

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat

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

Fehlerhafte Dosierung von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich tödlich verlaufender, führen. Das medizinische Personal und die Patienten sind entsprechend zu unterweisen.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Konzentration	Größe	Menge pro Durchstechflasche
100 mg Methotrexat pro ml (10,0%)	10,0 ml	1.000 mg
100 mg Methotrexat pro ml (10,0%)	50,0 ml	5.000 mg

1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 1.000 mg Methotrexat.

1 Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält 5.000 mg Methotrexat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, orange-gelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei:

- akuten lymphatischen Leukämien (ALL)
 - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln
- Non-Hodgkin-Lymphomen
 - in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln bei Erwachsenen mit Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad
 - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln bei Patienten im Kindesalter
- Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich
 - zur palliativen Monotherapie im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven
- Mammakarzinomen
 - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium

- Chorionkarzinomen und ähnlichen trophoblastischen Erkrankungen
 - als Monochemotherapie bei Patientinnen mit guter Prognose („low risk“)
 - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln bei Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk“)
- Osteosarkomen
 - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln zur adjuvanten und neoadjuvanten Therapie
- Harnblasenkarzinomen
 - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Achtung: Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung ist eine hypertonische Lösung und daher nicht für die intrathekale und intraventrikuläre Anwendung geeignet.

Methotrexat 100 mg/ml Injektionslösung sollte nur von Ärzten verordnet werden, die ausreichend Erfahrung in der Chemotherapie mit Antimetaboliten und dem Management der zugelassenen Indikationen haben. Das Behandlungsschema sollte für jeden Patienten individuell festgelegt werden, wobei die aktuellen Behandlungsprotokolle zu berücksichtigen sind.

Methotrexat kann als intravenöse, intramuskuläre oder intraarterielle Injektion sowie als intravenöse Infusion angewendet werden. Im Rahmen der Therapie mit hohen Dosierungen wird Methotrexat als kontinuierliche i. v.-Infusion angewendet (Glucose, isotonische Salzlösung). Die Dosierung richtet sich normalerweise nach dem Gewicht oder der Körperoberfläche (KOF) des Patienten. Eine Gesamtdosis über 100 mg wird normalerweise als intravenöse Infusion verabreicht.

Es sollte eine Darreichungsform mit der niedrigsten möglichen Konzentration verwendet werden. Es wurden tödlich verlaufene Vergiftungen nach intravenöser Anwendung, verursacht durch eine fehlerhafte Dosisberechnung, berichtet. Die Berechnung der Dosis muss bei jedem Patienten mit besonderer Sorgfalt erfolgen.

Vor Beginn der Kombinationstherapie mit hochdosiertem Methotrexat sollte die Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten die entsprechenden Mindestwerte (Leukozyten 1.000 bis 1.500/ μ l, Thrombozyten 50.000 bis 100.000/ μ l) überschreiten. Der Methotrexat-Serumspiegel ist bei einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung regelmäßig zu kontrollieren. Die Zeitpunkte für Kontrollen und die Grenzwerte für toxische Methotrexat-Serumspiegel, die Maßnahmen wie die Erhöhung der Calciumfolinat-Dosis oder die Erhöhung der intravenösen Flüssigkeitszufuhr erfordern, sind den einzelnen Therapieprotokollen zu entnehmen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Haut- und Schleimhautkontakte mit Methotrexat sind zu vermeiden. Im Falle einer Kontamination sollen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser mindestens 10 Minuten lang abgespült werden.

Für die Behandlung mit Methotrexat ist die Bestimmung der Methotrexat-Serumspiegel unbedingt erforderlich.

Es hat sich bewährt, die Behandlung mit Methotrexat wie folgt einzuteilen:

Niedrigdosierte Methotrexat-Therapie	Einzeldosis unter 100 mg/m ² KOF
Mittelhochdosierte Methotrexat-Therapie	Einzeldosis zwischen 100 mg/m ² und 1000 mg/m ² KOF
Hochdosierte Methotrexat-Therapie	Einzeldosis über 1.000 mg/m ² KOF

Bei Methotrexat-Dosierungen ab 100 mg/m² KOF als Einzeldosis muss im Anschluss an die Methotrexat-Behandlung die Gabe von Calciumfolinat (Rescue) folgen.

Hochdosierte Methotrexat-Therapie (> 1.000 mg/m² KOF)

Eine hohe Dosierung kann die Präzipitation von Methotrexat und seiner Metabolite in den renalen Tubuli zur Folge haben. Zur Prophylaxe eines Nierenversagens wird eine hohe Flüssigkeitszufuhr und die Alkalisierung des Urins auf einen pH-Wert von 6,5–7,0 durch orale oder intravenöse Zufuhr von Natriumbicarbonat (z. B. 5-mal 625 mg-Tabletten alle 3 Stunden) oder Aze-tazolamid (z. B. 500 mg oral 4-mal täglich) empfohlen.

Eine Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung sollte nur bei einem Kreatininwert im Normbereich durchgeführt werden. Liegen Hinweise auf eine Einschränkung der Nierenfunktion vor (z. B. ausgeprägte Nebenwirkungen einer vorausgegangenen Methotrexat-Therapie oder Harnabflussstörung), ist die Kreatinin-Clearance zu bestimmen. Zur Dosierung und Anwendung und deren Abfolge wird auf die aktuellen veröffentlichten Therapieprotokolle verwiesen. Im Anschluss an eine Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung ist eine Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue) durchzuführen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion

Da Methotrexat vorwiegend renal eliminiert wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance mit einer verzögerten Ausscheidung zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Die entsprechenden Dosierungsschemata sollten daher bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Verlauf des Methotrexat-Serumspiegels angepasst werden.

Methotrexat sollte bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden.

Die folgenden Dosierungsanpassungen wurden vorgenommen. Es wird auf die aktuellen veröffentlichten Therapieprotokolle verwiesen.

Kreatinin-Clearance > 80 ml/min
100 % der empfohlenen Standarddosis

Kreatinin-Clearance = 80 ml/min
75 % der empfohlenen Standarddosis

Kreatinin-Clearance = 60 ml/min
63 % der empfohlenen Standarddosis

Kreatinin-Clearance < 60 ml/min
Anwendung einer Alternativtherapie

Dosierung bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen

Methotrexat wird nur langsam aus pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen wie Aszites oder Pleuraerguss (sog. „third space“) ausgeschieden, was zu einer verlängerten Plasmaeliminations-Halbwertszeit und unerwarteter Toxizität führt. Pleuraergüsse und Aszites sollten vor Beginn einer Methotrexat-Behandlung durch Punktion entfernt werden. Die Methotrexat-Dosierung sollte abhängig vom Verlauf des Methotrexat-Serumspiegels reduziert werden.

Dosierung bei älteren Patienten

Methotrexat sollte bei älteren Patienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Ältere Patienten sollten engmaschig hinsichtlich früher Anzeichen von Methotrexat-Toxizität überwacht werden. Da aufgrund des höheren Alters die Leber- und Nierenfunktionsleistungen vermindert und die körpereigenen Folatreserven reduziert sein können, sollte eine Dosisreduktion erwogen werden. Für Patienten über 55 Jahre werden teilweise modifizierte Therapieprotokolle z. B. zur Behandlung der ALL angewendet.

Kinder und Jugendliche

Methotrexat sollte bei Kindern und Jugendlichen mit Vorsicht angewendet werden. Hinsichtlich Dosierung sowie Art und Abfolge der Anwendung sind die entsprechenden Therapieprotokolle zu beachten.

Es wurden tödlich verlaufene Vergiftungen nach intravenöser Anwendung, verursacht durch eine fehlerhafte Dosisberechnung, berichtet. Die Berechnung der Dosis muss bei Kindern und Jugendlichen daher mit besonderer Sorgfalt erfolgen.

Für ausführliche Informationen zu den empfohlenen Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen siehe Abschnitt 4.4.

Während einer Methotrexatbehandlung müssen Patienten engmaschig überwacht werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können.

Die Applikations- und Dosierungsempfehlungen für die Anwendung von Methotrexat in den verschiedenen Anwendungsgebieten variieren stark. Im Folgenden werden exemplarisch gebräuchliche Dosierungen und bewährte Therapieprotokolle angegeben, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben.

Zur Dosierung und Anwendung und deren Abfolge wird auf die aktuellen veröffentlichten Therapieprotokolle verwiesen.

Chorionkarzinome und ähnliche trophoblastische Erkrankungen (z. B. Blasen- und Partialmole und Chorioadenoma destruens)
Die folgenden Therapieschemata wurden angewendet. Es wird auf die aktuellen veröffentlichten Therapieprotokolle verwiesen.

Patientinnen mit guter Prognose („low risk“)

15–30 mg/m² Methotrexat i.m. an den Tagen 1 bis 5 in Kombination mit Calciumfolinat. Normalerweise können solche Kurse nach Bedarf 3 bis 5 Mal wiederholt werden mit Therapiepausen von 1 oder mehreren Wochen zwischen den einzelnen Kursen, bis jegliche manifestierte Symptome von Toxizität abklingen.

Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk“)

Als Kombinationstherapie: Methotrexat i. v. in Einzeldosen von 300 mg/m² KOF. Für ausführliche Informationen wird auf die aktuellen veröffentlichten Therapieprotokolle wie das EMA/CO-Protokoll verwiesen.

Mammakarzinome

40 mg/m² KOF Methotrexat i. v. an Tag 1 und an Tag 8 in Kombination mit Cyclophosphamid oral oder i. v. und Fluorouracil i. v. analog dem CMF-Protokoll.

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich

Als Monotherapie: 40–60 mg/m² KOF Methotrexat als i. v. Bolusinjektion einmal wöchentlich. Es wird auf die aktuellen veröffentlichten Therapieprotokolle verwiesen.

Non-Hodgkin-Lymphome

Methotrexat wird bei der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen im Kindes- und Erwachsenenalter im Rahmen komplexer Therapieprotokolle angewendet. Methotrexat wird in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums, des Lebensalters und des histologischen Typs im Rahmen verschiedener Polychemotherapien angewendet.

Es wird auf die aktuellen veröffentlichten Therapieprotokolle verwiesen.

Kinder und Jugendliche

Mittelhoch- und hochdosierte Methotrexat-Therapie: Einzeldosen von 300–5.000 mg/m² KOF als i. v.-Infusion. Einzelheiten sind aktuellen veröffentlichten Therapieprotokollen, z. B. den Protokollen der NHL-BFM-Studiengruppe zu entnehmen.

Erwachsene (Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem und hohem Malignitätsgrad)

Methotrexat wird in Kombination mit Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin und Vincristin in Einzeldosen von 120 mg/m² KOF angewendet.

Im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome

In klinischen Studien hat sich eine Dosis zwischen 1,5 g/m²–4 g/m² i. v. als Einzeldosis im Rahmen einer Mono- oder Kombinationstherapie als wirksam erwiesen. Einzelheiten sind aktuellen veröffentlichten Therapieprotokollen zu entnehmen.

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

Die folgenden Therapieschemata wurden angewendet. Einzelheiten sind aktuellen veröffentlichten Therapieprotokollen zu entnehmen.

Methotrexat in niedriger Dosierung wird im Rahmen komplexer Therapieprotokolle zur Remissionserhaltung bei Kindern und Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie angewendet. Übliche Einzeldosen

liegen im Bereich von 20 bis 40 mg/m² KOF Methotrexat.

Bei der Auswahl einer geeigneten und bewährten Kombinationstherapie sind die Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Risikogruppen und immunologischen Subgruppen sowie das Lebensalter zu berücksichtigen. Bei der ALL vom B-Zell-Typ werden besondere Therapieprotokolle angewendet.

ALL im Kindesalter

Übliche Einzeldosen liegen im Bereich von 1 g/m² KOF bis 5 g/m² KOF (im Rahmen der Konsolidierungstherapie). Einzelheiten sind dem aktuellen veröffentlichten Protokoll ALL-BFM zu entnehmen.

ALL im Erwachsenenalter

Die übliche Einzeldosis liegt bei 1,5 g/m² KOF (mit Bezug auf die aktuellen Therapieprotokolle der GMALL-Studiengruppe).

Blasenkrebs

Methotrexat wird in Kombination mit Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (M-VAC-Therapie) in einer Dosis von 30 mg/m² KOF angewendet.

Einzelheiten sind aktuellen veröffentlichten Therapieprotokollen, z. B. dem M-VAC-Protokoll, zu entnehmen.

Osteosarkome

Eine wirksame adjuvante Chemotherapie erfordert die Anwendung verschiedener zytotoxischer, chemotherapeutischer Arzneimittel. Methotrexat wird einmal wöchentlich in hohen Dosen im Bereich von 6 bis 12 g/m² KOF i. v. angewendet. Die Gabe von Calciumfolinat-Rescue ist erforderlich. Einzelheiten sind aktuellen veröffentlichten Therapieprotokollen (z. B. COSS) zu entnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Leberfunktionseinschränkungen,
- ausgeprägten Funktionsstörungen des hämatopoetischen Systems wie Anämie, Leukopenie und/oder Thrombozytopenie (z. B. nach vorangegangener Radio- oder Chemotherapie)
- Knochenmarkssuppression,
- schweren aktiven Infektionen,
- offensichtliche(m) bzw. labordiagnostisch gesicherte(m) Immundefizienz-Syndrom(e),
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min),
- erhöhtem Alkoholkonsum,
- Stomatitiden, Ulzera des Magen-Darm-Traktes.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung soll nur von Ärzten mit ausreichender Erfahrung in der Chemotherapie mit Antimetaboliten und dem Management der zugelassenen Indikationen angewendet werden.

Wegen der Möglichkeit schwerwiegender oder tödlicher toxischer Reaktionen bei der Behandlung mit Methotrexat, sollte Metho-

trexat in mittleren und hohen Dosierungen nur bei Patienten mit lebensbedrohlichen Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Es wurde über seltene Todesfälle nach einer Behandlung von Tumorerkrankungen mit Methotrexat berichtet.

Während einer Behandlung mit Methotrexat müssen die Patienten engmaschig beobachtet werden, damit eine Vergiftung verhindert und Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können.

Besonders engmaschig muss die Überwachung bei Patienten erfolgen, die vor der Behandlung eine Radiotherapie (insbesondere des Beckens) erhalten haben, bei Funktionsstörungen des hämatopoetischen Systems (z. B. nach vorangegangener Radio- oder Chemotherapie), bei beeinträchtigtem gesundheitlichen Allgemeinzustand sowie bei fortgeschrittenem Alter des Patienten und bei sehr jungen Kindern. Die Patienten sollten von ihrem Arzt vollständig über den Nutzen und die Risiken einer Methotrexat-Therapie aufgeklärt werden, über die Notwendigkeit, beim Auftreten von Vergiftungserscheinungen unmittelbar den Arzt aufzusuchen sowie über die notwendigen Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen während der Behandlung.

Das Absetzen von Methotrexat führt nicht immer zu einer vollständigen Rückbildung aufgetretener Nebenwirkungen.

Die Behandlung mit Methotrexat hat zur Voraussetzung, dass der Methotrexat-Serumspiegel bestimmt werden kann.

Bei Patienten mit Pleuraergüssen oder Aszites sind diese vor einer Methotrexat-Therapie durch Punktion zu entfernen oder die Behandlung muss abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Beim Auftreten von **Stomatitis** oder **Diarrhöen, Hämatemesis oder Schwarzfärbung des Stuhls** ist die Methotrexat-Therapie zu unterbrechen, da ansonsten eine hämorrhagische Enteritis, Darmperforation oder Dehydratation auftreten können.

Bei **Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus** ist grundsätzlich erhöhte Vorsicht geboten, weil sich unter Methotrexat-Therapie eine Leberzirrhose und ein Transaminasenanstieg entwickeln können.

Bei Patienten mit schnell wachsenden Tumoren kann Methotrexat ein **Tumorlyse-syndrom** induzieren.

Bei Patienten, die zuvor mit Arzneimitteln mit **myelosuppressivem** oder immunsuppressivem Effekt (z. B. Zytostatika) behandelt wurden, sowie nach vorangegangener **Radiotherapie** können erhöhte Knochenmarkstoxizität und Immunsuppression auftreten.

Fälle schwerer neurologischer Nebenwirkungen, die von Kopfschmerzen bis Paralyse, Koma und schlaganfallartigen Episoden reichen, wurden überwiegend bei Jugendlichen und Heranwachsenden beobachtet, die Methotrexat in **Kombination mit Cytarabin** erhielten.

Unerwartet starke (in einigen Fällen tödliche) Knochenmarksuppression, aplastische Anämie und gastrointestinale Toxizität

sind bei gleichzeitiger Gabe von Methotrexat (üblicherweise in hohen Dosen) zusammen mit **nichtsteroidalen Antiphlogistika** berichtet worden. Diese Arzneimittel erhöhen die Toxizität von Methotrexat und können zum Tod durch schwere hämatologische und gastrointestinale Toxizität führen.

Während einer Methotrexat-Therapie ist auf die Einnahme von potenziell nephrotoxischen und hepatotoxischen Mitteln (inkl. Alkohol) zu verzichten.

Bei **Patienten mit vorausgegangener Schädelbestrahlung** wurde nach intravenöser Gabe von Methotrexat über Leukenzephalopathie berichtet. Chronische **Leukenzephalopathie** trat auch bei Patienten auf, die eine wiederholte Methotrexat-Hochdosistherapie mit Calciumfolinat-Rescue ohne vorausgegangene Schädelbestrahlung erhielten. Ein Abbruch der Behandlung mit Methotrexat führt nicht immer zu einer vollständigen Erholung.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Bei Patienten, die Methotrexat erhielten, wurden Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (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.

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

Bei der **akuten lymphatischen Leukämie** kann Methotrexat Schmerzen im linken Oberbauch verursachen (Entzündung der Milzkapsel durch Zerstörung der leukämischen Zellen).

Besonders streng sollten Patienten mit **eingeschränkter Lungenfunktion** überwacht werden.

Pulmonale Läsionen, interstitielle Pneumonitis und Alveolitis typischerweise mit Symptomen wie Dyspnoe, Husten (insbesondere trockener, unproduktiver Husten), Fieber, Thoraxschmerzen, Hypoxämie und Infiltraten im Thoraxröntgenbild können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung sein und erfordern einen Abbruch der Behandlung sowie eine sorgfältige Untersuchung. Lungenbiopsien erbrachten interstitielles Ödem, mononukleäre Infiltrate oder Granulome. Bei Patienten mit pulmonalen Symptomen ist die Behandlung mit Methotrexat abzusetzen. Es sollte eine sorgfältige Untersuchung zum Ausschluss von Infektionen erfolgen. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie akut auftreten und wurden schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/Woche berichtet.

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.

Während der Methotrexat-Therapie können **opportunistische Infektionen** einschließlich einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie auftreten, die tödlich verlaufen können. Wenn sich ein Patient mit Lungensymptomen vorstellt, sollte die Möglichkeit einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie in Betracht gezogen werden.

Über das Auftreten schwerer, gelegentlich tödlich verlaufender **Hautreaktionen** wie toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) oder Stevens-Johnson-Syndrom nach einmaliger oder mehrfacher Methotrexat-Gabe wurde berichtet.

Während einer Methotrexat-Therapie durchgeführte Impfungen können wirkungslos sein. **Impfungen mit Lebendvakzinen** sollten bei Patienten unter Methotrexat-Therapie vermieden werden.

Es gibt Berichte über disseminierte Kuhpocken-Infektionen nach der Pockenschutzimpfung von Patienten unter Methotrexat-Therapie. Methotrexat hat eine immunsuppressive Wirkung und die Immunantwort bei gleichzeitiger Impfung kann vermindert sein. Die immunsuppressive Wirkung von Methotrexat muss berücksichtigt werden, wenn die Immunantwort des Patienten wichtig oder entscheidend ist.

Aufgrund seiner immunsuppressiven Wirkung sollte Methotrexat bei Patienten mit aktiven Infekten oder Schwächezuständen mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit offensichtlichen bzw. labor diagnostisch gesicherten **Immunmangelsyndromen** ist Methotrexat kontraindiziert.

Bei der Anwendung von niedrig dosiertem Methotrexat können **maligne Lymphome** auftreten, woraufhin die Methotrexat-Therapie abgebrochen werden muss. Geht das Lymphom nicht spontan zurück, ist der Beginn einer zytotoxischen Therapie angezeigt. Es wird von Lymphomen berichtet, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben. In weiteren Studien wurde darüber hinaus untersucht, ob Methotrexat andere Krebsarten beim Menschen hervorruft, aber ein karzinogenes Risiko konnte nicht festgestellt werden.

Folgende Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen werden empfohlen
Thorax-Röntgen sollte als Routineuntersuchung vor Therapiebeginn durchgeführt werden. Außerdem sind vor Therapiebeginn folgende Untersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen empfohlen: Eingangsunter-suchung inkl. komplettem Blutbild mit Differentialblutbild und Blutplättchen, Leberenzyme, Nierenfunktionstests, Hepatitis-Serologie (A, B, C), Lungenfunktionstests sowie Tuberkulose-Ausschluss. Eine Urinanalyse sollte als Teil der Vor- und Nachuntersuchungen durchgeführt werden.

Während der Therapie müssen die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden:

- Regelmäßige Kontrollen des Methotrexat-Serumspiegels in Abhängigkeit von der Dosierung bzw. dem angewandten Therapieprotokoll.
- Regelmäßige Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen. Ulzeration geht einer Verringerung der Leukozyten- und/oder Thrombozytenzahl voraus.
- Regelmäßige Kontrolle der Leukozyten- und Thrombozytenzahl (täglich bis einmal wöchentlich).
- Regelmäßige Kontrolle des kompletten Blutbildes (täglich bis einmal wöchentlich).
- Regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion, insbesondere bei einer hochdosierten Methotrexat-Therapie. Kreatinin-, Harnstoff- und Elektrolyt-Werte müssen an Tag 2 und 3 kontrolliert werden, um eine drohende Ausscheidungsstörung von Methotrexat frühzeitig zu erkennen.
- Wenn dies für nötig erachtet wird, müssen während einer langfristigen Therapie Knochenmarksbiopsien durchgeführt werden.
- Vorbereitungen für eine mögliche Bluttransfusion sollten getroffen werden.

Mindestens alle 2 Monate sollten im Lauf einer Methotrexat-Behandlung Laboranalysen durchgeführt werden.

Die Überwachung des Methotrexat-Serumspiegels kann die Toxizität einer Methotrexat-Behandlung erheblich verringern. Eine routinemäßige Kontrolle des Methotrexat-Serumspiegels ist in Abhängigkeit von der Dosierung bzw. dem angewandten Therapieprotokoll erforderlich.

Patienten, die z. B. unter Pleuraergüssen, Aszites, Verschluss im Gastrointestinaltrakt, vorangegangener Cisplatin-Therapie, Dehydrierung, gesunkenem Harn-pH oder beeinträchtigter Nierenfunktion leiden, sind besonders gefährdet, erhöhte oder nur verzögert sinkende Methotrexat-Spiegel zu entwickeln. Einige Patienten können auch ohne die genannten erkennbaren Gründe eine verzögerte Methotrexat-Ausscheidung haben. Es ist wichtig, diese Patienten innerhalb von 48 Stunden nach der Therapie zu identifizieren, da sonst die Methotrexat-Toxizität irreversibel sein kann.

Eine **Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue)** ist im Anschluss an eine Therapie mit Methotrexat ab einer Dosierung von 100 mg/m² KOF durchzuführen. Je nach Höhe der Methotrexat-Dosis und Infusionsdauer sind unterschiedliche Calciumfolinat-Dosen erforderlich. Eine adäquate Calciumfolinat-Rescue muss innerhalb von 42 bis 48 Stunden nach einer Methotrexat-Therapie eingeleitet sein. Die Kontrollen der Methotrexat-Spiegel sollten daher nach 24, 48 und 72 Stunden erfolgen, um festzulegen, wie lange die Calciumfolinat-Rescue fortgesetzt werden muss. Bei einer hochdosierten Methotrexat-Therapie sowie bei versehentlicher Überdosierung mit Methotrexat ist Calciumfolinat angezeigt, um die Toxizität zu vermindern und der Wirkung von Methotrexat entgegenzuwirken.

Glucarpidase-Rescue sollte in Betracht gezogen werden, um die toxische Plasmakonzentration von Methotrexat bei Patienten mit verzögerter Methotrexat-Elimination oder mit dem Risiko einer Methotrexat-Toxizität zu verringern (siehe Abschnitt 4.9).

Leukopenie und Thrombozytopenie 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).

Leberfunktionstests

Besondere Aufmerksamkeit gilt beginnender Lebertoxizität. Methotrexat kann akute **Hepatitis** sowie chronische Leberfibrose und -zirrhose (in manchen Fällen tödlich) hervorrufen. Eine Behandlung sollte nicht begonnen oder sollte unterbrochen werden, wenn bei Leberfunktionstests oder Leberbiopsien Abweichungen von der Norm festgestellt werden oder sich diese während der Therapie entwickeln. Für gewöhnlich normalisieren sich solche Anomalien innerhalb von 2 Wochen. Danach kann die Behandlung nach Ermessen des Arztes fortgesetzt werden. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um festzustellen, ob eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte oder das Propeptid des Kollagen Typ III Lebertoxizität in ausreichender Weise anzeigen kann. Dabei muss zwischen Patienten mit und ohne Risikofaktoren unterschieden werden, z. B. hinsichtlich vorangegangenen exzessiven Alkoholkonsums, anhaltender Erhöhung der Leberenzyme, Anamnese mit Lebererkrankungen, Familienanamnese mit erblichen Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Fettleibigkeit, vorangegangenen Kontakt mit hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien und längerfristiger Methotrexat-Behandlung oder kumulativen Dosen von 1,5 mg oder mehr.

Bestimmung der leberbezogenen Enzyme im Serum: Ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen auf das 2–3-Fache des oberen Normwerts werden bei 13–20 % der Patienten unter einer Methotrexat-Therapie beobachtet. Bei anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme ist eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Therapie zu erwägen.

Aufgrund der potenziell toxischen Wirkung auf die Leber, sollten andere hepatotoxische Arzneimittel während der Methotrexat-Therapie nur wenn absolut notwendig gegeben werden. Alkoholkonsum sollte generell vermieden oder erheblich 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 sollte beachtet werden, wenn gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel angewendet werden.

Leberläsionen können nur durch eine Leberbiopsie und nicht durch Bestimmung der Leberenzyme erkannt werden. Nach einer Gabe von kumulativen Dosen Metho-

trexat > 1,5 g sollte eine Leberbiopsie erwogen werden, wenn eine Einschränkung der Leberfunktion vermutet wird.

Methotrexat kann eine **Hepatitis-B-Infektion reaktivieren** und eine Hepatitis-C-Infektion verschlechtern. Nach Abbruch einer Methotrexat-Therapie sind seltene Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung aufgetreten. Auf eine bestehende Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion sollte im Rahmen von Leberfunktionstests untersucht werden. Für einige infizierte Patienten müssen alternative Therapieprotokolle gewählt werden.

Die Therapie mit Methotrexat kann Nierenschäden mit Oligurie, Anurie und Anstieg des Kreatininwertes zur Folge haben, was zu **akutem Nierenversagen** führen kann. Dies ist wahrscheinlich vor allem durch Präzipitation von Methotrexat und seiner Metabolite in den renalen Tubuli bedingt. Vor, während und nach der Behandlung sollte die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

Wenn erhebliche Einschränkungen der Nierenfunktion erkannt werden, sollte mit Vorsicht gehandelt werden.

Methotrexat wird vorwiegend renal eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einer Akkumulation toxischer Mengen oder sogar zusätzlichen Nierenschädigungen kommen. Eine hohe Flüssigkeitszufuhr und die Alkalisierung des Urins auf pH > 7,0 kann die renale Toxizität verringern. **Urinausscheidung und pH-Wert des Urins** sind während der Methotrexat-Infusion zu überwachen. Zur Reduzierung der renalen Toxizität sind eine ausreichende intravenöse Flüssigkeitszufuhr und die Alkalisierung des Urins (Urin-pH > 7) unbedingt erforderlich.

Liegen Hinweise auf eine **Einschränkung der Nierenfunktion** vor (z. B. ausgeprägte Nebenwirkungen einer vorausgegangenen Methotrexat-Therapie oder Harnabflussstörung), ist die Kreatinin-Clearance zu bestimmen. Eine Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung sollte nur bei einem Kreatininwert im Normbereich durchgeführt werden. Da Methotrexat vorwiegend renal eliminiert wird, ist bei eingeschränkter Kreatinin-Clearance mit einer verzögerten Elimination zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Hinsichtlich Dosierung, Art und Abfolge der Anwendung wird auf aktuelle veröffentlichte Therapieprotokolle verwiesen. Bei Erhöhung des Serum-Kreatinin-Werts sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl (176,8 µmol/l) sollte eine alternative Therapie gewählt werden. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen oder die Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika).

Zustände, die zur **Dehydrierung** führen können wie Erbrechen, Diarrhö oder Stomatitis, können die Toxizität von Methotrexat steigern. In diesen Fällen sollte die Anwendung von Methotrexat bis zum Sistieren der Symptome unterbrochen werden.

Häufigere Kontrolluntersuchungen können auch zu Beginn der Behandlung erforderlich sein, bei Dosisänderung oder wenn ein

erhöhtes Risiko für erhöhte Methotrexat-Spiegel besteht (z. B. Dehydrierung, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzliche Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika).

Methotrexat sollte bei Patienten mit ulzerativer Kolitis mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Bei Strahlentherapie während der Anwendung von Methotrexat kann Weichteil- oder Knochennekrose auftreten.

Bei sinkender Leukozyten- oder Thrombozytenzahl (d. h. sofortiger Abbruch der Methotrexat-Therapie), Anomalien der Leberfunktion (Aussetzen der Therapie für mindestens 2 Wochen), eingeschränkter Nierenfunktion (Anpassung der Dosis), Diarrhö und ulzerativer Stomatitis (Unterbrechung der Therapie) müssen die erforderlichen Maßnahmen ergriffen werden.

Kinder und Jugendliche

Bei der Anwendung von Methotrexat bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist besondere Vorsicht geboten. Die Behandlung sollte sich nach den speziell für Kinder entwickelten aktuell veröffentlichten Therapieprotokollen richten.

Bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) kann nach Behandlung mit mittelhoch dosiertem intravenösen Methotrexat (1 g/m² KOF) 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

Besondere Vorsicht ist auch bei Patienten in höherem Alter geboten. Ältere Patienten sollten sorgfältig auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden. Die klinische Pharmakologie von Methotrexat im höheren Lebensalter ist noch nicht vollständig untersucht.

Die Dosierung von Methotrexat sollte an die aufgrund des höheren Alters verminderte Leber- und Nierenfunktionsleistungen sowie reduzierte Folatreserven angepasst werden. Für Patienten höheren Alters (ab 55 Jahren) sind teilweise modifizierte Therapieprotokolle z. B. zur Behandlung der ALL entwickelt worden.

Fertilität

Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen während der Behandlung und während eines kurzen Zeitraums nach Beendigung der Behandlung eine Beeinträchtigung der Fertilität, Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht, indem es während des Verabreichungszeitraums die Spermatogenese und die Oogenese beeinträchtigt – bei Absetzen der Behandlung scheinen diese Auswirkungen reversibel zu sein.

Teratogenität – Risiko für die Fortpflanzung

Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Abort und fetalen Fehlbildungen. Daher sind die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Fehlgeburten und angeborene Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6). Werden Frauen im ge-

bärfähigen Alter behandelt, so ist während der Behandlung und für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Absetzen der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Siehe Abschnitt 4.6 zu Ratschlägen bezüglich Empfängnisverhütung für Männer.

Natrium

10 ml-Durchstechflasche

Dieses Arzneimittel enthält 115,01 mg Natrium pro 10 ml-Durchstechflasche, entsprechend 5,75 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

50 ml-Durchstechflasche

Dieses Arzneimittel enthält 575,04 mg Natrium pro 50 ml-Durchstechflasche, entsprechend 28,75 % 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

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

L-Asparaginase antagonisiert bei gleichzeitiger Verabreichung mit Methotrexat die Wirkungen von Methotrexat.

Colestyramin kann die nichtrenale Elimination von Methotrexat durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs erhöhen.

Bei gleichzeitiger Gabe von **Erythrozytenkonzentraten** und Methotrexat ist eine besondere Überwachung des Patienten erforderlich. Bei Patienten, die nach Methotrexat-Infusionen über 24 Stunden nachfolgend Bluttransfusionen erhalten, kann eine verstärkte Toxizität aufgrund verlängert anhaltender hoher Serumkonzentrationen von Methotrexat auftreten.

Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol haben bei gleichzeitiger Methotrexat-Behandlung in seltenen Fällen zu einer erhöhten Knochenmarksuppression geführt, wahrscheinlich aufgrund herabgesetzter tubulärer Sekretion und/oder einer additiven Antifolat-Wirkung. Bereits bestehender **Folsäuremangel** erhöht die Methotrexat-Toxizität. Die Wirksamkeit der Therapie kann durch Gabe eines Tetrahydrofolsäure-Präparats eingeschränkt werden. Die Verabreichung von Vitaminpräparaten, die Folsäure enthalten, kann die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen („Over-Rescue“).

Die Hepatotoxizität kann bei der Einnahme **leberschädigender Medikamente** (z. B. Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin, Retinoide, Alkohol) erhöht sein. Patienten, die

zusätzlich hepatotoxische Medikamente einnehmen müssen, sollten engmaschig überwacht werden.

Adrenokortikosteroide führten bei Patienten mit Herpes zoster und gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat in Einzelfällen zu disseminiertem Herpes zoster.

Die kombinierte Anwendung von Methotrexat mit **Leflunomid** kann das Risiko einer Panzytopenie erhöhen.

Gleichzeitige Anwendung von **Mercaptopurin** und Methotrexat kann die Plasmaspiegel von Mercaptopurin erhöhen, wahrscheinlich durch Hemmung des First-Pass-Effekts von Mercaptopurin, so dass bei gleichzeitiger Anwendung eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAs), z. B. Indomethacin, Ibuprofen, sollten nicht vor oder während einer Methotrexat-Hochdosistherapie verabreicht werden, welche z. B. zur Behandlung eines Osteosarkoms durchgeführt wird. Die gleichzeitige Gabe von NSAs und Methotrexat führte zu erhöhten und länger anhaltenden Methotrexat-Serumspiegeln, wodurch es zu Todesfällen aufgrund schwerer hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität kam. Im Tierversuch führten diese Arzneimittel zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel.

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.

Penicilline und Sulfonamide können die renale Clearance von Methotrexat reduzieren, so dass sowohl nach hochdosierter als auch nach niedrigdosierter Methotrexat-Gabe erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten können.

Eine Verminderung des **Phenytoin-Plasmaspiegels** wurde bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie beobachtet, die neben Prednison, Vincristin und Mercaptopurin auch Methotrexat in hoher Dosierung mit Calciumfolinat-Rescue erhielten.

Pyrimethamin oder Cotrimoxazol (Trimethoprim) angewendet in Kombination mit Methotrexat kann akute megaloblastische Panzytopenien verursachen, wahrscheinlich durch additive Hemmung der Dihydrofolsäurereductase.

Die Gabe von **Procarbazin** während einer hochdosierten Methotrexat-Therapie erhöht das Risiko einer Einschränkung der Nierenfunktion.

Die gleichzeitige Gabe von **Protonenpumpenhemmern** kann zu einer Verzögerung der Elimination von Methotrexat und erhöhten Methotrexat-Serumspiegeln führen.

Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat und Acitretin oder anderen **Retinoiden** be-

handelt werden, sollten engmaschig auf eine möglicherweise erhöhte Hepatotoxizität untersucht werden.

Gleichzeitige Anwendung von **Theophyllin** in Kombination mit Methotrexat kann die Theophyllin-Clearance vermindern. Eine regelmäßige Bestimmung des Theophyllin-Spiegels ist daher erforderlich.

Durch **Verdrängung von Methotrexat aus der Plasmaeiweißbindung** können folgende Arzneimittel eine gesteigerte Toxizität von Methotrexat bewirken: Salizylate, Amidopyrinderivate, Phenylbutazon, Diphenylhydantoin (Phenytoin), Barbiturate, Tranquillizer, Tetracykline, Sulfonamide, Doxorubicin, Probenecid, para-Aminobenzoesäure, Antidiabetika und Diuretika.

Eine **Verminderung der tubulären Sekretion** und infolgedessen eine Steigerung der Toxizität von Methotrexat insbesondere im niedrigen Dosierungsbereich können folgende Arzneimittel bewirken: Salizylate, nicht-steroidale Antiphlogistika, para-Aminohippursäure, Probenecid, Penicillin und Sulfonamide. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

Bei einer Vorbehandlung mit Arzneimitteln, die myelosuppressive oder **immunsuppressive Wirkungen** aufweisen (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyrin-Derivate), ist die Möglichkeit verstärkter Knochenmarkstoxizität und Immunsuppression zu beobachten.

Die fortlaufende Anwendung von Methotrexat und 5-Fluorouracil kann zu einer synergistischen Verstärkung von zytotoxischen Wirkungen führen.

Eine **Verstärkung der Nephrotoxizität** kann bei Kombination von Methotrexat mit einem potentiell nephrotoxischen zytostatischen Wirkstoff (z. B. Cisplatin) auftreten.

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

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 bei onkologischen Indikationen angewendet werden.

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

Methotrexat sollte 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 die Muttermilch über. Daher darf während der Behandlung nicht gestillt werden, um schwere Nebenwirkungen bei gestillten Kindern zu vermeiden. Ist eine Behandlung mit Methotrexat während der Stillzeit zwingend notwendig, muss vor Behandlungsbeginn abgestillt werden.

Fertilität

Methotrexat beeinflusst die Spermatogenese und Oogenese und kann die Fertilität mindern. Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht. Diese Auswirkungen scheinen nach Absetzen der Behandlung in den meisten Fällen reversibel zu sein. Frauen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, wird 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 bei der Anwendung von Methotrexat zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeugs und/oder zum Bedienen von Maschinen leicht oder mäßig eingeschränkt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von Dosierung und Häufigkeit der Methotrexat-Behandlung. Da es jedoch auch unter niedriger Dosierung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Einige der unten genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen können jedoch in sehr seltenen Fällen einen plötzlichen Tod zur Folge haben.

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). Die Methotrexat-Therapie sollte nur mit Vorsicht wieder aufgenommen wer-

den, unter sorgfältiger Bewertung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöhter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten von Toxizität.

Myelosuppression und Mukositis sind die vorherrschenden dosisbegrenzenden toxischen Wirkungen von Methotrexat. Ihre Schwere ist abhängig von der Dosierung, der Art und Dauer der Anwendung von Methotrexat. Mukositis tritt ca. 3 bis 7 Tage nach Methotrexat-Anwendung auf, Leuko- und Thrombozytopenie folgen einige Tage später. Myelosuppression und Mukositis sind bei Patienten mit ungestörten Eliminationsmechanismen im Allgemeinen innerhalb von 14 bis 28 Tagen reversibel.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind ulzerative Stomatitis, Leukopenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Bauchschmerzen. Vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Gabe von Methotrexat treten eine reduzierte Kreatinin-Clearance sowie ein Anstieg der Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), alkalische Phosphatase, Bilirubin) auf.

Die folgenden Nebenwirkungen traten bei der Behandlung mit Methotrexat mit folgender Häufigkeit auf:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Herpes zoster.
Gelegentlich: Opportunistische Infektionen, die tödlich verlaufen können, einschließlich Lungenentzündungen.

Selten: Sepsis.
Sehr selten: Nokardiose, Histoplasmose, Cryptococcus-Mykose, Herpes simplex-Hepatitis, disseminierter Herpes simplex, Cytomegalievirus-Infektion, Cytomegalievirus-Pneumonie, Septikämie.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Gelegentlich: Maligne Lymphome.
Sehr selten: Tumorlysesyndrom.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Leukopenie, Thrombozytopenie.
Häufig: Anämie bis hin zur Panzytopenie, Myelosuppression, Agranulozytose.
Selten: Megaloblastäre Anämie.
Sehr selten: Aplastische Anämie, Eosinophilie, Neutropenie, Lymphadenopathie, lymphoproliferative Erkrankungen.
Nicht bekannt: Hämorrhagie, Hämatome.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig: Allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, allergische Vaskulitis, Immunsuppression, Fieber.
Sehr selten: Hypogammaglobulinämie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Diabetes mellitus.
Nicht bekannt: Malabsorption, Stoffwechselstörung.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen.
Selten: Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen.
Nicht bekannt: Psychose.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit, Müdigkeit.
Gelegentlich: Krampfanfälle, Hemiparese, Leukenzephalopathie/Enzephalopathie, Schwindel, Verwirrtheit.
Selten: Parese, Dysarthrie, Aphasie, Myelopathie.
Sehr selten: Ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen, Muskelschwäche, Parästhesie, akute aseptische Meningitis.

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen, schwerwiegende Sehstörungen von unbekannter Ätiologie, verschwommenes Sehen.
Sehr selten: Vorübergehende Erblindung/Sehverlust, periorbitale Ödeme, Blepharitis, Konjunktivitis, Epiphora, Photophobie.

Herzkrankungen

Selten: Hypotonie.
Sehr selten: Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade, plötzlicher Tod.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis.
Selten: Thromboembolische Ereignisse (z. B. Thrombophlebitis, Lungenembolie, arterielle Thrombose, zerebrale Thrombose, tiefe Venenthrombose oder Retinalvenenthrombose).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, die zum Tod führen können.
Gelegentlich: Lungenfibrose, pleuritische Schmerzen, Pleuraverdickung.
Selten: Pharyngitis.
Sehr selten: Chronische interstitielle obstruktive Lungenerkrankungen, asthmaähnliche Reaktionen (z. B. Husten, Dyspnoe, pathologischer Befund im Lungenfunktionstest), *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie.
Nicht bekannt: Akutes Lungenödem.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Stomatitis, Bauchschmerzen, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen.
Häufig: Diarrhöe.
Gelegentlich: Ulzerative Stomatitis, hämorrhagische Gastroenteritis, Pankreatitis.
Selten: Enteritis, Gingivitis, Melena.
Sehr selten: Hämatemesis.
Nicht bekannt: Toxisches Megakolon.

Bei Auftreten von Stomatitis oder Diarrhö sollte die Methotrexat-Therapie abgebrochen werden. Es besteht die Gefahr von hämorrhagischer Gastroenteritis, Perforation oder Dehydratation.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Anstieg der Transaminasen, des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase.
Gelegentlich: Chronische Leberzirrhose und Leberfibrose, Abfall des Serumalbumins, Leberverfettung.
Selten: Hepatotoxizität, akute Hepatitis.
Sehr selten: Akute Lebernekrose, Lebersversagen, Reaktivierung einer chronischen Hepatitis.
Nicht bekannt: Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Erytheme, Juckreiz, Exantheme.
Gelegentlich: Alopezie, Stevens-Johnson-Syndrom, extensive herpetiforme Hauteruptionen, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Urtikaria, Photosensibilität, Pigmentveränderungen der Haut, Wundheilungsstörungen.
Selten: Akne, Ekchymosen, Erythema multiforme, Nodulosis, verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse, Zunahme von Rheumaknoten.
Sehr selten: Akute Paronychie, Furunkulose, Teleangiektasie.
Nicht bekannt: Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis, Hautnekrose, Pettechie.

Psoriatische Läsionen können sich durch UV-Bestrahlung unter gleichzeitiger Methotrexat-Therapie verschlechtern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sog. „Recall“-Reaktionen).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose.
Selten: Belastungsfraktur.
Nicht bekannt: Aseptische Femurkopfknochennekrose, Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lym-

phoproliferativen Erkrankungen).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig:	Reduzierte Kreatinin-Clearance.
Gelegentlich:	Schwere Nephropathie, Nierenversagen, Zystitis, Dysurie, Oligurie, Anurie.
Selten:	Hyperurikämie, erhöhte Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Serum.
Sehr selten:	Azotämie, Hämaturie, Proteinurie.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Gelegentlich:	Fetale Missbildungen.
Selten:	Abort.
Sehr selten:	Fetaler Tod.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich:	Vaginale Entzündungen und Ulzerationen.
Selten:	Menstruationsstörungen.
Sehr selten:	Gestörte Oogenese/Spermatogenese, Libidoverlust/Impotenz, vorübergehende Oligospermie, Scheidenausfluss, Gynäkomastie.

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

Nebenwirkungen bei intramuskulärer Anwendung von Methotrexat:

Nach intramuskulärer Anwendung von Methotrexat kann es an der Injektionsstelle zu **lokalen Nebenwirkungen** (brennendes Gefühl) oder Schäden kommen (sterile Abszessbildung, Verlust von Fettgewebe).

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome einer Methotrexat-Überdosierung

Eine Überdosierung von Methotrexat trat insbesondere bei oraler Anwendung, aber auch bei intravenöser, intramuskulärer und intrathekaler Anwendung auf. In den Berichten zur oralen Überdosierung wurde versehentlich die Wochendosis täglich eingenommen (als Gesamtdosis oder in mehrere Einzeldosen unterteilt).

Die einer oralen oder intravenösen Überdosierung folgenden Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. Es traten z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmark-

depression, Mukositis, Stomatitis, Mundgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen sowie gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen auf. In einigen Fällen gab es keine Anzeichen einer Intoxikation. Es gibt Berichte über Todesfälle infolge einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis oder septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Zur Prävention und Therapie toxischer Nebenwirkungen steht als spezifisches Antidot Calciumfolinat zur Verfügung.

a) Prävention

Bei einer Methotrexatdosierung ab 100 mg/m² Körperoberfläche muss dieser Behandlung die Gabe von Calciumfolinat folgen. Für die Dosierung, Art der Anwendung und deren Dauer von Calciumfolinat als Antidot wird auf die entsprechenden Therapie-Protokolle verwiesen.

b) Therapie

Die Calciumfolinat-Dosierung variiert je nach gegebener Methotrexat-Dosis und Methotrexat-Serumspiegeln. Es wird auf die aktuellen veröffentlichten Protokolle verwiesen.

Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen Methotrexat-Gabe und Calciumfolinat-Anwendung nimmt die Wirksamkeit von Calciumfolinat ab. Zur Bestimmung der optimalen Dosis und Dauer der Calciumfolinat-Gabe ist die Beobachtung der Methotrexat-Serumspiegel erforderlich.

Bei einer massiven Überdosierung von Methotrexat kann eine Hydrierung und Alkalisierung des Urins notwendig sein, um eine Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner Metabolite in den renalen Tubuli zu vermeiden.

Sollte die Intoxikation durch eine verzögerte Elimination infolge eines Nierenversagens verursacht sein, kann eine Hämodialyse oder Hämo-perfusion notwendig sein. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine akute, intermittierende Hämodialyse mit einem High-flux-Dialysator erreicht.

Zudem konnte gezeigt werden, dass Glucarpidase die toxische Plasmakonzentration von Methotrexat bei Erwachsenen und Kindern (ab einem Alter von 28 Tagen), die eine verzögerte Methotrexat-Elimination oder ein Risiko für eine Methotrexat-Toxizität haben, verringert. Die Dosierung von Glucarpidase richtet sich nach der verabreichten Methotrexat-Dosis, der Infusionsdauer und den Methotrexat-Serumspiegeln. Das optimale Zeitfenster für die Verabreichung von Glucarpidase liegt innerhalb von 48–60 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Infusion. Für die Verabreichung von Glucarpidase sollte auf die aktuelle Produktinformation oder veröffentlichte Behandlungsprotokolle und entsprechende Leitlinien zurückgegriffen werden. Die begleitende Verabreichung von Calciumfolinat, auch bekannt als Folsäure oder Leucovorin, sollte mindestens 2 Stunden vor oder nach der Glucarpidase-Verabreichung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Antimetabolite, ATC-Code: L01 BA 01

Methotrexat gehört zu den antineoplastischen Antimetaboliten. Es hemmt den Folsäurestoffwechsel aufgrund seiner Wirkung auf Dihydrofolat-Reduktase und verringert so die reduzierten Folat-Reserven, welche wichtige Co-Faktoren insbesondere für die DNA-Synthese, Purin-Synthese und Protein-Synthese sind. Darüber hinaus hat das Arzneimittel immunsuppressive und entzündungshemmende Wirkungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Methotrexat ist zu 100% systemisch verfügbar bei intravenöser oder intramuskulärer Gabe. Nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe werden die höchsten Serumkonzentrationen innerhalb von 0,5 bis 2 Stunden erreicht. Konventionelle Methotrexat-Dosen von 25–100 mg/m² resultieren in maximalen Plasmakonzentrationen von 1–10 × 10⁻⁶ M. Bei Therapien mit hochdosierten Infusionen von 1.500 mg/m² oder mehr werden Höchstkonzentrationen von 1–10 × 10⁻⁴ M erreicht.

Verteilung

Das Arzneimittel wird aktiv durch die Zellmembran transportiert und als Polyglutamat-Konjugate gebunden. Methotrexat wird breit im Körpergewebe verteilt und erreicht die höchsten Konzentrationen in der Niere, Gallenblase, Milz, Leber, Haut, sowie im Dick- und Dünndarm. Es kann für mehrere Monate im Körper verbleiben, insbesondere in der Leber. Methotrexat durchdringt azitische Flüssigkeiten und Pleuraergüsse, so dass diese als Depots wirken können. Nach intravenöser Anwendung beträgt das anfängliche Verteilungsvolumen ca. 0,18 l/kg (18% des Körpergewichts) und unter Steady-State-Bedingungen ca. 0,4 bis 0,8 l/kg (40% bis 80% des Körpergewichts). Bei manifester Meningeosis leucaemica nimmt der Quotient aus Liquor- und Plasmakonzentration um ca. das 10-Fache zu. Nach intrathekaler Anwendung altersabhängiger Dosen werden im Liquor Höchstkonzentrationen von 100 µmol/l erreicht.

Biotransformation

Methotrexat wird intrahepatisch und intrazellulär zu Methotrexatpolyglutamaten metabolisiert, die durch Hydrolase-Enzyme wieder zu Methotrexat konvertiert werden können. Kleine Mengen dieser aktiven Metaboliten können zu 7-Hydroxy-Methotrexat konvertiert werden. Nach der Gabe von hohen Dosen kann es zu einer erheblichen Akkumulation dieses Metaboliten kommen. Es wird berichtet, dass die Clearance von Methotrexat aus dem Serum dreiphasig ist. Die terminale Halbwertszeit von Methotrexat beträgt ca. 3–10 Stunden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis oder Patienten, die eine niedrigdosierte antineoplastische Methotrexat-Therapie erhalten haben. In der Hochdosistherapie beträgt die terminale Halbwertszeit 8–15 Stunden.

Bei pädiatrischen Patienten, die Methotrexat zur Behandlung der ALL erhielten (6,3–30 mg/m² KOF) wurde von einer terminalen Halbwertszeit von 0,7–5,8 Stunden berichtet.

Elimination

Die Elimination von Methotrexat erfolgt überwiegend renal durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im Tubulus. Nach intravenöser Gabe werden 80–90 % der verabreichten Dosis unverändert innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Die biliäre Elimination ist beschränkt und beträgt maximal 10 % der verabreichten Dosis. Kleine Mengen (bis zu 10 %) lassen sich auch in den Faeces nachweisen (enterohepatischer Kreislauf). Die Clearance-Raten von Methotrexat variieren stark und sinken im Allgemeinen bei höheren Dosierungen und abhängig von der Art der Anwendung. Die Plasma-Clearance bei normaler Nierenfunktion beträgt 103 ml/min/m².

Als einer der Hauptgründe für die Toxizität von Methotrexat gilt die verzögerte Clearance. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Pleuraergüssen oder mit anderen „third space“-Räumen (z. B. Aszites) ist die Ausscheidung eingeschränkt und Akkumulationen treten schneller auf.

Etwa 50 % des Medikaments sind an Serumproteine gebunden. Laborstudien zeigen, dass es vom Plasmaalbumin durch verschiedene Verbindungen isoliert werden kann, wie Sulphonamide, Salicylate, Tetrazykline, Chloramphenicol und Phenytoin.

Methotrexat durchdringt die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. Nach niedrigdosierter parenteraler Anwendung erreicht es keine therapeutischen Konzentrationen im Liquor. Hohe Liquorkonzentrationen können nach intrathekaler Anwendung erreicht werden. Nach Verabreichung extrem hoher Dosen (15.000 bis 30.000 mg/m²) können ähnliche Liquorkonzentrationen wie nach intrathekaler Anwendung erreicht werden. Nach intrathekaler Anwendung ist ein deutlicher Übergang in den systemischen Kreislauf zu verzeichnen. Die intrathekale Anwendung ist verbunden mit einer verzögerten Eliminierung von Methotrexat aus dem Körper. Dies liegt in der langsamen Freisetzung aus dem Liquor (terminale Halbwertszeit von 52–78 Stunden) begründet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Teratogene Wirkungen sind bei vier Spezies (Ratte, Maus, Kaninchen, Katze) festgestellt worden. Bei Rhesusaffen traten keine dem Menschen vergleichbare Fehlbildungen auf.

Methotrexat induziert *in vitro* und *in vivo* Gen- und Chromosomenmutationen. Es besteht der Verdacht einer mutagenen Wirkung im Menschen.

In Langzeituntersuchungen an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben sich keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential von Methotrexat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (10 %) (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurde über Inkompatibilitäten zwischen Methotrexat und folgenden Substanzen berichtet und es darf nicht mit diesen gemischt werden: Chlorpromazinhydrochlorid, Cytarabin, Droperidol, Fluorouracil, Fludarabin, Heparin-Natrium, Idarubizin, Metoclopramidhydrochlorid, Prednisolon-Natriumphosphat, Promethazin und Ranitidin-Hydrochlorid. Das Produkt ist nicht kompatibel mit starken Oxidationsmitteln und starken Säuren.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Nach der Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung und Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung für 24 Stunden bei Raumtemperatur ohne Lichtschutz nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml oder 50 ml Lösung in einer Typ I Klarglas-Durchstechflasche mit Chlorobutylkautschuk-Stopfen und einer Flip-off-Kappe aus Aluminium.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche mit 10 ml oder 50 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung kann mit einem geeigneten Konservierungsmittelfreien Medium wie Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung weiter verdünnt werden.

Hinsichtlich des Umgangs mit diesem Arzneimittel sind die folgenden allgemeinen Hinweise zu beachten: Das Produkt sollte nur von geschultem Personal verwendet und verabreicht werden, das Mischen der

Lösungen sollte nur in ausgewiesenen Bereichen stattfinden, die so ausgestattet sind, dass Personal und Umwelt geschützt werden (z. B. Sicherheitskabinen), es sollte Schutzkleidung getragen werden (einschließlich Handschuhe, Augenschutz und falls erforderlich Masken).

Das Produkt ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist unmittelbar nach dem ersten Gebrauch zu entsorgen. Abfälle sollten vorsichtig in geeigneten getrennten Behältern entsorgt werden, die eindeutig hinsichtlich ihres Inhalts gekennzeichnet sind (da Körperflüssigkeiten und Exkremente des Patienten ebenfalls eine nennenswerte Menge antineoplastischer Wirkstoffe enthalten können, wird vorgeschlagen, diese sowie anderes kontaminiertes Material wie Bettwäsche ebenfalls als gefährliche Abfälle zu behandeln). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen durch Verbrennung zu entsorgen. Chemische Methoden der Vernichtung beispielsweise (Oxidation mit z. B. Kaliumpermanganat und Schwefelsäure oder wässrigem alkalischem Kaliumpermanganat oder Natriumhypochlorit) wurden ebenfalls angewandt.

Für den Fall versehentlicher Kontamination durch Verschütten sollten geeignete Prozesse etabliert sein. Kontakt des Personals mit antineoplastischen Wirkstoffen sollte aufgezeichnet und überwacht werden.

Bei versehentlichem Hautkontakt mit einem zytotoxischen Arzneimittel ist sofort mit großen Mengen fließenden Wassers mindestens zehn Minuten lang zu spülen. Bei Augenkontakt mit zytotoxischem Material z. B. ist sofort mit großen Mengen fließenden Wassers mindestens zehn Minuten lang zu spülen und die Augen in einer sterilen Natriumchlorid-Lösung mindestens zehn Minuten lang zu baden.

Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit antineoplastischen Wirkstoffen auszuschließen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland
Tel.: +49 (0)4103 8006-0
Fax: +49 (0)4103 8006-100

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

80380.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
28. November 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10. Februar 2019

10. STAND DER INFORMATION

01/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt