Therapieprotokollen richten. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) kann nach Behandlung mit mittelhoch dosiertem intravenösem Methotrexat (1 g/m^2) eine schwere Neurotoxizität auftreten, die sich häufig als generalisierter oder fokaler epileptischer Anfall äußert. Bei symptomatischen Patienten wurden in diagnostischen bildgebenden Untersuchungen gewöhnlich Leukenzephalopathie und/oder mikroangiopathische Kalzifizierungen beobachtet.

Ältere Patienten

Die Dosierung von Methotrexat sollte an die aufgrund des höheren Alters verminderte Leber- und Nierenfunktionsleistung und die verminderten Folsäure-Reserven angepasst werden. Die Patienten müssen in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 193,98 mg Natrium pro maximaler Tagesdosis, entsprechend 9,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Methotrexat wird normalerweise in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet. Bei der Kombinationschemotherapie mit Arzneimitteln gleicher pharmakologischer Wirkung ist mit additiver Toxizität zu rechnen, insbesondere hinsichtlich Knochenmarkhemmung, Nieren-, Magen-Darm- und Lungentoxizität (siehe Abschnitt 4.4).

Beachten Sie die pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Methotrexat, Antikonvulsiva (verminderte Methotrexat-Blutspiegel) und 5-Fluorouracil (erhöhte $t_{½}$ von 5-Fluorouracil).

Bei einer (Vor-)Behandlung mit Substanzen, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark haben können (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol [Co-Trimoxazol], Chloramphenicol, Pyrimethamin), ist das Risiko ausgeprägter Störungen der Hämatopoese während der Methotrexat-Therapie zu beachten.

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die einen Folatmangel verursachen (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann zu einer erhöhten Toxizität von Methotrexat führen. Daher ist bei Patienten mit bestehendem Folsäuremangel besondere Vorsicht geboten.

Eine verzögerte Methotrexat-Clearance in Kombination mit anderen Zytostatika sollte in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem kann Methotrexat Impf- und Testergebnisse (immunologische Verfahren zur Erfassung der Immunreaktion) verfälschen. Während der Methotrexat-Therapie dürfen gleichzeitig keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR)

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) dürfen nicht vor oder zusammen mit hohen Methotrexat-Dosen, wie sie z. B. zur Behandlung eines Osteosarkoms verwendet werden, verabreicht werden. Die gleichzeitige Gabe von NSAR und einer Methotrexat-Hochdosistherapie führte zu erhöhten und länger anhaltenden Methotrexat-Serumspiegeln, wodurch es zu Todesfällen aufgrund schwerer hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität kam. Im Tierversuch führten nichtsteroidale Antiphlogistika einschließlich Salicylsäure zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung der Toxizität aufgrund der erhöhten Methotrexat-Spiegel. Daher sollten NSAR und niedrig dosiertes Methotrexat nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

Distickstoffmonoxid

Die Anwendung von Distickstoffmonoxid (Lachgas) verstärkt die Wirkung von Methotrexat auf den Folatstoffwechsel und führt zu einer erhöhten Toxizität wie etwa einer schweren unvorhersehbaren Myelosuppression und Stomatitis und Neurotoxizität bei intrathekaler Verabreichung. Auch wenn dieser Effekt durch die Gabe von Kalziumfolinat gemildert werden kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Distickstoffmonoxid vermieden werden.

Leflunomid

Die kombinierte Anwendung von Methotrexat mit Leflunomid kann das Risiko einer Panzytopenie und einer interstitiellen Pneumonitis erhöhen.

Probenecid

Probenecid kann eine Verminderung der tubulären Sekretion bewirken und darf nicht zusammen mit Methotrexat gegeben werden.

Orale Antibiotika

Orale Antibiotika wie Tetrazykline, Chloramphenicol und nicht resorbierbare Breitbandantibiotika können die intestinale Resorption von Methotrexat reduzieren oder den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, indem sie die Darmflora und den durch Bakterien bedingten Methotrexat-Metabolismus hemmen. Trimethoprim/Sulfamethoxazol hat bei gleichzeitiger Methotrexat-Behandlung in seltenen Fällen zu einer erhöhten Toxizität (Knochenmarksuppression) geführt, vermutlich aufgrund der herabgesetzten tubulären Sekretion und/oder einer zusätzlichen Verursachung eines Folatmangelzustands.

Antibiotika wie Penicilline, Glykopeptide, Sulfonamide, Ciprofloxacin und Cefalotin können in Einzelfällen die renale Clearance von Methotrexat vermindern, so dass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten können.

Chemotherapeutika

Eine Verstärkung der Nephrotoxizität kann bei Kombination von Hochdosis-Methotrexat mit potenziell nephrotoxischen Chemotherapeutika (z. B. Cisplatin) auftreten.

Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie während der Anwendung von Methotrexat kann das Risiko für eine Weichteil- oder Knochennekrose erhöhen.

Cytarabin

Bei zeitgleicher Gabe von Methotrexat mit Cytarabin kann das Risiko schwerer neurologischer Nebenwirkungen, z. B. Kopfschmerzen, Paralyse, Koma und schlaganfallähnliche Episoden, erhöht sein.

Hepatotoxische Arzneimittel

Das Risiko für eine erhöhte Hepatotoxizität bei Anwendung von Methotrexat zeitgleich mit anderen hepatotoxischen Präparaten ist nicht untersucht worden. Es wurde jedoch über Hepatotoxizität berichtet. Patienten, die gleichzeitig mit Medikamenten behandelt werden, deren hepatoxische Wirkung bekannt ist (z. B. Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin, Retinoide) sollten engmaschig auf eine möglicherweise erhöhte Hepatotoxizität untersucht werden.

Regelmäßiger Alkoholkonsum und die Verabreichung von zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimitteln erhöhen die Wahrscheinlichkeit hepatotoxischer Wirkungen von Methotrexat.

Hämatotoxische Arzneimittel

Die Anwendung zusätzlicher hämatotoxischer Arzneimittel erhöht die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender hämatotoxischer Nebenwirkungen von Methotrexat. Die gleichzeitige Verabreichung von Metamizol und Methotrexat kann die hämatotoxische Wirkung von Methotrexat insbesondere bei älteren Patienten verstärken. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung zu vermeiden.

Theophyllin

Methotrexat kann die Theophyllin-Clearance vermindern. Eine regelmäßige Bestimmung des Theophyllin-Plasmaspiegels ist daher während einer gleichzeitigen Methotrexat Behandlung erforderlich. Exzessiver Konsum von koffein- oder theophyllinhaltigen Getränken (Kaffee, koffeinhaltige Getränke, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie vermieden werden, da die Wirksamkeit von Methotrexat aufgrund einer möglichen Wechselwirkung zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an Adenosin Rezeptoren vermindert sein kann.

Mercaptopurin

Methotrexat kann den Plasmaspiegel von Mercaptopurin erhöhen, so dass bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat und Mercaptopurin eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Arzneimittel mit hoher Plasmaeiweißbindung

Methotrexat ist teilweise an Serumalbumin gebunden. Andere stark gebundene Arzneimittel wie Salicylate, Phenylbutazon, Phenytoin, Barbiturate, Tranquilizer, orale Kontrazeptiva, Tetrazykline, Amidopyrinderivate, Sulfonamide, Hypoglykämika, Diuretika, saure Entzündungshemmer und para-Aminobenzoesäure können die Toxizität von Methotrexat durch Verdrängung erhöhen und damit die Bioverfügbarkeit steigern (indirekte Dosissteigerung).

Furosemid

Die zeitgleiche Verabreichung von Furosemid und Methotrexat kann zu erhöhten Methotrexatspiegeln aufgrund kompetitiver Hemmung der tubulären Sekretion führen.

Vitamine

Vitaminpräparate, die Folsäure oder ihre Derivate enthalten, können die Wirksamkeit von systemisch verabreichtem Methotrexat beeinträchtigen. Demgegenüber können Erkrankungen, bei denen ein Folsäuremangel besteht, das Toxizitätsrisiko von Methotrexat erhöhen.

Protonenpumpenhemmer

Literaturangaben zufolge kann die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenhemmern und Methotrexat, insbesondere in hoher Dosierung, in erhöhten Plasmawerten und einer verzögerten Ausscheidung von Methotrexat und/oder dessen Metaboliten resultieren und somit möglicherweise zu Methotrexat-Toxizität führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat und Omeprazol hat zu einer verzögerten renalen Elimination von Methotrexat geführt. In Kombination mit Pantoprazol wurde in einem Fall über eine gehemmte renale Elimination des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat mit Myalgie und Schüttelfrost berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden. Während der Behandlung und während eines Zeitraums von mindestens 6 Monaten nach Absetzen der Behandlung mit Methotrexat ist eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Vor dem Beginn der Therapie sind Frauen im gebärfähigen Alter über das Risiko von Fehlbildungen im Zusammenhang mit Methotrexat zu informieren und das Bestehen einer Schwangerschaft ist mit Sicherheit auszuschließen, indem angemessene Maßnahmen, z. B. ein Schwangerschaftstest, durchgeführt werden. Während der Behandlung sollten Schwangerschaftstests in Übereinstimmung mit dem klinischen Bedarf wiederholt werden (z. B. nach Verhütungsunterbrechungen). Patientinnen im gebärfähigen Alter sind im Hinblick auf die Verhütung und Planung von Schwangerschaften zu beraten.

