

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebtrexat 100 mg/ml - Konzentrat zur Infusionsbereitung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 100 mg Methotrexat als Natriumsalz in wässriger Lösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 17,62 mg Natriumhydroxid in wässriger Lösung.

Die Lösung hat einen pH-Wert von 7,0-8,5.

Osmolarität: 440 mOsm/l Na⁺.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klares, gelbes Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ebtrexat 100 mg/ml wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Monaten (nur intrathekale Anwendung, siehe Abschnitt 4.2 b)).

Ebtrexat in niedriger (Einzeldosis <100 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100 - 1000 mg/m² KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:

Maligne Trophoblasttumoren (Blasenmole, Chorionepitheliom)

- als Monochemotherapie bei Patientinnen mit guter Prognose ("low risk")
- in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln bei Patientinnen mit schlechter Prognose ("high risk")

Mammakarzinome

- in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich

- zur palliativen Monotherapie im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven

Non-Hodgkin-Lymphome

- zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

- im Rahmen komplexer Therapieprotokolle in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln, zur remissionserhaltenden Therapie und zur Prophylaxe und Therapie der

Meningeosis leucaemica

Ebretrexat in hoher Dosierung (Einzeldosis >1000 mg/m² KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:

- primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome vor einer Radiotherapie
- akute lymphatische Leukämien (ALL)
- Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemica

Für die Anwendung bei schwerer generalisierter, therapieresistenter Psoriasis, Arthritis psoriatica und rheumatoider Arthritis eignen sich Ebretrexat – Tabletten, Ebretrexat 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Ebretrexat 10 mg/ml - Parenterale Lösung oder Methotrexat Ebewe 10 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Methotrexat soll nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Methotrexat haben und denen die Risiken einer Behandlung mit Methotrexat vollumfänglich bekannt sind.

WARNHINWEISE

Die **Dosis ist sorgfältig** in Abhängigkeit der Körperoberfläche **anzupassen**, wenn Methotrexat zur Behandlung von **Tumorerkrankungen** angewendet wird.

Es wurde über tödlich verlaufende Intoxikationsfälle nach der Verabreichung **nicht korrekt berechneter** Dosen berichtet. Das medizinische Fachpersonal und die Patienten müssen über die toxischen Wirkungen umfassend informiert werden.

Dosierung

Die Dosierung von Methotrexat im Rahmen einer Polychemotherapie maligner Tumoren oder Hämoblastosen richtet sich nach der Indikation und erfolgt individuell unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand und Blutbild. Die bei konventioneller, niedrigdosierter (Einzeldosis unter 100 mg/m²), mittelhochdosierter (Einzeldosis 100 mg/m² - 1000 mg/m²) und hochdosierter (Einzeldosis über 1000 mg/m²) Methotrexat-Therapie applizierten Dosen sind abhängig vom jeweiligen Therapieschema.

Folgende Dosierungsangaben stellen daher nur Richtwerte dar. Aktuelle Therapieprotokolle werden auf Wunsch dem behandelnden Therapeuten übermittelt.

Konventionelle Methotrexat-Therapie - kein Calciumfolinatschutz erforderlich

15-20 mg/m² (i.v.); 2mal pro Woche

30-50 mg/m² (i.v.); 1mal pro Woche

15 mg/m²/Tag (i.v., i.m.); 5 Tage;

Wiederholung in 2-3 Wochen

Mittelhochdosierte Methotrexat-Therapie

50-150 mg/m² (i.v. Injektion); kein Calciumfolinatschutz;

Wiederholung in 2-3 Wochen

240 mg/m² (i.v. Infusion über 24 h); Calciumfolinatschutz erforderlich;

Wiederholung in 4-7 Tagen

0,5-1,0 g/m² (i.v. Infusion über 36-42 h); Calciumfolinatschutz erforderlich;

Wiederholung in 2-3 Wochen

Hochdosierte Methotrexat-Therapie - Calciumfolinatschutz erforderlich

1-12 g/m² (i.v. 1-6 h)

Wiederholung in 1-3 Wochen

a) Systemische (intravenöse und intramuskuläre) Anwendung von Methotrexat:

Niedrig dosierte (Einzeldosis unter 100 mg/m² KOF) und **mittelhoch dosierte** (Einzeldosis zwischen 100 mg/m² bis 1000 mg/m² KOF) **Methotrexat-Therapie:**

Maligne Trophoblasttumore (Blasenmole, Chorionepitheliom):

Patientinnen mit guter Prognose („low risk“): Als Monotherapie in einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht (KG) i.m. an Tag 1 bis 5, Wiederholung nach 7-tägiger Pause oder 0,25-1 mg/kg KG Methotrexat i.m. an Tag 1, 3, 5 und 7, Wiederholung nach 7-tägiger Pause; Calciumfolinat 24 h nach jeder Methotrexat-Gabe.

Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk“): 300 mg/m² KOF i.v. in Kombinationstherapie.

Mammakarzinom:

40 mg/m² KOF Methotrexat i.v. an Tag 1 und 8 in Kombination mit Cyclophosphamid und Fluorouracil analog dem CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) - Protokoll.

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich:

40-60 mg/m² KOF Methotrexat i.v. einmal wöchentlich als Monotherapie.

Non-Hodgkin-Lymphom:

Im Rahmen von Kombinationstherapien Einzeldosierungen von 120 mg/m² KOF Methotrexat.

Akute lymphatische Leukämie:

Zur Remissionserhaltung im Rahmen komplexer Therapieprotokolle Einzeldosen von 20 bis 40 mg/m² KOF Methotrexat.

Hoch dosierte Methotrexat-Therapie (Einzeldosis über 1000 mg/m² KOF):

Primär im Zentralnervensystem (ZNS) lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome:

Zur Therapie primär im ZNS lokalisierter Lymphome kann kein einheitliches Therapie- und Dosierungsschema angegeben werden. In Studien haben sich Dosierungen von mindestens 1500 mg/m² bis 4000 mg/m² KOF Methotrexat i.v. als Einzeldosis über mehrere Zyklen als Monotherapie oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder intrathekal verabreichtem Methotrexat oder mit anderen chemotherapeutisch wirksamen Arzneimitteln als wirksam erwiesen. Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

Zur Therapie primär im Zentralnervensystem lokalisierter Non-Hodgkin-Lymphome bei Patienten mit Immunsuppression, z.B. infolge einer HIV-Infektion, wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

Akute lymphatische Leukämie (ALL):

ALL im Erwachsenenalter: Einzeldosierungen von 1500 mg/m² KOF Methotrexat im Rahmen von Kombinationsregimen.

ALL bei Kindern und Jugendlichen: Übliche Einzeldosen liegen im Bereich von 1000 mg/m² KOF bis 5000 mg/m² KOF (im Rahmen von Kombinationsregimen).

b) Intrathekale Anwendung von Methotrexat:

Zur Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemica bzw. zur Therapie der primär zerebralen ZNS-Lymphome hat sich die intrathekale Anwendung von Methotrexat als wirksam erwiesen.

Bei intrathekaler Anwendung ist Methotrexat nach dem Alter zu dosieren, da das Liquorvolumen enger mit dem - altersabhängigen - Volumen des Gehirns als mit der Körperoberfläche oder dem Gewicht korreliert.

- Kinder ≥ 3 Monate: 3 mg Methotrexat intrathekal
- Kinder im Alter von 4 bis 11 Monaten: 6 mg Methotrexat intrathekal
- Kinder im Alter von einem Jahr: 8 mg Methotrexat intrathekal
- Kinder im Alter von 2 Jahren: 10 mg Methotrexat intrathekal
- Kinder im Alter von 3 bis 8 Jahren: 12 mg Methotrexat intrathekal
- Patienten älter als 8 Jahre: 12 mg bis maximal 15 mg Methotrexat intrathekal

Zeitpunkt, Häufigkeit und Anwendungsdauer der intrathekalen Methotrexat-Injektionen bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung von speziellen Therapieprotokollen und der individuellen Therapiesituation.

Achtung: Methotrexat-Zubereitungen und/oder Verdünnungen, welche Konservierungsstoffe enthalten, dürfen nicht intrathekal oder hochdosiert verwendet werden!

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Methotrexat wird in erheblichem Maße über die Nieren ausgeschieden und soll daher bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Der Verordner muss gegebenenfalls die Dosis anpassen, um eine Akkumulation des Arzneimittels zu verhindern. Folgende Dosierungen werden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen. Weitere Dosisanpassungen können aufgrund der großen intersubjektiven pharmakokinetischen Variabilität erforderlich sein.

Tabelle 1a: Dosisanpassung für Methotrexatdosen <100 mg/m² bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (ml/min)	% der verabreichten Dosis
≥60	100
30-59	50
<30	Methotrexat darf nicht verabreicht werden.

Tabelle 1b: Dosisanpassung für Methotrexatdosen >100 mg/m² bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (ml/min)	% der verabreichten Dosis
>80	100
~80	75
~60	63
<60	Methotrexat darf nicht verabreicht werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit signifikanter, bestehender oder früherer Lebererkrankung, besonders wenn diese auf Alkohol zurückzuführen ist, ist Methotrexat, wenn überhaupt, nur mit größter Vorsicht zu verabreichen. Wenn der Bilirubinwert >5 mg/dl (85,5 µmol/l.) beträgt, ist Methotrexat kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Aufgrund der eingeschränkten Funktion von Leber und Nieren sowie wegen der bei höherem Alter (ab 55 Jahren) auftretenden geringen Folsäurereserven soll bei älteren Patienten eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Zusätzlich wird eine genaue Überwachung der Patienten auf mögliche Frühzeichen einer Toxizität empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Bei der Anwendung von Methotrexat bei Kindern und Jugendlichen ist mit besonderer Vorsicht und nach den entsprechenden Therapieprotokollen vorzugehen.

Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen (Pleuraerguss, Aszites)

Da sich die Halbwertszeit von Methotrexat bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen um das 4-fache verlängern kann, kann eine Reduktion der Dosis, in manchen Fällen auch das Absetzen von Methotrexat erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2 und 4.4).

Art der Anwendung

Zur intravenösen, intramuskulären, intraarteriellen, intrathekalen und intraventrikulären Anwendung nach Verdünnung.

Ebretaxat 100 mg/ml - Konzentrat zur Infusionsbereitung ist vor Applikation mit Standardinfusionslösungen je nach Therapieschema und Infusionsdauer zu verdünnen. Dies ist mit Glukoselösung oder physiologischer Kochsalzlösung möglich. Im Allgemeinen werden 1-2%ige Ebretaxat-Konzentrationen verabreicht.

Für diese Methotrexat-Lösungen ist die Stabilität bei 25°C (Raumtemperatur) über 24 Stunden sowohl unter Lichteinfluss als auch unter Lichtausschluss geprüft. Bei längeren Infusionszeiten Infusionsflasche wechseln.

Methotrexat-Zubereitungen und/oder Verdünnungen, welche Konservierungsstoffe enthalten, **dürfen nicht** intrathekal oder hochdosiert verwendet werden!

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

Calciumfolinat

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

Dosen über 100 mg/m² werden üblicherweise als i.v. Infusion verabreicht. Ein Teil davon kann als Initialdosis i.v. injiziert werden (als Bolus).

Ebretaxat kann auch intramuskulär, intraarteriell, intrathekal und intraventrikulär verabfolgt werden.

Dafür bzw. für niedrige Dosierungsschemata ist Ebretaxat 10 mg/ml - Parenterale Lösung zu verwenden.

Die Gesamtdauer der Therapie wird vom Arzt festgelegt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere, akute oder chronische Infektionen (wie Tuberkulose und HIV)
- Stomatitiden, Ulzera des Magen-Darm-Trakts
- Erkrankungen der Leber durch chronischen Alkoholabusus oder andere chronische Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.2)
- Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) für Methotrexat-Dosen <100 mg/m², schwere und mäßige Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) für Methotrexat-Dosen >100 mg/m² (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)
- Funktionsstörungen des hämatopoetischen Systems (z. B. nach vorangegangener Radiotherapie oder Chemotherapie), wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie
- Immundefizienz
- erhöhter Alkoholkonsum
- vorbestehende Blutkrankheit
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Schwangerschaft, es sei denn, es liegt eine vitale Indikation vor (siehe Abschnitt 4.6)
- gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung soll von einem in der Tumorthherapie erfahrenen Arzt mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung mit Methotrexat durchgeführt werden.

Die falsche Anwendung von Methotrexat kann zu schweren, einschließlich tödlichen, Nebenwirkungen führen. Medizinisches Fachpersonal und Patienten müssen deutlich instruiert werden.

Toxizität

Während einer Behandlung mit Methotrexat müssen die Patienten wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (die tödlich sein können) engmaschig beobachtet werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können.

Die Patienten sollten über den möglichen Nutzen und die Risiken (einschließlich der frühen Anzeichen und Symptomen von Toxizität) einer Methotrexat-Therapie aufgeklärt werden. Ferner sind sie über die Notwendigkeit, beim Auftreten von Vergiftungserscheinungen unmittelbar den Arzt aufzusuchen, sowie über die notwendige Überwachung der Vergiftungserscheinungen (inklusive regelmäßiger Labortests) zu unterrichten.

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.

Methotrexat wird nur langsam aus **pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen** (sog. „third space“), wie Aszites oder Pleuraergüsse, ausgeschieden, was zu einer verlängerten Plasmaeliminationshalbwertszeit und unerwarteter Toxizität führt. Diese Flüssigkeitsansammlungen sind vor einer Methotrexat-Therapie möglichst durch Punktion zu entfernen.

Blut- und Lymphsystem

Methotrexat kann die **Hämatopoese** unterdrücken und dadurch Anämie, aplastische Anämie, Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie hervorrufen.

Erste Anzeichen für diese lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, Ulzerationen der Mundschleimhaut, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Bei der Behandlung neoplastischer Erkrankungen sollte die Methotrexat-Therapie nur fortgesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko einer schweren Myelosuppression überwiegt.

Vor allem während der Langzeittherapie bei älteren Patienten wurde über **megaloblastäre Anämien** berichtet.

Methotrexat darf nicht bei Anwesenheit von Ulcus pepticum oder Colitis ulcerosa verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Beim **Zustand nach Behandlung mit Arzneimitteln mit kumulativer Myelotoxizität** sowie **Bestrahlungen unter Einbeziehung des Knochenmarks** ist auf eine eingeschränkte Knochenmarkreserve zu achten. Diese kann eine erhöhte Empfindlichkeit des Knochenmarks gegenüber einer Methotrexat-Therapie mit verstärkter Suppression des hämatopoetischen Systems zur Folge haben. Bei länger dauernder Therapie mit Methotrexat sind ggf. Knochenmarkbiopsien durchzuführen.

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

Leberfunktion

Wegen seiner potenziell **hepatotoxischen Wirkung** wird empfohlen, während der Methotrexat-Therapie keine zusätzlichen hepatotoxischen oder potenziell hepatotoxische Arzneimittel einzunehmen und auf Alkohol zu verzichten bzw. den Alkoholkonsum deutlich einzuschränken.

Methotrexat kann akute **Hepatitis** und chronische, möglicherweise tödliche **Lebertoxizität** (Fibrosen und Zirrhosen) hervorrufen, im Allgemeinen erst nach längerer Anwendung. Akute Erhöhungen der leberbezogenen Enzyme werden häufig beobachtet. Diese sind gewöhnlich vorübergehend und asymptomatisch und keine Vorboten für eine nachfolgende Lebererkrankung.

Chronische Toxizität entwickelte sich für gewöhnlich nach einer Langzeitanwendung (im Allgemeinen 2 Jahre oder mehr) und nach einer Gesamtkumulativedosis größer als 1,5 g. In Studien an psoriatischen Patienten wurde herausgefunden, dass eine Hepatotoxizität mit der Gesamtkumulativedosis assoziiert ist und dass die Toxizität durch Alkoholmissbrauch, Adipositas, Diabetes und fortgeschrittenes Alter erhöht wird. Leberbiopsien, die nach Langzeiteinnahme durchgeführt wurden, zeigten histologische Veränderungen, einschließlich Fibrose und Zirrhose.

Methotrexat verursachte die **Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion oder Verschlechterung 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.

Auch bei Vorliegen anderer **inaktiver, chronischer Infektionen** wie z. B. Herpes zoster oder Tuberkulose ist besondere Vorsicht aufgrund einer möglichen Aktivierung geboten.

Bei Patienten mit **insulinpflichtigem Diabetes mellitus** ist grundsätzlich erhöhte Vorsicht geboten, weil sich unter Methotrexat-Therapie vereinzelt eine Leberzirrhose ohne intermittierenden Transaminasenanstieg entwickelte.

Nierenfunktion

Da Methotrexat vor allem über die Nieren ausgeschieden wird, muss bei Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion mit erhöhten Methotrexat-Konzentrationen gerechnet werden, die zu schweren Nebenwirkungen führen können.

Bei Patienten mit **eingeschränkter Nierenfunktion** (z.B. ältere Patienten) sollte aufgrund einer bei diesen Patienten verzögerten Methotrexat-Elimination die Methotrexat-Therapie nur mit erhöhter Vorsicht und niedriger Dosierung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Vorliegen von Risikofaktoren wie eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich milder eingeschränkter Nierenfunktion, wird die gleichzeitige Verabreichung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) nicht empfohlen.

Unter einer Therapie mit Methotrexat kann sich eine Verschlechterung der Nierenleistung mit einem Anstieg bestimmter Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum) entwickeln und ein **akutes Nierenversagen** mit Oligurie/ Anurie zur Folge haben. Dies ist wahrscheinlich durch Präzipitation von Methotrexat und seiner Metaboliten in den renalen Tubuli bedingt.

Zustände, die zur **Dehydratation** führen, wie Erbrechen, Diarrhö, Stomatitis, können die Toxizität von Methotrexat aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel steigern. In diesen Fällen sollte eine unterstützende Therapie eingeleitet und eine Unterbrechung der Anwendung von Methotrexat bis zum Sistieren der Symptome erwogen werden.

Gastrointestinale Erkrankungen

Beim Auftreten von **ulzerativer Stomatitis** oder **Diarrhöen, Hämatemesis, Schwarzfärbung des Stuhls** oder **Blut im Stuhl** ist die Therapie zu unterbrechen, da ansonsten eine hämorrhagische Enteritis und durch Darmperforation bedingte Todesfälle auftreten können.

Nervensystem

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.

Es gibt Hinweise darauf, dass die kombinierte Anwendung von Schädelbestrahlungen zusammen mit der intrathekalen Anwendung von Methotrexat die Häufigkeit des Auftretens einer Leukoenzephalopathie erhöht (siehe auch unter Abschnitt 4.8).

Es liegen Berichte vor über das Auftreten von Leukoenzephalopathie bei Patienten, die Methotrexat *oral* erhielten.

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.

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

Fälle schwerer neurologischer Nebenwirkungen, die von Kopfschmerzen bis Paralyse, Koma und schlaganfallartigen Episoden reichten, wurden überwiegend bei Kindern und Heranwachsenden beobachtet, die Methotrexat **intrathekal** in **Kombination mit Cytarabin i.v.** erhielten.

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.

Lungenfunktion

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit **eingeschränkter Lungenfunktion**.

Pulmonale Komplikationen, Pleuraerguss, Alveolitis oder Pneumonitis mit Symptomen wie trockener Reizhusten, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Husten, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Hypoxämie und Infiltraten im Thorax-Röntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung mit möglichem tödlichen Ausgang sein. Lungenbiopsien erbrachten unterschiedliche Befunde (z. B. interstitielles Ödem, mononukleäre Infiltrate oder nicht verkäsende Granulome). Bei Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzusetzen und eine sorgfältige Untersuchung, u. a. zum Ausschluss von Infektionen und Tumoren erforderlich. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie akut auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel 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.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

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.

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

Immunsystem

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.

Methotrexat kann aufgrund seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem **Impf- und Testergebnisse** (immunologische Testverfahren zur Erfassung der Immunreaktivität) verfälschen. Während einer Methotrexat-Therapie durchgeführte Impfungen können wirkungslos sein. Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos dürfen während einer Therapie mit Methotrexat keine **Impfungen mit Lebendvakzinen** durchgeführt werden.

Methotrexat sollte bei Patienten mit floriden Infekten mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit offensichtlichen bzw. labordiagnostisch gesicherten Immunmangelsyndromen ist Methotrexat kontraindiziert. Ebenso ist Vorsicht bei der Verabreichung von Methotrexat angebracht, wenn die Patienten Erregern von Windpocken oder Gürtelrose ausgesetzt sind.

Neubildungen

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

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. Beim Auftreten von Lymphomen sollte daher erst die Methotrexat-Therapie abgebrochen werden und erst, wenn das Lymphom nicht zurückgeht, eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Lymphomen unter einer Methotrexat-Behandlung konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden.

Der Einsatz von Hochdosisregimen zur Therapie neoplastischer Erkrankungen außerhalb der zugelassenen Indikationen ist investigativ; ein therapeutischer Vorteil hierfür ist nicht erwiesen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Bei **Strahlentherapie** während der Anwendung von Methotrexat kann das Risiko für das Auftreten einer Weichteil- oder Knochennekrose erhöht sein.

Folsäure-Supplementierung

Folatmangelzustände können die Methotrexat-Toxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Fol- oder Folsäure kann die Toxizität von Methotrexat (gastrointestinale Symptome, Stomatitis, Alopezie und Anstieg der Leberenzyme) verringern.

Vor der Einnahme von Folsäurepräparaten empfiehlt sich eine Kontrolle der Vitamin-B12-Spiegel, da durch die Folatgabe insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahre ein Vitamin-B12-Mangelzustand maskiert werden kann.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Patienten, die einer Methotrexat-Behandlung unterzogen werden, sollen engmaschig kontrolliert werden, um toxische Effekte sofort festzustellen.

Vor Therapiebeginn sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild
- Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP), Bilirubin
- Serumalbumin
- Nierenretentionsparameter (ggf. mit Kreatinin-Clearance)
- Hepatitis-Serologie (A, B, C)
- ggf. Tuberkulose-Ausschluss
- ggf. Thorax-Röntgen

Lungenfunktionstests können bei Vermutung einer Lungenerkrankung (z. B. interstitielle Pneumonie), insbesondere bei Vorliegen entsprechender Referenzwerte aus der Eingangsuntersuchung, von Nutzen sein.

Regelmäßige **Kontrollen des Methotrexat-Serumspiegels** sind in Abhängigkeit von der Dosierung bzw. dem angewandten Therapieprotokoll erforderlich, insbesondere während und nach einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung (siehe auch Abschnitt 4.9). Durch Anpassung der Methotrexat-Dosis und Implementierung geeigneter Rescue-Maßnahmen kann die Toxizität und mögliche Mortalität einer Methotrexat-Behandlung erheblich verringert werden. Patienten, die an pleuralen Ergüssen, Aszites, Verschluss im Gastrointestinaltrakt, vorangegangener Cisplatin-Therapie, Dehydrierung, erniedrigtem Harn-pH oder beeinträchtigter Nierenfunktion leiden, sind besonders gefährdet, erhöhte oder nur verzögert sinkende Methotrexat-Spiegel zu entwickeln, und müssen besonders streng überwacht werden.

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 100mg/m² KOF durchzuführen. Je nach Höhe der Methotrexat-Dosis und Infusionsdauer sind unterschiedliche Calciumfolinat-Dosen erforderlich zum Schutz des normalen Weichgewebes vor schweren toxischen Nebenwirkungen.

Eine adäquate Calciumfolinat-Rescue muss innerhalb von 42 bis 48 Stunden nach einer Methotrexat-Therapie eingeleitet sein. Die Kontrollen der Methotrexat-Spiegel sollten daher mindestens nach 24, 48 und 72 Stunden erfolgen und ggf. noch weitergeführt werden, um festzulegen, wie lange die Calciumfolinat-Rescue fortgesetzt werden muss.

Während der Therapie mit Methotrexat muss eine **vollständige Kontrolle des Blutbildes** mit Differentialblutbild, einschließlich Thrombozyten- und Leukozytenzahl (täglich bis einmal wöchentlich) erfolgen.

Die Leukozyten- und Thrombozytenzahl sollte vor Beginn einer Kombinationstherapie unter Einschluss von Methotrexat in hoher Dosierung über den im jeweiligen Protokoll angegebenen Mindestwerten liegen (Leukozyten 1.000 bis 1.500/µl, Thrombozyten 50.000 bis 100.000/µl).

Der Tiefstwert der zirkulierenden Leukozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten tritt im Allgemeinen 5-13 Tage nach i.v. Anwendung von Methotrexat auf (mit Wiederanstieg nach 14-28 Tagen). Leukozyten und neutrophile Granulozyten zeigen gelegentlich zwei Absenkungen, wobei die erste nach 4-7 Tagen und die zweite nach 12-21 Tagen auftritt, gefolgt von einem Wiederanstieg.

Leber- und Nierenfunktionsprüfungen sowie **Urinuntersuchungen** sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Im Falle anhaltender oder signifikanter Anormalitäten bei **Leberfunktionstests**, anderen nicht-invasiven Untersuchungen einer Leberfibrose oder bei Leberbiopsien, sollte die Behandlung mit Methotrexat nicht begonnen bzw. abgebrochen werden.

Bei Patienten wurde mit einer Häufigkeit von 13 – 20 % ein zeitlich begrenzter Anstieg der Transaminasen bis zum Zwei- bis Dreifachen der oberen Grenze des Normalwertes beobachtet. Konstant anormale Werte der Leberenzyme und/oder ein Abfall an Serumalbumin können

Anzeichen einer schweren Lebertoxizität sein. Im Falle anhaltender Erhöhung der Leberenzyme sollten Dosisreduktion bzw. Therapiepausen erwogen werden.

Histologischen Veränderungen, Fibrosen und seltener einer Leberzirrhose gehen möglicherweise keine anormalen Werte bei Leberfunktionstests voraus. Es gibt Fälle von Zirrhosen mit normalen Transaminasewerten. Daher sollten zusätzlich zu Leberfunktionstests nicht-invasive diagnostische Methoden zur Überwachung der Leberfunktion in Betracht gezogen werden. Eine Leberbiopsie sollte auf individueller Basis in Betracht gezogen werden unter Berücksichtigung von Komorbiditäten des Patienten, der Krankheitsgeschichte und den Risiken einer Biopsie. Risikofaktoren für Hepatotoxizität beinhalten vorhergehenden exzessiven Alkoholkonsum, persistierende Erhöhung der Leberenzyme, Lebererkrankungen in der Anamnese, Familienanamnese erblicher Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas und vorhergehender Kontakt mit hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien und längerfristige Behandlung mit Methotrexat.

Während der Behandlung mit Methotrexat sollten keine weiteren hepatotoxischen Arzneimittel angewendet werden, wenn es nicht zwingend notwendig ist. Alkoholkonsum ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Patienten, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel anwenden, sollte eine engmaschige Überwachung der Leberenzyme durchgeführt werden.

Bei Patienten mit einem insulinabhängigen Diabetes mellitus ist erhöhte Vorsicht geboten, da es während der Behandlung mit Methotrexat in Einzelfällen zu einer Leberzirrhose ohne eine Erhöhung der Transaminasen gekommen ist.

Durch die Anwendung von Methotrexat kann sich die Nierenfunktion verschlechtern.

Die **Kontrolle von Kreatinin, Harnstoff und Elektrolyten** insbesondere bei der Therapie mit Methotrexat, vor allem in hoher Dosierung, wird an Tag 2 und 3 empfohlen, um eine drohende Ausscheidungsstörung von Methotrexat frühzeitig zu erkennen.

Die Therapie mit Methotrexat kann ein akutes Nierenversagen mit Oligurie/Anurie und Anstieg des Kreatininwertes zur Folge haben. Dies ist wahrscheinlich durch Präzipitation von Methotrexat und seiner Metabolite in den renalen Tubuli bedingt. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion zu kontrollieren, einschließlich ausreichender Hydratation und Alkalisierung des Urins sowie Messung des Methotrexatspiegels im Serum und Überwachung der Urinausscheidung.

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 (Methotrexatdosen $> 100 \text{ mg/m}^2$) sollte nur bei einem Kreatinin-Wert im Normbereich (Kreatinin-Clearance $> 80 \text{ ml/min}$) durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3). Da Methotrexat vorwiegend renal eliminiert wird, sind bei einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöhte Konzentrationen zu erwarten, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können.

Bei Erhöhung des Serum-Kreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Wenn eine Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min vorliegt, darf Methotrexat nicht verabreicht werden. Bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min ist die Therapie mit Methotrexat-Dosen über 100 mg/m^2 kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Eine Behandlung mit Methotrexat über 100 mg/m^2 sollte bei einem urinalen pH-Wert von weniger als 7,0 nicht eingeleitet werden. Eine Alkalisierung des Urins muss mindestens für die ersten 24 Stunden nach Start der Anwendung mit Methotrexat durch wiederholende pH-Überwachung (Werte größer oder gleich 6,8) getestet werden. Im Rahmen einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung ist eine ausreichende intravenöse Flüssigkeitszufuhr unbedingt erforderlich.

Eine Behandlung mit niedrig dosiertem Methotrexat sollte bei Serum-Kreatininwerten $> 2 \text{ mg/dl}$ und einer Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$ nicht eingeleitet werden. Im Falle einer

Nierenfunktionsstörung oder einer grenzwertigen Nierenfunktion (z.B. in fortgeschrittenem Alter), sollte eine engmaschige Überwachung erfolgen. Dies trifft besonders zu, wenn zusätzlich Arzneimittel verabreicht werden, die die Ausscheidung von Methotrexat herabsetzen, die nephrotoxisch sind (z.B. nicht-steroidale Antirheumatika) oder die zu hämatopoetischen Störungen führen können.

Wenn die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung besteht oder bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. in höherem Alter) sollte die Überwachung in kürzeren Intervallen erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, die Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können. Wenn Risikofaktoren wie Nierenfunktionsstörungen, einschließlich leichter Nierenbeeinträchtigungen, vorliegen, ist die gemeinsame Verabreichung mit NSAR nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern und hochdosiertem Methotrexat sollte insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermieden werden.

Harnausscheidung und urinaler pH-Wert sind während der Verabreichung von Methotrexat zu überwachen. Um die renale Toxizität zu vermindern und zur Prophylaxe eines Nierenversagens, ist bei der Anwendung einer Methotrexat-Hochdosistherapie eine ausreichende intravenöse Versorgung mit Flüssigkeit und einer Alkalisierung des Harns (urinaler pH \geq 7) unbedingt notwendig.

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

Eine **Inspektion der Mundhöhle und des Rachens** auf Schleimhautveränderungen ist täglich zu erfolgen.

Eine **besonders strenge Überwachung** des Patienten ist bei einer vorangegangenen intensiven Strahlentherapie, reduziertem Allgemeinzustand sowie jugendlichem oder hohem Alter geboten.

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich sein zu Beginn der Behandlung, bei Dosisänderung oder während einer Phase, in der ein erhöhtes Risiko für erhöhte Methotrexat-Spiegel besteht (z. B. Dehydratation, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzliche oder erhöhte Gabe gleichzeitig verabreichter Arzneimittel wie z. B. nichtsteroidale Antirheumatika).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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 Therapieprotokollen richten.

Bei **pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL)** kann nach Behandlung mit mittelhoch dosiertem intravenösem Methotrexat ($1\text{g}/\text{m}^2$ 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.

Anwendung bei älteren Patienten

Besondere Vorsicht ist auch bei Patienten in höherem Alter geboten. Die Patienten sollten in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden. Siehe auch Abschnitt 4.2 „Ältere Patienten“. Die klinische Pharmakologie von Methotrexat im höheren Lebensalter ist noch nicht vollständig untersucht. Die Dosierung von Methotrexat sollte an die aufgrund des höheren Alters verminderten Leber- und Nierenfunktionsleistungen 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 Fertilitätsstörungen, Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht, indem es während des Verabreichungszeitraumes 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 vor Beginn der Therapie zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6). Werden Frauen im gebärfähigen Alter behandelt, so ist während der Behandlung und für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Absetzen der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden.

Anwendung bei Männern

Methotrexat kann **genotoxisch** wirken. Männern, die mit Methotrexat behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach kein Kind zu zeugen. Da die Behandlung mit Methotrexat zu schwerwiegenden und möglicherweise irreversiblen Störungen der Spermatogenese führen kann, sollten sich Männer vor Therapiebeginn über die Möglichkeit einer **Spermakonservierung** beraten lassen (siehe Abschnitt 4.6 zu Ratschlägen bezüglich Empfängnisverhütung für Männer).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 etwa einer schweren, unvorhersehbaren Myelosuppression, 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.

Antirheumatische Basistherapeutika (DMARD) und nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) sollten nicht vor oder während einer Methotrexat-Hochdosistherapie verabreicht werden. Die gleichzeitige Anwendung von NSARs und hoch dosiertem Methotrexat führte zu erhöhten und länger anhaltenden Methotrexat-Serumspiegeln, wodurch es zu Todesfällen aufgrund schwerer hämatologischer (Knochenmarksuppression und aplastische Anämie) und gastrointestinaler Toxizität kam.

Im Tierversuch führten nicht-steroidale Antiphlogistika einschließlich Salicylsäure zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel. Daher sollten NSARs und niedrig dosiertes Methotrexat nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie z. B. einer – auch grenzwertig – eingeschränkten Nierenfunktion, wird von der gleichzeitigen Anwendung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika abgeraten.

Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und **Basistherapeutika** (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin) ist nicht untersucht worden und eine Verstärkung der toxischen Wirkungen von Methotrexat ist nicht auszuschließen.

Die gleichzeitige Anwendung von **Protonenpumpenhemmern** (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) kann zu einer Verzögerung oder Hemmung der renalen Elimination von Methotrexat führen und dadurch erhöhte Methotrexat-Plasmaspiegel mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer Methotrexat-Toxizität verursachen.

Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern mit hochdosiertem Methotrexat sollte daher vermieden werden, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die **Hepatotoxizität** kann bei regelmäßigem Alkoholkonsum oder der Anwendung anderer hepatotoxischer Arzneimittel, z. B. **Azathioprin, Leflunomid, Retinoide und Sulfasalazin**, erhöht sein. Patienten, die zusätzlich hepatotoxische Arzneimittel einnehmen, sollten engmaschig überwacht werden. Alkoholkonsum sollte während der Behandlung mit Methotrexat vermieden werden.

Durch **Verdrängung von Methotrexat aus der Plasmaeiweißbindung** können folgende Arzneimittel die biologische Verfügbarkeit von Methotrexat steigern (indirekte Dosiserhöhung) und dessen Toxizität erhöhen: Amidopyrinderivate, para-Aminobenzoessäure, Barbiturate, Doxorubicin, orale Kontrazeptiva, Phenylbutazon, Phenytoin, Probenecid, Salicylate, Sulfonamide, Tetrazykline, Tranquilizer, Sulfonylharnstoffe, Penicilline, Pristinamycin und Chloramphenicol. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

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

Penicilline (z.B. Amoxicillin) und Sulfonamide können die renale Clearance von Methotrexat im Einzelfall reduzieren, sodass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten können.

Die tubuläre Sekretion in der Niere wird durch **Ciprofloxacin** verringert; die Anwendung von Methotrexat mit diesem Arzneimittel sollte sorgfältig überwacht werden.

Orale Antibiotika wie Tetracycline, Chloramphenicol und nicht-resorbierbare Breitband-Antibiotika können die intestinale Resorption von Methotrexat reduzieren oder den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, indem sie die Darmflora und den durch Bakterien bedingten Methotrexat Metabolismus hemmen.

Bei einer **(Vor-)Behandlung mit Arzneimitteln, die mögliche Nebenwirkungen auf das Knochenmark aufweisen** (z.B. Amidopyrin-Derivate, Chloramphenicol, Phenytoin, Pyrimethamin, Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Zytostatika) ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Hämatopoese durch die Therapie mit Methotrexat zu beachten.

Die Verabreichung von zusätzlichen hämatotoxischen Arzneimitteln erhöht die Wahrscheinlichkeit von schweren hämatotoxischen 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.

Die gleichzeitige Anwendung von **Arzneimitteln, die einen Folatmangel verursachen** (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann zu erhöhter Methotrexat-Toxizität führen. Besondere Vorsicht ist daher auch bei bereits bestehendem Folsäuremangel geboten. Andererseits kann die gleichzeitige Anwendung von **Folinsäure-hältigen Arzneimitteln** sowie **Vitaminzubereitungen, die Folsäure oder ihre Derivate enthalten**, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Obwohl die Kombination von Methotrexat und **Sulfasalazin** wegen der Hemmung der Folsäuresynthese durch Sulfasalazin eine Wirkungsverstärkung von Methotrexat und damit vermehrt Nebenwirkungen verursachen kann, wurden solche in mehreren Untersuchungen an Patienten nur in seltenen Einzelfällen beobachtet.

Methotrexat kann die **Theophyllin**-Clearance reduzieren. Daher sollten bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat die Theophyllin-Spiegel überwacht werden.

Der exzessive Genuss von **koffein- oder theophyllinhaltigen Getränken** (Kaffee, koffeinhaltige Getränke, schwarzer Tee) sollte während der Therapie mit Methotrexat vermieden werden, da die Wirkung von Methotrexat wegen der möglichen Wechselwirkung zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an den Adenosin-Rezeptoren verringert werden kann.

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

Gleichzeitige Anwendung von **Mercaptopurin** und Methotrexat kann den Plasmaspiegel von Mercaptopurin erhöhen, sodass bei gleichzeitiger Anwendung eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von **Triamteren** und Methotrexat sind Fälle von Knochenmarksuppression und erniedrigten Folatspiegeln beschrieben worden.

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

Colestyramin kann, durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs, die nicht renale Elimination von Methotrexat erhöhen.

Bei gleichzeitiger Anwendung 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.

Kortikosteroide führten bei Patienten mit Herpes zoster oder postherpetischen Neuralgien und gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat in Einzelfällen zu disseminiertem Herpes zoster.

Hochdosiertes Calciumfolinat kann die Wirksamkeit von intrathekal verabreichtem Methotrexat reduzieren.

Anästhetika auf Stickoxid-Basis potenzieren die Wirkung von Methotrexat auf den Folsäuremetabolismus und verursachen erhöhte Toxizität wie schwere, nicht vorhersehbarer Myelosuppression, Stomatitis und Neurotoxizität bei intrathekaler Anwendung. Dies kann durch Gabe von Calciumfolinat vermindert werden.

Pyrimethamin oder **Cotrimoxazol** angewendet in Kombination mit Methotrexat kann Panzytopenien verursachen, wahrscheinlich durch additive Hemmung der Dihydrofolsäurereduktase durch diese Substanzen und Methotrexat (Interaktionen zwischen Sulfonamiden und Methotrexat s. o.).

Regelmäßiger **Alkoholkonsum** und Gabe von zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimitteln erhöhen die Wahrscheinlichkeit von hepatotoxischen Nebenwirkungen von Methotrexat.

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Methotrexat, Antikonvulsiva (reduzierter Serumspiegel von Methotrexat) und 5-Fluoruracil (erhöhte Halbwertszeit von 5-Fluoruracil) müssen beachtet werden.

Besonders im Falle von orthopädischen Eingriffen, bei denen das Risiko einer Infektion hoch ist, muss eine Kombinationstherapie von Methotrexat mit immunmodulierenden Arzneimitteln mit Vorsicht angewandt werden.

Eine verzögerte Clearance von Methotrexat sollte bei einer Kombination mit anderen zytostatischen Wirkstoffen berücksichtigt werden.

Eine Verminderung des **Phenytoin**-Plasmaspiegels wurde bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie während einer Induktionstherapie beobachtet, die neben Prednison, Vincristin und 6-Mercaptopurin auch Methotrexat in hoher Dosierung mit Calciumfolinat-Rescue beinhaltet.

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

Bei zeitgleicher intrathekaler Anwendung von Methotrexat mit **Cytarabin i.v.** kann das Risiko schwerer neurologischer Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Paralyse, Koma und schlaganfallartige Episoden erhöht sein.

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

In Anbetracht seiner möglichen Auswirkungen auf das Immunsystem kann Methotrexat Impf- und Testergebnisse verfälschen (immunologische Prozesse zur Bewertung der Immunreaktion).

Während der Methotrexat-Therapie darf eine gleichzeitige **Impfung mit Lebendimpfstoffen** nicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Methotrexat kann die Wirkung cumarinartiger oraler Antikoagulantien (Acenocoumarol, Phenprocoumon) verstärken (verlängerte Prothrombinzeit durch verminderten Abbau von Cumarinderivaten).

Die gleichzeitige Anwendung von **Levetiracetam** und Methotrexat verringert die Methotrexat-Clearance und resultiert in erhöhter/verlängerter Methotrexat-Konzentration im Blut bis zu potenziell toxischen Werten. Methotrexat- und Levetiracetam-Blutspiegel sollten bei Patienten, die gleichzeitig mit beiden Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig überwacht werden.

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 sollen 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. Paare sind über die schwerwiegenden Risiken für den Fötus im Falle einer Schwangerschaft während der Behandlung umfassend aufzuklären.

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 sollen 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). Kommt es während der Behandlung mit Methotrexat und im Zeitraum von bis zu sechs Monaten nach Absetzen von Methotrexat zu einer Schwangerschaft, soll 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 Trimester (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 Teratogen für Menschen, 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.

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

Bei Anwendung in onkologischen Indikationen soll 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, soll sie über das potenzielle Risiko für den Fetus informiert werden.

Stillzeit

Da Methotrexat in die Muttermilch übertritt und toxische Wirkungen bei gestillten Kindern verursachen kann, ist die Therapie während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ist die Therapie während der Stillzeit 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.

In onkologischen Indikationen wird Frauen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, geraten, möglichst noch vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle zu konsultieren und Männer sollen 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

Methotrexat hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da Beeinträchtigungen des Zentralnervensystems wie Müdigkeit und Schwindelanfälle während der Behandlung auftreten können, kann in einzelnen Fällen die Fähigkeit ein Fahrzeug zu lenken und/oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt sein. Dies trifft in besonderem Maße in Verbindung mit Alkohol zu.

4.8 Nebenwirkungen

Inzidenz und Schweregrad von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von der Dosierung und Dauer der Methotrexat-Behandlung. Da es jedoch auch bei niedriger Dosierung und jederzeit während der Therapie 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.

Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollten je nach deren Schweregrad und Intensität 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 unter eingehender Begutachtung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöhter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten von Toxizität weitergeführt werden.

Myelosuppression und Mukositis stellen im Allgemeinen die dosisbegrenzenden toxischen Wirkungen dar. Ihre Schwere ist abhängig von der Dosierung, der Art und Dauer der Anwendung von Methotrexat. Mukositis tritt ca. 3 – 7 Tage nach Methotrexat-Anwendung auf, Leuko- und Thrombopenie 5 – 13 Tage nach Methotrexat-Anwendung. Myelosuppression und Mukositis sind bei Patienten mit ungestörten Eliminationsmechanismen im Allgemeinen innerhalb von 14 Tagen reversibel.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Thrombozytopenie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Schwindel, Husten, Appetitlosigkeit, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen und Ulzerationen der Mund- und Rachenschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat), Anstieg der Leberenzyme und des Bilirubins, Alopezie, erniedrigte Kreatinin-Clearance, Erschöpfung und Unwohlsein.

Ulzerationen der Mundschleimhaut sind gewöhnlich die ersten klinischen Anzeichen von Toxizität.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Herpes zoster
Gelegentlich: opportunistische Infektionen, die tödlich verlaufen können
Selten: Sepsis (einschließlich tödlich verlaufende)
Sehr selten: Herpes-simplex-Hepatitis, Kryptokokkose, Histoplasmose, Zytomegalievirus-Infektionen (einschließlich Pneumonie), disseminierter Herpes simplex, Nokardiose, Pneumocystitis-jirovecii-Pneumonie*
Nicht bekannt: Pneumonie, Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Gelegentlich: maligne Lymphome*
Sehr selten: Tumorlysesyndrom*

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Sehr häufig: Leukopenie, Thrombozytopenie
Häufig: Anämie, Panzytopenie, Knochenmarkdepression, Agranulozytose
Selten: megaloblastäre Anämie
Sehr selten: aplastische Anämie, Eosinophilie, Neutropenie, Lymphadenopathie (z.T. reversibel), lymphoproliferative Erkrankungen (z.T. reversibel)

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, Immunsuppression
Sehr selten: Hypogammaglobulinämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Diabetes mellitus

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression
Selten: Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig: Benommenheit, Parästhesie
Gelegentlich: Hemiparese, Verwirrtheit, Krampfanfälle (bei parenteraler Anwendung), Leukoenzephalopathie/Enzephalopathie* (bei parenteraler Anwendung)
Selten: Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie, Myelopathie (nach lumbaler Applikation)
Sehr selten: Muskelschwäche und Schmerzen in den Extremitäten, Dysgeusie (metallischer Geschmack), akute aseptische Meningitis, Meningismus (Lähmungen, Erbrechen), Hirnnervensyndrom, Parästhesie/Hypästhesie
Nicht bekannt: Neurotoxizität, Arachnoiditis, Paraplegie, Stupor, Ataxie, Demenz, Druckerhöhung des Liquor cerebrospinalis

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

Augenerkrankungen

Häufig: Konjunktivitis
Selten: Sehstörungen (z.T. schwerwiegend), schwere Retina-Venenthrombose
Sehr selten: periorbitale Ödeme, Blepharitis, Epiphora, Photophobie, vorübergehende Erblindung, Sehverlust

Herzerkrankungen

Sehr selten: Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis, allergische Vaskulitis

Selten: Hypotonie, thromboembolische Erscheinungen (einschließlich arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums*

Sehr häufig: Husten

Häufig: Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Alveolitis/Pneumonie und hierdurch bedingte Todesfälle (unabhängig von Dosis und Dauer der Behandlung mit Methotrexat)

Gelegentlich: Lungenfibrose, Pleuraerguss

Selten: Pharyngitis, Atemstillstand, Lungenembolie

Sehr selten: chronisch interstitielle Lungenerkrankung, Asthma bronchiale-ähnliche Reaktionen wie Husten, Dyspnoe und pathologische Veränderungen im Lungenfunktionstest

Nicht bekannt: Brustschmerzen, Hypoxie, pulmonale Alveolarblutung (wurde bei Anwendung von Methotrexat in rheumatologischer und damit verwandten Indikationen berichtet)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Sehr häufig: Appetitlosigkeit, Diarrhö (vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat), Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen und Ulzerationen der Mund- und Rachenschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach der Anwendung von Methotrexat)

Gelegentlich: gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen, Pankreatitis

Selten: Enteritis, Gingivitis, Melaena

Sehr selten: Hämatemesis

Nicht bekannt: nichtinfektiöse Peritonitis, toxisches Megakolon, Darmperforation, Glossitis

Leber- und Gallenerkrankungen*

Sehr häufig: Anstieg der Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins

Gelegentlich: Hepatotoxizität, hepatische Steatose, chronische Leberfibrose und Leberzirrhose, Abfall des Serumalbumins

Selten: akute Hepatitis

Sehr selten: akute Lebernekrose, akuter Leberzerfall, Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Sehr häufig: Alopezie

Häufig: Exantheme, Erytheme, Juckreiz, Hautulzerationen

Gelegentlich: schwere toxische Erscheinungen: herpetiforme Hauteruptionen, Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell's Syndrom)*, Urtikaria, verstärkte Pigmentierung der Haut, Nodulosis, schmerzhaftes Erosionen von psoriatischen Plaques, Wundheilungsstörungen, Lichtempfindlichkeitsreaktion

Selten: Akne, Petechien, Ekchymose, Erythema multiforme, erythematöse Hautausschläge, verstärkte Pigmentveränderung der Nägel, Onycholysis

Sehr selten: Furunkulose, Teleangiektasie, akute Paronychie

Nicht bekannt: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [DRESS]), Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose

Selten: Belastungsfraktur

Nicht bekannt: Osteonekrose z. B. des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Sehr häufig: erniedrigte Kreatinin-Clearance

Gelegentlich: Nephropathie, Nierenversagen, Zystitis mit Ulzerationen (eventuell mit Hämaturie), Blasenentleerungsstörungen, Dysurie, Oligurie, Anurie

Selten: Hyperurikämie, erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum, Azotämie

Sehr selten: Hämaturie, Proteinurie

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Gelegentlich: fetale Missbildungen

Selten: Abort

Sehr selten: fetaler Tod

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: vaginale Ulzerationen und Entzündungen

Selten: vorübergehende Oligospermie, vorübergehende Menstruationsstörungen

Sehr selten: gestörte Oogenese/Spermatogenese*, Unfruchtbarkeit*, Zyklusstörungen, Libidoverlust, Impotenz, Scheidenausfluss, Gynäkomastie

Nicht bekannt: urogenitale Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Erschöpfung, Unwohlsein

Gelegentlich: Pyrexie, bei **intramuskulärer Anwendung** von Methotrexat können **lokale Nebenwirkungen** (brennendes Gefühl) oder Schädigungen (sterile Abszessbildung, Zerstörung von Fettgewebe) am Verabreichungsort auftreten.

Nicht bekannt: Schüttelfrost, Nekrose an der Injektionsstelle, Ödem

* Informationen zu schweren Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4

Nebenwirkungen bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat

Die nach intrathekaler Anwendung von Methotrexat möglicherweise auftretende ZNS-Toxizität kann sich unterschiedlich manifestieren:

- akute chemische Arachnoiditis (Entzündung der Spinnwebenhaut), die sich z. B. durch Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Nackensteifheit und Fieber äußert;
- subakute Myelopathie, die z. B. durch Paraparese/Paraplegie (unter Beteiligung von einer oder mehreren Spinalnervenwurzeln) charakterisiert ist;
- chronische Leukenzephalopathie, die sich z. B. durch Konfusion, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Ataxie, Demenz, Krampfanfälle und Koma äußert. Diese ZNS-Toxizität kann weiter fortschreiten und bis zum Tod führen.

Es gibt Hinweise darauf, dass der kombinierte Einsatz von Schädelbestrahlung und intrathekalem Methotrexat die Häufigkeit einer Leukenzephalopathie erhöht. Nach intrathekaler Verabreichung von Methotrexat sollen mögliche Anzeichen für Neurotoxizität (Meningenreizung, vorübergehende oder permanente Lähmung, Enzephalopathie) engmaschig überprüft werden.

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

Es gibt Berichte über Patienten mit periventrikulären ZNS-Lymphomen, die bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat eine zerebrale Herniation entwickelten.

Nebenwirkungen bei intramuskulärer Anwendung von Methotrexat

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

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die Erfahrungen seit Markteinführung von Methotrexat haben gezeigt, dass eine Methotrexat-Überdosierung im Allgemeinen nach oraler, aber auch nach intravenöser, intramuskulärer oder intrathekaler Anwendung auftrat. In den Berichten zur oralen Überdosierung wurde versehentlich die Wochendosis täglich eingenommen (als Gesamtdosis oder in mehrere Einzeldosen unterteilt).

Die einer oralen bzw. intravenösen Überdosierung folgenden Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. Es traten z.B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmarkdepression, Schleimhautentzündung (Mukositis), Stomatitis, Mundgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen, sowie gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen auf. In einigen Fällen gab es keine Anzeichen einer Intoxikation. Es gibt auch 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 auf verbunden mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Anfällen oder Krämpfen und akuter toxischer Enzephalopathie. 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.

Therapeutische Maßnahmen bei einer Überdosierung

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

a) Prävention:

Bei einer Methotrexat-Dosierung ab 100 mg/m² Körperoberfläche muss dieser Behandlung die Gabe von Calciumfolinat folgen. Für die Dosierung und Anwendungsdauer von Calciumfolinat als Antidot wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

b) Therapie:

Behandlung der Intoxikationserscheinungen einer niedrig dosierten Methotrexat-Therapie (Einzeldosis < 100 mg/m² KOF Methotrexat), die auf Tetrahydrofolsäuremangel zurückgeführt werden können:

Sofort 6-12 mg Calciumfolinat intravenös oder intramuskulär. Danach mehrfach (mindestens 4 Mal) die gleiche Dosis in 3-6 stündigen Abständen.

Zur intensivierten Calciumfolinat-Rescue bei verzögerter Methotrexat-Ausscheidung unter Therapie mit Methotrexat in mittelhoher und hoher Dosierung wird auf die spezielle Fachliteratur 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.

Im Falle einer massiven Überdosierung können Hydratation und Alkalisierung des Urins notwendig sein, um die Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner Metaboliten in den renalen Tubuli zu verhindern. Sollte die Intoxikation durch eine erheblich verzögerte Elimination (Methotrexat-Serumspiegel!) z. B. infolge einer akuten Niereninsuffizienz verursacht sein, kann eine Hämodialyse und/oder Hämo-perfusion in Erwägung gezogen werden. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysators erreicht. Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination.

Eine versehentliche intrathekale Überdosierung kann intensive systemische Gegenmaßnahmen erforderlich machen:

Hohe **systemische – nicht intrathekale!** – Calciumfolinatgaben, alkalische Diurese, schnelle Drainage der Zerebrospinalflüssigkeit und ventrikulolumbale Perfusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetabolite, Folsäure-Analoga, ATC-Code: L01BA01

Wirkmechanismus

Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase. Dihydrofolsäure muss durch dieses Enzym zur Tetrahydrofolsäure reduziert werden, bevor es für den Transport einer Karbongruppe bei der Synthese von Purinnukleotiden und Thymidylaten verwendet werden kann. Dadurch greift Methotrexat aktiv in die Synthese und Reparatur der DNA sowie in die Zellreplikation ein.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Stark proliferierendes Gewebe wie maligne Zellen, Knochenmark, fetale Zellen, Hautepithel und Schleimhaut ist im Allgemeinen für diese Wirkung von Methotrexat empfindlicher. Die Zellproliferation ist in Malignomen meist stärker als im normalen Gewebe, und daher kann Methotrexat das maligne Wachstum nachhaltig beeinflussen, ohne normalem Gewebe irreversiblen Schaden zuzufügen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

100 % bei intravenöser und intramuskulärer Gabe.

Nach der oralen Applikation wird Methotrexat aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei niedrig dosierter Gabe (7,5 mg/m² bis 80 mg/m² Körperoberfläche) beträgt die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von Methotrexat ca. 70%, jedoch sind beträchtliche inter- und intraindividuelle Schwankungen (25-100%) möglich. Maximale Serumkonzentrationen werden innerhalb von 1-2 Stunden erreicht.

Subkutane, intravenöse und intramuskuläre Verabreichungen ergaben eine ähnliche Bioverfügbarkeit. Methotrexat ist zu ungefähr 50% an Serumproteine gebunden. Nach der Verteilung sammelt es sich vor allem in der Leber, in den Nieren und in der Milz in Form von Polyglutamaten, die wochen- oder monatelang retiniert werden können.

Bei intrathekaler Methotrexat-Applikation erfolgt die Resorption in das Plasmakompartiment nur langsam und bewirkt, dass eine eventuell toxische Plasmakonzentration über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten wird.

Verteilung

Nach intravenöser Applikation beträgt das anfängliche Verteilungsvolumen etwa 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). Methotrexat konkurriert mit reduzierten Folaten um den aktiven Carrier-vermittelten Zellmembrantransport. Bei Serumkonzentrationen über 100 µmol/l wird die intrazelluläre Konzentration hauptsächlich durch passive Diffusion erreicht.

Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt ca. 50%.

Methotrexat erreicht die höchsten Konzentrationen in der Niere, Gallenblase, Milz, Leber, Haut sowie im Dick- und Dünndarm. Methotrexat tritt langsam in den sogenannten „third space“ (Pleuraergüsse und Aszites) über und wird aus diesem verzögert wieder freigesetzt (wodurch es zu einer möglichen Toxizitätssteigerung kommen kann!). Bei oraler oder parenteraler Verabreichung in therapeutischen Dosen durchdringt Methotrexat die Blut-Liquor-Schranke nicht. Nur nach intrathekaler Applikation bzw. Höchstdosistherapie werden therapeutisch wirksame Dosen in der Cerebrospinalflüssigkeit erzielt.

Wenn Methotrexat in kleinen Dosierungen verabreicht wird, tritt es nur in minimalen Mengen in den Liquor über; bei hoher Dosierung (300 mg/kg Körpergewicht) wurden im Liquor Konzentrationen zwischen 4 und 7 µg/ml gemessen. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Mittel 6-7 Stunden und weist erhebliche Schwankungen (3-17 Stunden) auf. Bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertszeit bis um das Vierfache verlängert sein.

Biotransformation

Nach der Absorption wird Methotrexat sowohl hepatisch als auch intrazellulär zu Polyglutamaten metabolisiert, die durch Hydrolaseenzyme wieder zu Methotrexat umgewandelt werden können. Diese Polyglutamate wirken als Inhibitoren der Dihydrofolatreduktase und der Thymilatsynthetase. Kleine Mengen von Methotrexat- Polyglutamaten können über längere Zeit im Gewebe verbleiben. Die Retention und die verlängerte Wirkungsdauer dieser aktiven Metaboliten variiert je nach Art der Zellen, Gewebe und Tumore. Bei herkömmlichen Dosierungen wird eine geringe Menge zu 7-Hydroxymethotrexat metabolisiert, bei einer hoch dosierten Therapie kann die Akkumulation dieses Metaboliten signifikant sein. Die Wasserlöslichkeit von 7-Hydroxymethotrexat ist drei bis fünfmal niedriger als die der Ausgangsverbindung.

Die terminale Halbwertszeit beträgt bei der Anwendung niedriger Methotrexat-Dosen (30 mg/m² KOF) ca. 3 – 10 Stunden. In der Hochdosistherapie beträgt die terminale Halbwertszeit 8 – 15 Stunden.

Elimination

Die Elimination von Methotrexat erfolgt überwiegend renal durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus und ist abhängig von der Dosierung und Anwendungsart. Nach intravenöser Gabe werden 80% - 90% der verabreichten Dosis unverändert innerhalb von 24-30 Stunden über den Urin ausgeschieden. Die biliäre Elimination ist beschränkt und beträgt maximal 10 % der verabreichten Dosis. Methotrexat unterliegt einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf, so dass maximal 10 % der verabreichten Dosis über die Faeces ausgeschieden werden. Nach intravenöser Injektion wird Methotrexat nach einer wenige Minuten dauernden Verteilungsphase während einer zweiten 12- bis 24-stündigen Phase mit einer Plasmahalbwertszeit von 2 bis 3 Stunden und während einer dritten Phase mit einer Plasmahalbwertszeit von 12 bis 24 Stunden eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Es wurde eine gute Korrelation zwischen der Methotrexat-Clearance und der endogenen Kreatinin-Clearance festgestellt. Einschränkungen der Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion sind derzeit nicht bekannt.

Bei Ratten und Affen durchbricht Methotrexat die Plazentaschranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und karzinogenes Potenzial

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

Reproduktions-Toxikologie

Teratogene Effekte sind bei vier Spezies (Ratten, Mäuse, Hasen, Katzen) festgestellt worden. Bei Rhesusaffen traten keine dem Menschen vergleichbare Missbildungen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bekannte Inkompatibilitäten:

Starke Oxidanzien und starke Säuren
Chlorpromazin HCl (Trübung und gelbes Präzipitat)
Droperidol
Idarubicin
Metoclopramid HCl
Prednisolon Natrium Phosphat
Promethazin HCl

Weiters wurden Inkompatibilitäten von Methotrexat und Cytarabin und Fluorouracil berichtet, jedoch ist die Inkompatibilität mit Fluorouracil in Frage gestellt.

Grundsätzlich sollen fertige Infusionslösungen längstens innerhalb von 24 Stunden nach der Zubereitung verwendet werden, zusätzlich können bei längerer Lagerung Inkompatibilitäten mit weiteren Substanzen auftreten (z.B. Bleomycin).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das Arzneimittel muss sofort nach dem Öffnen verwendet werden.
Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen verwerfen.

Für Ebetrexat ist die Stabilität unter Lichtschutz bei 25°C (Raumtemperatur) über 24 Stunden für folgende Lösungen geprüft:

5 %ige Glucoselösung
0,9 %ige Natriumchloridlösung

Infusionslösung nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 28 Tage bei 2°C bis 8°C und Raumtemperatur unter Lichtschutz nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die

Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung 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.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus farblosem Glas Typ 1.

Durchstechflasche mit/ohne schützender Kunststoff-Hülle (Onco-Safe oder Sleeving). „Onco-Safe“ oder Sleeving kommen nicht in Kontakt mit dem Produkt und bieten einen zusätzlichen Transportschutz, wodurch die Sicherheit des medizinischen und pharmazeutischen Personals erhöht wird.

Packungsgrößen:

Durchstechflasche: 1 / 5 x 5 ml, 1 / 5 x 10 ml, 1 x 50 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung muss die Lösung visuell begutachtet werden.

Nur klare, so gut wie partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.

Jeglicher Kontakt von Methotrexat mit der Haut oder der Schleimhaut muss vermieden werden!
Bei Kontaminierung müssen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden!

Hinweis für das medizinische Fachpersonal:

Wie allgemein beim Umgang mit Zytostatika ist auch bei der Handhabung von Methotrexat höchste Vorsicht geboten; Handschuhe, Schutzmaske, Schutzkleidung, möglichst Luftabzug. Haut- und Schleimhautkontakte sind unbedingt zu vermeiden. Schwangere sollten den Umgang mit Methotrexat vermeiden.

Die für Zytostatika vorgesehenen Handhabungs- und Entsorgungsvorschriften sind einzuhalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG, 4866 Unterach, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20290

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.12.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.09.2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.