Empfängnisverhütung bei Männern

Es ist nicht bekannt, ob Methotrexat sich im Samen anreichert. In tierexperimentellen Studien hat sich Methotrexat als genotoxisch erwiesen, sodass das Risiko genotoxischer Auswirkungen auf das Sperma nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Begrenzte klinische Evidenz deutet nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten besteht, wenn der Vater Methotrexat in geringen Dosen erhalten hat (weniger als 30 mg/Woche). Für höhere Dosen liegen keine ausreichenden Daten vor, um das Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten nach väterlicher Exposition einzuschätzen.

Sexuell aktiven männlichen Patienten oder ihren Partnerinnen wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, während der Behandlung des männlichen Patienten sowie für mindestens 3 Monate nach dem Absetzen von Methotrexat eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männer sollten während der Therapie und während eines Zeitraums von 3 Monaten nach Absetzen von Methotrexat keinen Samen spenden.

Schwangerschaft

Methotrexat ist bei nicht onkologischen Indikationen während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte es während der Behandlung mit Methotrexat und im Zeitraum von bis zu sechs Monaten nach Absetzen von Methotrexat zu einer Schwangerschaft kommen, sollte eine medizinische Beratung über das Risiko schädlicher, im Zusammenhang mit der Behandlung stehender Wirkungen auf das Kind erfolgen, und es sind Ultraschalluntersuchungen durchzuführen, um die normale Entwicklung des Fetus zu bestätigen. In tierexperimentellen Studien hat Methotrexat eine Reproduktionstoxizität gezeigt, insbesondere im ersten Trimenon (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Methotrexat beim Menschen eine teratogene Wirkung hat; es wurde berichtet, den Tod des Fetus, Fehlgeburten und/oder kongenitale Anomalien zu verursachen (z. B. kraniofaziale, kardiovaskuläre, das Zentralnervensystem und die Extremitäten betreffende Anomalien).

Methotrexat ist ein starkes menschliches Teratogen, das im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft das Risiko für spontane Aborte, intrauterine Wachstumsstörungen und kongenitale Fehlbildungen erhöht.

• Spontane Aborte wurden bei 42,5 % der Schwangeren unter Methotrexat Therapie in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) beobachtet. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, betrug die Rate gemeldeter Aborte 22,5 %.

• Schwerwiegende Geburtsfehler traten bei 6,6 % der Lebendgeburten von Frauen auf, die während der Schwangerschaft Methotrexat in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) erhalten hatten. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, waren etwa 4 % der Lebendgeburten betroffen.

Für die Exposition gegenüber höheren Methotrexat-Dosen als 30 mg/Woche während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten vor, aber es sind höhere Raten spontaner Aborte und kongenitaler Fehlbildungen zu erwarten, insbesondere bei Dosen, die üblicherweise in onkologischen Indikationen verwendet werden.

War Methotrexat vor der Empfängnis abgesetzt worden, wurde über normale Schwangerschaften berichtet.

Bei Anwendung in onkologischen Indikationen sollte Methotrexat nicht während der Schwangerschaft und insbesondere nicht im ersten Trimenon der Schwangerschaft verabreicht werden. Der Nutzen der Behandlung muss in jedem einzelnen Fall gegen das potenzielle Risiko für den Fetus abgewogen werden. Falls das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird, oder wenn die Patientin während der Behandlung mit Methotrexat schwanger wird, sollte sie über das potenzielle Risiko für den Fetus informiert werden.

Stillzeit

Methotrexat geht in solchen Mengen in die Muttermilch über, dass selbst bei therapeutischen Dosen ein Risiko für das Kind besteht. Das Stillen muss daher vor der Behandlung mit Methotrexat abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Methotrexat beeinträchtigt die Spermatogenese und die Oogenese und kann die Fertilität mindern. Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht. Diese Auswirkungen scheinen nach Absetzen der Therapie in den meisten Fällen reversibel zu sein. In onkologischen Indikationen wird Frauen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, geraten, möglichst noch vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle zu konsultieren und Männer sollten sich bezüglich der Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten lassen, bevor sie mit der Therapie beginnen, da Methotrexat in höheren Dosen genotoxisch sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da Nebenwirkungen wie Erschöpfung und Schwindelgefühle auftreten können, können das Reaktionsvermögen und die Urteilskraft eingeschränkt sein. Dies ist zu berücksichtigen, wenn ein Fahrzeug gelenkt oder eine Arbeit verrichtet werden soll, die ein hohes Maß an Präzision erfordert.

4.8 Nebenwirkungen

Konventionelle und Hochdosistherapie

Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von der verabreichten Dosis, Anwendungsart und Dauer der Methotrexat-Behandlung. Nebenwirkungen wurden bei allen Dosen beobachtet und können jederzeit während der Behandlung auftreten. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Beim Auftreten von Nebenwirkungen sollten je nach deren Schweregrad und Intensität ggf. die Dosierung reduziert oder die Therapie unterbrochen und geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.9). Bei Wiederaufnahme einer Methotrexat-Therapie sollte diese mit Vorsicht weitergeführt werden unter eingehender Begutachtung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöhter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten von Toxizität.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind ulzerative Stomatitis, Leukopenie, Übelkeit und Blähgefühl. Weitere häufig berichtete Nebenwirkungen sind Unwohlsein, ungewöhnliche Müdigkeit, Schüttelfrost und Fieber, Schwindel, verminderte Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen. Eine Behandlung mit Folinsäure während der Hochdosistherapie kann einigen Nebenwirkungen entgegenwirken oder sie lindern. Bei Anzeichen einer Leukopenie wird ein vorübergehender Abbruch der Therapie empfohlen.

Siehe Tabelle 1 auf den folgenden Seiten.

Außerdem wurde über die folgenden Nebenwirkungen berichtet, deren Häufigkeit jedoch nicht bekannt ist: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (einschließlich reversibler Fälle), fetaler Tod, fetale Missbildungen, Abort.

Tabelle 1

Systemorganklasse	**Sehr häufig** (≥ 1/10)	**Häufig** (≥ 1/100 bis < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	**Sehr selten** (<1/10.000)	**Unbekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Herpes zoster			Sepsis, opportunistische Infektionen, die tödlich verlaufen können, Zytomegalievirus-Infektionen	
Herzerkrankungen				Perikarderguss, Perikarditis, Perikardtamponade		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie	Panzytopenie, Agranulozytose, Blutbildungsstörungen	Megaloblastäre Anämie	Schwere Fälle von Myelodepression, aplastische Anämie. Lymphadenopathie, Eosinophilie und Neutropenie, lymphoproliferative Erkrankungen	Hämorrhagien, Hämatom
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktoide Reaktionen, allergische Vaskulitis		Immunsuppression, Hypogammaglobulinämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Diabetes mellitus		
Psychiatrische Erkrankungen					Insomnie, Störungen der kognitiven Funktionen	Psychose
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit	Schwindel, Verwirrtheit, Depression, Krampfanfälle, Konvulsionen, Enzephalopathie	Stark gestörtes Sehvermögen Stimmungsschwankungen, Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie, Myelopathie	Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesien in den Extremitäten, veränderter Geschmackssinn (metallischer Geschmack), Meningismus (Lähmungen, Erbrechen), akute aseptische Meningitis	
Augenerkrankungen				Sehstörungen, Verschwommen Sehen	Konjunktivitis, Retinopathie, vorübergehende Erblindung/ Sehverlust, periorbitale Ödeme, Blepharitis, Epiphora, Photophobie	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Einzelne Fälle von Lymphomen, die in manchen Fällen zurückgingen, nachdem die Methotrexat-Therapie abgebrochen wurde.		Tumorlysesyndrom	
Gefäßerkrankungen			Vaskulitis	Hypotonie, thromboembolische Ereignisse (einschließlich arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose, Retina-Venenthrombose und Lungenembolie)		Hirnödem, Petechie

Systemorgan-klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Atem-wege, des Brustraums und Mediastinums		Lungenkomplika-tion aufgrund einer interstitiellen Alveolitis/ Pneumonitis, die zum Tode führen können (unab-hängig von der Dosis und Dauer der Methotrexat-Therapie). Typische Symptome können allgemei-nes Krankheits-gefühl, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit, die in Ruhedys-pnoe übergehen kann, Thorax-schmerzen und Fieber sein. Bei Verdacht auf diese Komplika-tionen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzusetzen und eine sorgfältige Untersuchung, u. a. zum Ausschluss von Infektionen (einschließlich Pneumonie) erforderlich	Lungenfibrose	Pharyngitis, Apnoe, Asthma bronchialis	Pneumo-cystis-jirovecii-Pneumonie, Dyspnoe, chro-nisch obstruktive Lungenerkrankung. Infektionen einschließlich Pneumonie wurden ebenfalls beobach-tet. Pleuraerguss	Akutes Lungenödem
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauch-schmerzen, Entzündung und Ulzerati-onen der Schleimhaut in Mund und Rachen (vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Gabe von Methotrexat). Stomatitis, Dyspepsie	Diarrhö (vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Gabe von Methotrexat).	Gastrointestinale Blutungen und Ulzerationen, Pankreatitis	Gingivitis, Enteritis, Melaena (Blut im Stuhl), Malabsorption	Hämatemesis (Erbrechen von Blut), toxisches Megakolon	
Leber- und Gallen-erkrankungen	Anstieg der Leberenzyme (ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase und Bilirubin).		Leberverfettung, Leberfibrose und Leberzirrhose (häufiges Auftreten trotz regelmäßig überwachter, normaler Leberen-zyme); diabetischer Stoffwechsel, Abfall des Serum-albumins	Akute Hepatitis und Hepatotoxizi-tät	Reaktivierung einer chronischen Hepatitis, akuter Leberzerfall, Ferner wurden Herpes-simplex-Hepatitis, und Leberinsuffi-zienz beobachtet (siehe auch Hinweise zur Leberbiopsie in Abschnitt 4.4)	Metabolische Störung

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Exantheme Erytheme, Juckreiz	Urtikaria, Pigmentierung der Haut, Alopezie, Zunahme von Rheumaknoten, Gürtelrose, schmerzhafte Erosionen von psoriatischer Plaque. Schwere toxische Reaktionen: Vaskulitis, herpetiforme Hauteruptionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Lichtempfindlichkeitsreaktionen	Verstärkte Pigmentierung der Nägel, Akne, Petechien, Ekchymosen, Erythema multiforme, erythematöse Hauteruptionen	Furunkulose, Teleangiektasie, akute Paronychie. Ferner wurden Nokardiose, Histoplasma-Mykose, Cryptococcus-Mykose, und disseminierter Herpes simplex berichtet. Allergische Vaskulitis, Hidradenitis	Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis, Hautnekrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Osteoporose, Arthralgie, Myalgie	Stressfraktur		Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Entzündungen und Ulzerationen der Harnblase (möglicherweise mit Hämaturie), Dysurie	Nierenversagen, Oligurie, Anurie, Azotämie, Hyperurikämie, erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Konzentrationen im Blut	Proteinurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Vaginale Ulzerationen und Entzündungen		Libidoverlust, Impotenz, Oligospermie, Menstruationsstörungen, Scheidenausfluss, Unfruchtbarkeit, Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock		Fieber, Wundheilungsstörungen	

Systemische Organtoxizität

Lymphom

Gelegentlich wurde bei der Anwendung von niedrig dosiertem Methotrexat über das Auftreten von malignen Lymphomen berichtet, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben und daher keine Behandlung mit Zytostatika erforderten. Beim Auftreten von Lymphomen sollte daher erst die Methotrexat-Therapie abgebrochen werden und erst, wenn das Lymphom nicht zurückgeht, eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Blutsystem

Methotrexat kann die Hämatopoese beeinträchtigen und Anämie, aplastische Anämie, Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie hervorrufen. Bei Patienten mit Malignomen und zugrunde liegenden Faktoren, die die Hämatopoese beeinträchtigen, darf Methotrexat nur mit Vorsicht angewandt werden. Bei der Behandlung neoplastischer Erkrankungen sollte die Methotrexat-Therapie nur durchgeführt werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko einer schweren Myelosuppression überwiegt.

Lungen

Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen, z. B. akute und chronische interstitielle Pneumonitis, sind potenziell gefährliche Komplikationen, die zu jeder Zeit der Therapie auftreten können. Derartige Nebenwirkungen wurden schon bei geringen Dosen berichtet und waren nicht immer vollständig reversibel. Es wurden Todesfälle gemeldet. Pulmonale Komplikationen oder Symptome wie trockener Reizhusten, Fieber, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Hypoxämie und Infiltrate im Thorax-Röntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung sein und erfordern einen Abbruch der Behandlung und sorgfältige Abklärung. Lungenkomplikationen können bei allen Dosierungen auftreten. Infektionen (einschließlich Pneumonie) müssen ausgeschlossen werden.

Gastrointestinaltrakt

Beim Auftreten von Erbrechen, Diarrhö oder Stomatitis und damit einhergehender Dehydratation muss die Methotrexat-Therapie abgebrochen werden,

bis sich der Patient erholt hat. Es kann zu einer hämorrhagischen Enteritis und zum Tod durch intestinale Perforation kommen. Bei Patienten mit peptischem Ulkus oder Colitis ulcerosa darf Methotrexat nur mit großer Vorsicht angewandt werden. Eine Stomatitis kann durch Mundspülungen mit Folinsäure vermieden bzw. gelindert werden.

Leber

Methotrexat kann akute Hepatitis und chronische Lebertoxizität (Fibrosen und Zirrhosen) hervorrufen. Chronische Hepatotoxizität kann tödlich verlaufen und tritt im Allgemeinen erst nach längerer Anwendung (2 Jahre oder mehr) und ab einer kumulativen Gesamtdosis von 1,5 g auf. Studien mit Psoriasis-Patienten haben gezeigt, dass die Hepatotoxizität proportional zur Kumulativdosis war und durch Alkoholismus, Übergewicht, Diabetes mellitus und fortgeschrittenes Alter verstärkt wurde.

Akute Erhöhungen der leberbezogenen Enzyme werden häufig beobachtet. Diese sind gewöhnlich vorübergehend und erfordern in der Regel keine Therapieanpassung. Jedoch können anhaltende Anomalien der leberbezogenen Enzyme und/oder ein Abfall des Serumalbumins ein Anzeichen für eine schwere Lebertoxizität sein.

Methotrexat verursachte die Reaktivierung von Hepatitis-B-Infektionen und Exazerbation von Hepatitis-C-Infektionen, die in einigen Fällen zum Tod führten. Einige Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung traten nach dem Absetzen von Methotrexat auf. Um eine vorbestehende Lebererkrankung bei Patienten mit früheren Hepatitis-B- oder -C-Infektionen beurteilen zu können, sollten klinische und Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Daraus resultierend kann sich eine Methotrexat-Behandlung für einige Patienten als ungeeignet erweisen.

Bei einer gestörten Leberfunktion können sich die Nebenwirkungen von Methotrexat (insbesondere Stomatitis) verschlimmern.

Nieren

Methotrexat kann Nierenschäden verursachen, die zu akutem Nierenversagen führen können. Die Nierenfunktion kann sich nach einer Hochdosistherapie so weit verschlechtern, dass die Ausscheidung von Methotrexat gehemmt wird, was wiederum zu einer systemischen Toxizität durch Methotrexat führen kann. Zur Prophylaxe eines Nierenversagens sind eine Alkalisierung des Urins und ausreichende Flüssigkeitszufuhr (mindestens 3 l/Tag) unbedingt erforderlich. Zudem sollten der Serumspiegel von Methotrexat und die Nierenfunktion überwacht werden.

Haut

Über das Auftreten schwerer, gelegentlich tödlich verlaufener Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) nach einmaliger oder kontinuierlicher Methotrexat-Gabe wurde berichtet. Diese Nebenwirkungen traten innerhalb weniger Tage nach oraler, intramuskulärer oder intravenöser Behandlung mit Methotrexat auf. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat verstärkt werden.

Zentralnervensystem

Bei Patienten mit vorausgegangener kraniospinaler Radiotherapie wurde nach intravenöser Gabe von Methotrexat über Leukenzephalopathie berichtet. Bei Patienten im Kindesalter mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) kann nach Behandlung mit mittelhoch dosiertem intravenösem Methotrexat (1 g/m^2) eine schwere Neurotoxizität (Schädigung des Nervensystems) auftreten, die sich häufig als generalisierter oder fokaler epileptischer Anfall äußert. Bei symptomatischen Patienten wurden in diagnostischen bildgebenden Untersuchungen gewöhnlich Leukenzephalopathie und/oder mikroangiopathische Kalzifikation beobachtet.

Chronische Leukenzephalopathie wurde auch bei Patienten berichtet, die eine wiederholte Methotrexat-Hochdosistherapie mit Folinsäure ohne vorausgegangene Schädelbestrahlung erhielten. Das Absetzen von Methotrexat führt nicht immer zu einer vollständigen Rückbildung aufgetretener Nebenwirkungen. Über Leukoenzephalopathie wurde auch bei Patienten berichtet, die mit Methotrexat-Tabletten behandelt wurden.

Unter hochdosierter Methotrexat-Therapie wurde auch ein vorübergehendes akutes neurologisches Syndrom beobachtet, welches sich u. a. in Verhaltensanomalien, fokalen sensomotorischen Symptomen (einschließlich vorübergehender Erblindung) und anomalen Reflexen manifestieren kann. Die genaue Ursache ist unbekannt.

Nebenwirkungen bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat

Die subakute Neurotoxizität ist nach Beendigung der Methotrexat-Therapie normalerweise reversibel.

Siehe Tabelle 2.

Eine *chemische Arachnoiditis* kann innerhalb weniger Stunden nach intrathekaler Verabreichung von Methotrexat auftreten und sich in Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Nackensteifheit, Erbrechen, Fieber, Meningismus und Pleozytose im Liquor manifestieren, ähnlich wie bei einer bakteriellen Meningitis. Im Allgemeinen bildet sich die Arachnoiditis nach ein paar Tagen zurück.

Subakute Neurotoxizität, oft nach häufig wiederholter intrathekaler Verabreichung, betrifft hauptsächlich die motorischen Funktionen im Gehirn oder Rückenmark. Es kann zur Paraparese/Paraplegie mit Beteiligung von einer oder mehreren Spinalwurzeln sowie zur Tetraplegie, zerebellären Dysfunktion, Hirnnervenparalyse und epileptischen Krampfanfällen kommen.

Eine *nekrotisierende demyelinisierende Leukoenzephalopathie* kann Monate oder Jahre nach Beginn einer intrathekalen Therapie auftreten. Die Erkrankung manifestiert sich in schleichend einsetzenden neurologischen Störungen wie Verwirrtheit, Reizbarkeit und Somnolenz. Diese Toxizität kann weiter fortschreiten und zu schwerer Demenz, Dysarthrie, Ataxie, Spastizität, Krampfanfällen und Koma mit Todesfolge führen. Leukoenzephalopathie tritt hauptsächlich bei Patienten auf, die große Mengen intrathekal verabreichtes Methotrexat in Kombination mit Schädelbestrahlungen und/oder systemisch verabreichtem Methotrexat erhalten haben.

Nach intrathekaler Anwendung von Methotextrat müssen die Patienten auf die Entwicklung von Anzeichen einer Neurotoxizität (Schädigung des Nervensystems wie Hirnhautreizung, vorübergehende oder anhaltende Lähmung, Enzephalopathie) überwacht werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen seit Markteinführung von Methotrexat haben gezeigt, dass eine Überdosierung insbesondere bei oraler, aber auch bei intravenöser, intramuskulärer bzw. intrathekaler Anwendung auftreten kann.

Tabelle 2

Systemorganklasse	Häufig (> 1/100)
Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems	Kopfschmerzen, chemische Arachnoiditis, subakute Neurotoxizität, nekrotisierende demyelinisierende Leukoenzephalopathie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber

In den Berichten zur oralen Überdosierung wurde versehentlich die Wochendosis täglich eingenommen. Häufig berichtete Symptome bei oraler Überdosierung schließen Symptome und Anzeichen ein, die auch bei pharmakologischen Dosen beobachtet wurden, besonders hämatologische und gastrointestinale Reaktionen wie z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmarkdepression, Mukositis, Stomatitis, Mundgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen sowie gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen. In einigen Fällen gab es keine Anzeichen einer Intoxikation. Es gibt Berichte über Todesfälle infolge einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

Nach einer intrathekalen Überdosierung treten im Allgemeinen ZNS-Symptome verbunden mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Anfällen oder Krämpfen und akuter toxischer Enzephalopathie auf. In einigen Fällen wurden keine Symptome beobachtet. In anderen Fällen hatte die intrathekale Überdosis einen tödlichen Ausgang, wobei im Zusammenhang damit auch über zerebrale Herniation in Verbindung mit erhöhtem intrakraniellen Druck und über akute toxische Enzephalopathie berichtet wurde.

Empfohlene Therapiemaßnahmen

Antidot Therapie: Folinsäure sollte parenteral möglichst innerhalb einer Stunde in einer Dosierung verabreicht werden, die mindestens der verabreichten Methotrexat-Dosis entspricht. Folinsäure ist indiziert zur Minimierung toxischer Nebenwirkungen und Behandlung einer Methotrexat-Überdosierung. Die Behandlung mit Folinsäure sollte so bald wie möglich eingeleitet werden. Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen der Methotrexat-Gabe und der Anwendung von Folinsäure nimmt die Wirksamkeit von Folinsäure ab. Zur Bestimmung der optimalen Dosis und Dauer der Folinsäure-Gabe ist die Beobachtung der Methotrexat-Serumspiegel erforderlich.

Bei einer massiven Überdosierung kann eine Hydrierung und Alkalisierung des Urins notwendig sein, um eine Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner Metabolite in den renalen Tubuli zu vermeiden. Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führte zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine akute, intermittierende Hämodialyse mit einem High-flux-Dialysator erreicht.

Eine intrathekale Überdosierung kann intensive systemische Gegenmaßnahmen erforderlich machen, wie systemische Verabreichung hoher Dosen von Folinsäure, alkalische Diurese, schnelle Drainage der Zerebrospinalflüssigkeit und ventrikulolumbale Perfusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Folsäure-Analoga

ATC-Code: L01BA01

Wirkmechanismus:

Methotrexat ist ein Folsäureanalogon mit zytostatischer Wirkung. Methotrexat hemmt die Umwandlung von Folsäure in Tetrahydrofolsäure, da es eine höhere Affinität zum Enzym Dihydrofolatreduktase besitzt als das natürliche Substrat Folsäure. Dadurch werden DNA-Synthese und Zellneubildung gehemmt. Methotrexat ist s-Phasen spezifisch.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Rasch proliferierendes Gewebe, z. B. maligne Zellen, Knochenmark, fetale Zellen, Epithelzellen sowie Wangen- und Darmschleimhaut, sprechen generell am stärksten auf Methotrexat an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach intravenöser Verabreichung wird die Spitzenkonzentration innerhalb von ca. 1/2 bis 1 Stunden erreicht. Es bestehen große inter- und intraindividuelle Abweichungen, insbesondere bei wiederholter Gabe. Die subkutane, intravenöse und intramuskuläre Verabreichung zeigte eine ähnliche Bioverfügbarkeit.

Verteilung:

Ungefähr die Hälfte des resorbierten Methotrexats ist an Plasmaproteine gebunden. Diese Bindung ist jedoch reversibel und Methotrexat diffundiert leicht in die Zellen. Methotrexat wird zu Methotrexat-Polyglutamaten metabolisiert, wobei sich die höchsten Konzentrationen in Leber, Milz und Nieren finden und über Wochen und Monate bestehen können. Ferner geht Methotrexat zu einem geringeren Grad in die Zerebrospinalflüssigkeit über.

Biotransformation:

Die Halbwertzeit bei einer Niedrigdosistherapie beträgt ca. 3 bis 10 Stunden, bei einer Hochdosistherapie ca. 8 bis 15 Stunden. Die Halbwertszeit kann sich bei Patienten mit Dritträumen (Pleuraerguss, Aszites) auf das Vierfache der normalen Länge verlängern. Ungefähr 10 % des verabreichten Methotrexats wird intrahepatisch metabolisiert. Der wichtigste Metabolit ist 7-Hydroxymethotrexat. Methotrexat durchdringt bei Ratten und Affen die Plazentaschranke.

Elimination:

Die Ausscheidung aus dem Plasma verläuft in drei Phasen, wobei Methotrexat zum größten Teil innerhalb von 24 Stunden in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden wird. Die Ausscheidung erfolgt, hauptsächlich in unveränderter Form, primär renal durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus. Ungefähr 5-20 % des Methotrexats und 1-5 % des 7-Hydroxymethotrexats werden über die Galle ausgeschieden. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf.

Bei Niereninsuffizienz ist die Elimination deutlich verzögert. Eine beeinträchtigte Elimination bei Leberinsuffizienz ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Mäusen, Ratten und Hunden zeigten sich toxische Wirkungen in Form von gastrointestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität.

Mutagenes und karzinogenes Potenzial

In Langzeituntersuchungen an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Methotrexat. Methotrexat induziert sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Gen- und Chromosomenmutationen. Es besteht der Verdacht einer mutagenen Wirkung beim Menschen.

Reproduktionstoxikologie

Teratogene Wirkungen wurden bei vier Tierarten (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Katzen) festgestellt. Bei Rhesusaffen traten keine Fehlbildungen auf, die mit denen des Menschen vergleichbar wären.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer den in Abschnitt 6.6. genannten Arzneimitteln.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 2 Jahre

Durchstechflasche nach dem ersten Öffnen: sofort nach dem Öffnen verwenden.

Nach Verdünnung

Die Chemische und physikalische Stabilitäten wurden in Glukoselösung (5 %) und Natriumchloridlösung (0,9 %) bei Konzentrationen von 5 mg/ml und 20 mg/ml für 36 Stunden bei 20-25 °C und für 35 Tage bei 2-8 °C nachgewiesen. Aus mikrobieller Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wenn die verdünnte Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, unterliegen Zeiten und Bedingungen für die Aufbewahrung der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei

2 bis 8 °C, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml: Röhrenförmige 5-ml-Durchstechflasche aus Klarglas mit einem grauen Butylkautschuk-Stopfen und königsblauem Aluminium-Schnappdeckel.

10 ml: Röhrenförmige 10-ml-Durchstechflasche aus Klarglas mit einem grauen Butylkautschuk-Stopfen und orangem Aluminium-Schnappdeckel.

50 ml: Röhrenförmige 50-ml-Durchstechflasche aus Klarglas mit einem grauen Butylkautschuk-Stopfen und gelbem Aluminium-Schnappdeckel.

Packungsgröße:

5 ml, 10 ml und 50 ml Lösung: Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche

5 ml, 10 ml und 50 ml Lösung: Faltschachtel mit 5 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung muss vor der Anwendung optisch kontrolliert werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und praktisch partikelfrei ist.

Die Methotrexat-Infusionslösung kann mit einem geeigneten, konservierungsmittelfreien Medium wie Glucoselösung (5%) oder Natriumchloridlösung (0,9 %) weiter verdünnt werden.

In Bezug auf die Handhabung sind die folgenden allgemeinen Empfehlungen zu beachten: Das Arzneimittel darf nur durch ausgebildetes Personal gehandhabt und verabreicht werden. Die Zubereitung der Lösung muss in speziellen, für den Schutz des Personals und der Umwelt ausgelegten Arbeitsbereichen (z. B. Sicherheitsräumen) erfolgen. Das Tragen von Schutzkleidung (einschließlich Handschuhe, Augenschutz und bei Bedarf Schutzmasken) ist erforderlich.

Medizinische Fachkräfte, die schwanger sind dürfen Methotrexat Injektion nicht handhaben oder verabreichen.

Methotrexat darf nicht in Kontakt mit Haut oder Schleimhäuten kommen. Bei einer Kontamination muss die betroffene Stelle sofort mindestens zehn Minuten lang mit reichlich Wasser gespült werden.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen. Abfall muss sorgfältig in separaten, deutlich gekennzeichneten geeigneten Behältnissen entsorgt werden. (Da Körperflüssigkeiten und Exkremente des Patienten beträchtliche Mengen von Antineoplastika enthalten, wird empfohlen, derartige Materialien und damit kontaminierte Gegenstände, z. B. Bettwäsche, ebenfalls als Sondermüll zu behandeln). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien müssen gemäß den lokal gültigen gesetzlichen Bestimmungen z. B. durch Verbrennung entsorgt werden.

Es müssen geeignete Maßnahmen für versehentliche Kontamination infolge verschütteter Materialien bereitstehen. Jede Exposition des Personals gegenüber antineoplastischen Mitteln ist zu registrieren und überwachen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

90613.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. August 2023

10. STAND DER INFORMATION

02/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig