

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebetrexat 10 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg Methotrexat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 314,40 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Hellgelbe, längliche Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite, kann gelb bis rot gesprenkelt sein.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ebetrexat 10 mg – Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren.

Bei rheumatologischen und dermatologischen Erkrankungen

- aktive rheumatoide Arthritis bei erwachsenen Patienten
- polyarthritische Formen von schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) inadäquat war.
- schwere, therapierefraktäre, invalidisierende Psoriasis, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Phototherapie, PUVA-Therapie und Retinoide ansprechen, sowie bei schwerer Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten.

Bei malignen Tumoren und Hämoblastosen

Maligne Tumore und Hämoblastosen im Rahmen einer Polychemotherapie, soweit eine orale Therapie angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Rheumatologische und dermatologische Erkrankungen

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Ebetrexat (Methotrexat):

Bei der Behandlung von rheumatischen Erkrankungen oder Erkrankungen der Haut **darf** Ebetrexat (Methotrexat) **nur einmal wöchentlich eingenommen werden**. Eine fehlerhafte Dosierung von Ebetrexat (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und sogar zum Tod führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam durch.

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

Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass Patienten oder deren Pflegekräfte in der Lage sind, das einmal wöchentliche Behandlungsschema zu befolgen.

Methotrexat darf nur **einmal wöchentlich** verabreicht werden.

Der Verordner hat den Wochentag der Einnahme auf dem Rezept festzulegen.

Ebetrexat 10 mg - Tabletten können bei einer Dosis ≤ 15 mg unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei Dosen ≥ 15 mg sollen die Ebetrexat 10 mg - Tabletten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei höheren Dosen ist bei Einnahme mit Nahrung, insbesondere mit Milchprodukten, von einer Verzögerung der Aufnahme berichtet worden.

Die Dosierung und Therapiedauer erfolgt individuell in Abhängigkeit vom Krankheitsbild des Patienten und von der Verträglichkeit von Methotrexat.

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat **einmal wöchentlich** oral.

Je nach individueller Krankheitsaktivität und der Verträglichkeit durch den Patienten kann die Dosierung schrittweise um 2,5 mg pro Woche erhöht werden.

Eine wöchentliche Dosierung von 20 mg soll nicht überschritten werden. Dosierungen über 20 mg/Woche können mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit Knochenmarkdepression verbunden sein.

Bei Wirkungslosigkeit der oralen Medikation ist eine Umstellung auf eine parenterale Darreichungsform angezeigt. Dies kann durch Methotrexat als intramuskuläre oder subkutane Applikation erfolgen und wird für Patienten empfohlen, die eine ungenügende Resorption der oralen Methotrexat-Form aufweisen oder unter schlechter Verträglichkeit der oralen Anwendung leiden.

Eine zusätzlich begleitende Folsäuresubstitution mit 5 mg zweimal wöchentlich (außer am Tag der Einnahme) ist angezeigt.

Ein Ansprechen auf die Therapie kann nach ca. 4-8 Wochen erwartet werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses ist die Dosierung schrittweise auf die geringste mögliche noch wirksame Erhaltungsdosis zu reduzieren.

Nach Absetzen der Behandlung kann es zu einem Wiederauftreten der Symptome kommen. Die Therapie der chronischen Polyarthritis mit Methotrexat stellt eine längerfristige Behandlung dar.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis:

Die empfohlene Dosierung beträgt 10-15 mg/m² Körperoberfläche (KOF)/Woche. Bei therapierefraktären Fällen kann die wöchentliche Dosierung auf bis zu 20 mg/m² Körperoberfläche/Woche erhöht werden. Soll die Dosierung erhöht werden, ist jedoch eine erhöhte Frequenz von Kontrolluntersuchungen angebracht.

Die berichteten Methotrexat-Dosen in veröffentlichten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit JIA lagen zwischen 4-17 mg/m² Körperoberfläche (KOF)/Woche oder 0,1 bis 1,1 mg/kg/Woche. Die Behandlungsdauer lag zwischen 1 Monat und 7,3 Jahren. Methotrexat wurde in der Mehrheit der Studien oral verabreicht, in manchen Fällen jedoch intramuskulär.

Patienten mit JIA sind stets an ein rheumatologisches Zentrum zu verweisen, das auf die Behandlung von Kindern/Jugendlichen spezialisiert ist.

Die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit schweren Formen von Psoriasis und Psoriasis-Arthritis:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat, die **einmal wöchentlich** oral verabreicht wird. Die Dosis soll bei Bedarf erhöht werden, soll aber eine maximale wöchentliche Dosis von 30 mg Methotrexat nicht übersteigen.

Ein Ansprechen auf die Therapie kann im Allgemeinen nach ca. 2-6 Wochen erwartet werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses ist die Dosierung schrittweise auf die geringste mögliche noch wirksame Erhaltungsdosis zu reduzieren.

Maligne Tumoren und Hämoblastosen

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.

Methotrexat wird oral nur bei niedrigdosierter Methotrexat-Therapie und meist nur ergänzend zur parenteralen Gabe eingesetzt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Ebetrexat ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden. Die Dosis soll wie folgt angepasst werden:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	% der Standarddosierung
>80	volle Dosierung
80	75
60	63
50	56
<50	kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

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

Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen (Pleuraerguss, Aszites):

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

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (Wasser, keine Milchprodukte) einnehmen.

Ebextrexat 10 mg - Tabletten können bei einer Dosis ≤ 15 mg unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei Dosen ≥ 15 mg sollen die Ebextrexat 10 mg - Tabletten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei höheren Dosen ist bei Einnahme mit Nahrung, insbesondere mit Milchprodukten, von einer Verzögerung der Aufnahme berichtet worden.

Die Gesamtdauer der Therapie wird vom Arzt festgelegt.

Die Ebextrexat-Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis, der schweren Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis stellt eine Langzeitbehandlung dar.

Rheumatoide Arthritis

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kann ein Ansprechen auf die Therapie nach 4-8 Wochen erwartet werden. Nach dem Aussetzen der Behandlung können die Symptome wieder auftreten.

Schwere Formen von Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis

Ein Ansprechen auf die Therapie kann im Allgemeinen nach ca. 2-6 Wochen erwartet werden. In Abhängigkeit von der klinischen Situation und den Änderungen der Laborwerte kann die Therapie fortgesetzt oder abgesetzt werden.

Eine Folsäure- oder Folinsäure-Substitution kann in Übereinstimmung mit aktuellen Therapierichtlinien in Erwägung gezogen werden.

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)
- ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen (Kreatininclearance geringer als 50 ml/min, siehe Abschnitt 4.2)
- 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)
- für nicht-onkologische Indikationen: Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Therapie der Psoriasis, der rheumatoiden Arthritis und der Tumorerkrankungen mit Methotrexat setzt spezielle Kenntnisse auf diesem Therapiegebiet und der damit verbundenen Risiken und Vorsichtsmaßnahmen voraus.

Für nicht-onkologische Anwendungsgebiete:

Der Verordner hat den Wochentag der Einnahme auf dem Rezept festzulegen.

Patienten müssen darin unterwiesen werden, dass es wichtig ist, dieses Arzneimittel nur einmal wöchentlich einzunehmen.

Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass Patienten oder deren Pflegekräfte in der Lage sind, das einmal wöchentliche Behandlungsschema zu befolgen.

Toxizität

Es wurden, besonders bei älteren Patienten, nach der versehentlichen täglichen Anwendung der Wochendosis Todesfälle unter der Therapie mit Methotrexat berichtet.

Patienten, die wegen rheumatologischer oder dermatologischer Erkrankungen behandelt werden, müssen darauf hingewiesen werden, dass es wichtig ist, dem einmal wöchentlichen Einnahmeschema zu folgen und dass eine irrtümliche tägliche Einnahme der empfohlenen Wochendosis zu tödlichen Vergiftungen geführt hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9.)

Wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (die tödlich sein können) sollte Methotrexat insbesondere in mittleren und hohen Dosierungen nur bei Patienten eingesetzt werden, wenn diese an einem schweren, therapieresistenten und behindernden Krankheitsverlauf leiden, der nicht angemessen auf andere Therapien anspricht.

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 Symptome von Toxizität) einer Methotrexat-Therapie aufgeklärt werden. Ferner sind sie über die Notwendigkeit, beim Auftreten von Vergiftungserscheinungen unmittelbar den Arzt aufzusuchen, sowie über die nachfolgend notwendige Überwachung der Vergiftungserscheinungen (inkl. regelmäßiger Labortests) zu unterrichten.

Dosierung bei nicht-onkologischen Anwendungsgebieten:

Patienten mit rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen müssen unmissverständlich angewiesen werden, dass die Behandlung **nur einmal wöchentlich** erfolgen muss und nicht jeden Tag. Die falsche Anwendung von Methotrexat kann zu schweren, einschließlich tödlichen, Nebenwirkungen führen. Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass die versehentliche tägliche statt der wöchentlichen Verabreichung zu tödlichen Vergiftungen führte. Medizinisches Fachpersonal und Patienten müssen deutlich instruiert werden.

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

Die Behandlung mit Methotrexat hat zur Voraussetzung, dass der Methotrexat-Serumspiegel überwacht wird.

Methotrexat wird 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).

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.

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).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Unter hoch dosierter 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.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika und Methotrexat ist besondere Vorsicht geboten. In diesem Zusammenhang ist über schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Todesfällen, darunter unerwartet starke Knochenmarksuppression, aplastische Anämie und gastrointestinale Toxizität, besonders nach Gabe von hohen Methotrexat-Dosen, berichtet worden.

Leberfunktionstests

Im Falle anhaltender oder signifikanter Anomalitäten 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.

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 trat gewöhnlich nach Anwendung über einen längeren Zeitraum auf (im Allgemeinen nach zwei Jahren oder mehr) und nach einer kumulativen Gesamtdosis von mindestens 1,5 g. In Studien mit Psoriasis-Patienten wurde eine Abhängigkeit der Lebertoxizität von der kumulativen Gesamtdosis festgestellt, wobei die Toxizität durch Alkoholmissbrauch, Adipositas, Diabetes und fortgeschrittenes Alter gesteigert wird. Die nach einer länger dauernden Methotrexat-Behandlung durchgeführten Leberbiopsien zeigen häufig histologische Veränderungen, wobei auch über Fibrosen und Zirrhosen berichtet wurde.

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

Bei Patienten mit **eingeschränkter Nierenfunktion** 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).

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

Chronische **Leukenzephalopathie** trat auch bei Patienten auf, die ohne vorausgegangene **Schädelbestrahlung** eine wiederholte Methotrexat-Hochdosistherapie mit Calciumfolinat-Rescue erhielten. Es liegen auch Berichte vor über das Auftreten von Leukenzephalopathie bei Patienten, die Methotrexat oral erhielten.

Progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML)

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

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 akuten Therapie auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und wurden schon bei geringen Dosen von 7,5mg/ 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.

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-Anwendung 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 verschlechtern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sog. „Recall“-Reaktionen).

Immunsystem

Unter zytostatischer Therapie ist nach Impfung mit Lebendimpfstoffen das Risiko einer Infektion erhöht. Es gibt Berichte über disseminierte Kuhpocken-Infektionen nach der Pockenschutzimpfung von Patienten unter Methotrexat-Therapie. Zytostatika können die Antikörperbildung nach Influenzaimpfung mindern. Methotrexat kann wegen seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem **Impf- und Testergebnisse** (immunologische Verfahren zur Erfassung der Immunreaktion) 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 Immundefizitsyndromen ist Methotrexat kontraindiziert. Ebenso ist Vorsicht bei der Einnahme 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.

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.

Fertilität und Fortpflanzung

Fertilität

Berichten zufolge verursacht Methotrexat beim Menschen während und für einen kurzen Zeitraum nach Absetzen der Behandlung Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö und beeinträchtigt während des Verabreichungszeitraumes die Fertilität, da es die Spermatogenese und Oogenese beeinflusst. Nach Beendigung 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). Bei nicht-onkologischen Indikationen muss vor der Anwendung von Methotrexat eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Werden Frauen im gebärfähigen Alter behandelt, so ist während der Behandlung und für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden.

Männer, die mit Methotrexat behandelt werden, sollten während und bis mindestens 3 Monate nach der Beendigung der Therapie keine Kinder zeugen. Da die Behandlung mit Methotrexat zu schweren und möglicherweise irreversiblen Störungen in der Spermatogenese führen kann, sollten Männer vor Beginn der Therapie über die Möglichkeit einer Konservierung von Spermien informiert werden (Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6).

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 sowie 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 Wechselgewebes 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 (in den ersten zwei Wochen wöchentlich, dann alle zwei Wochen für einen Monat; danach abhängig von der Anzahl der Leukozyten und der Stabilität des Patienten mindestens einmal im Monat während der nächsten sechs Monate und danach mindestens alle drei Monate):

Eine erhöhte Frequenz von Kontrolluntersuchungen sollte bei Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Besonders ältere Patienten sollen auf frühe Anzeichen einer Toxizität in kurzen Intervallen überwacht werden.

Tägliche Untersuchung des Mundes und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.

Vollständige Kontrolle des Blutbildes, mit Differenzialblutbild, einschließlich Thrombozyten- und Leukozytenzahl (täglich bis einmal wöchentlich).

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 1000 bis 1500/ μ l, Thrombozyten 50.000 bis 100.000/ μ l).

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.

Überprüfung von Leberenzymen im Serum: Transiente Erhöhungen der Transaminasen auf das 2- bis 3-fache kommen bei 13-20% der Patienten vor. Dies ist in der Regel kein Grund für eine Änderung des Therapieschemas. Persistente Anomalien von Leberenzymen und/oder der Abfall von Serumalbuminen können auf eine schwere Hepatotoxizität hinweisen.

Bei anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme ist eine Dosisreduktion bzw. eine Unterbrechung der Therapie zu erwägen. Bei Patienten mit länger bestehenden Leberfunktionsstörungen sollte Methotrexat in jedem Fall abgesetzt werden. Die Enzymbestimmung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer morphologisch fassbaren Leberschädigung, d. h. auch bei normalen Transaminasen kann eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose oder seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden. Für schwerste Formen der Psoriasis siehe unter „Leberfunktionstests“.

Die Nierenfunktion muss mittels Nierenfunktionstests und Urinuntersuchungen überwacht werden. Die **Kontrolle von Kreatinin, Harnstoff und Elektrolyten** wird an Tag 2 und 3 empfohlen, um eine drohende Ausscheidungsstörung von Methotrexat frühzeitig zu erkennen.

Liegen Hinweise auf eine **Einschränkung der Nierenfunktion** vor (z. B. ausgeprägte Nebenwirkungen einer vorausgegangenen Methotrexat-Therapie oder Harnabflussstörung), ist die Kreatinin-Clearance zu bestimmen. Bei Erhöhung des Kreatinin-Werts sollte die Dosis reduziert werden, bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 ml/min ist die Therapie mit Methotrexat kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3). Wenn die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung besteht oder bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. in höherem Alter) sollte die Überwachung engmaschig 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 z. B. Nierenfunktionsstörungen einschließlich leichter Nierenbeeinträchtigungen vorliegen, ist die gemeinsame Verabreichung mit nicht steroidal Antirheumatika nicht empfohlen.

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

Es ist wichtig, mögliche erhöhte Wirkstoffspiegel innerhalb von 48 Stunden nach der Therapie zu bestimmen, da es sonst zu einer irreversiblen Methotrexat-Toxizität kommen kann.

Eine mittelhochdosierte und hochdosierte Ebetrexat-Therapie sollte nicht begonnen werden bei Harn-pH-Werten unter 7,0. Die Alkalisierung des Harnes muss zumindest während der ersten 24 Stunden nach Beginn der Ebetrexat-Applikation durch wiederholte Kontrollen des pH-Wertes (größer oder gleich 6,8) überprüft werden.

Untersuchung des Respirationstrakts: Die Patienten müssen zu Behandlungsbeginn und bei jedem Nachuntersuchungstermin auf Symptome einer Störung der Lungenfunktion überprüft werden und wenn nötig muss ein Lungenfunktionstest durchgeführt werden. Lungenbezogene

Symptome (besonders ein trockener, nicht produktiver Husten) oder eine nicht-spezifische Pneumonitis, die während der Behandlung mit Methotrexat auftritt, können ein Anzeichen einer potenziell gefährlichen Schädigung sein und erfordern einen Behandlungsabbruch und eine sorgfältige Untersuchung. Obwohl das Erkrankungsbild klinisch variabel ist, leiden die Patienten mit durch Methotrexat verursachten Lungenerkrankungen typischerweise an Fieber, Husten, Atemnot, Hypoxämie. Um eine Infektion ausschließen zu können, muss ein Thoraxröntgen durchgeführt werden.

Eine akute oder chronische interstitielle Pneumonie, oft in Verbindung mit Bluteosinophilie sowie Pleuraerguss kann jederzeit während der Therapie auftreten und wurde bei niedrigen Dosen berichtet. Diese Erkrankungen sind nicht immer reversibel und es wurde auch über Todesfälle berichtet. Patienten müssen über das Risiko einer Pneumonie aufgeklärt und aufgefordert werden, unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie einen anhaltenden Husten oder eine anhaltende Dyspnoe entwickeln.

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.

Bei Patienten mit lungenbezogenen Symptomen sollte Methotrexat abgesetzt werden und eine sorgfältige Untersuchung (einschließlich Röntgenaufnahme des Thorax) sollte durchgeführt werden, um eine Infektion und Tumore auszuschließen. Wenn der Verdacht auf eine durch Methotrexat verursachte Lungenerkrankung besteht, sollte eine Behandlung mit Kortikosteroiden begonnen werden und die Behandlung mit Methotrexat sollte nicht wieder aufgenommen werden.

Lungenbezogene Symptome erfordern eine schnelle Diagnose und das Absetzen der Methotrexat-Therapie. Durch Methotrexat hervorgerufene Lungenerkrankungen wie Pneumonitis können akut und zu jeder Zeit während der Therapie auftreten, sind nicht immer vollständig reversibel und wurden bereits bei allen Dosierungen beobachtet (inklusive niedriger Dosierungen von 7,5 mg/Woche).

Besondere Vorsicht ist auch bei der Anwesenheit von inaktiven, chronischen Infektionen (z. B. Herpes Zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C) geboten, da es zu einer möglichen Aktivierung dieser Infektionen kommen kann.

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

Da bei onkologischen Patienten, die mit Methotrexat behandelt wurden, Fälle von Enzephalopathie/Leukoencephalopathie aufgetreten sind, kann dies auch für Patienten mit nicht-onkologischen Indikationen nicht ausgeschlossen werden.

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 Dosis gleichzeitig verabreichter Arzneimittel wie z. B. nichtsteroidale Antirheumatika).

Anwendung bei Kindern

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

Eine Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren wird nicht empfohlen, da für diese Population keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

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. 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.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Erhöhte Nierentoxizität kann bei einer Kombinationsbehandlung von hohen Methotrexat-Dosen mit potenziell nephrotoxischen Chemotherapeutika (z. B. Cisplatin) auftreten.

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.

Im Tierversuch führten **nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) einschließlich Salicylsäure** zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel. Daher sollten diese Arzneimittel und niedrig dosiertes Methotrexat nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Todesfällen, darunter unerwartet starke Knochenmarksuppression, aplastische Anämie und gastrointestinale Toxizität sind bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und insbesondere hoch dosiertem Methotrexat berichtet worden. 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. Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten.

Die **Hepatotoxizität** von Methotrexat kann bei regelmäßigem Alkoholkonsum oder der Anwendung anderer hepatotoxischer Arzneimittel, z. B. **Azathioprin, Leflunomid, Retinoide, 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-Aminobenzoesäure, Barbiturate, Doxorubicin, orale Kontrazeptiva, Phenylbutazon, Phenytoin, Probenecid, Salizylate, 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 Breitbandantibiotika können die intestinale Resorption von Methotrexat reduzieren oder den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, indem sie die Darmflora hemmen und die Metabolisierung von Methotrexat durch Bakterien 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 **folinsäurehaltigen 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.

Methotrexat führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von **Mercaptopurinen**. Die Kombination von beiden kann deshalb eine Dosisanpassung erfordern.

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

Amiodaron führte bei Patienten, die Methotrexat zur Psoriasisstherapie erhielten, zu ulzerierenden Hautläsionen.

Es wurde von einigen Patienten mit Psoriasis berichtet, bei denen bei gleichzeitiger Methotrexat und **PUVA-Therapie** Hautkrebs aufgetreten ist.

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, da eine verstärkte Toxizität aufgrund verlängert anhaltender hoher Serumkonzentrationen von Methotrexat auftreten kann.

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

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.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ebetrexat und antirheumatischen Wirkstoffen (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin) sind erhöhte toxische Auswirkungen von Methotrexat in der Regel nicht zu erwarten.

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.

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 Antikoagulanzen (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).

Nur Frauen, die eine onkologische Chemotherapie erhalten, soll empfohlen werden, erst 1 bis 2 Jahre nach Behandlungsende eine Schwangerschaft zu planen.

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 darf 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 eine Therapie während der Stillzeit notwendig, muss vor Behandlungsbeginn abgestillt werden.

Fertilität

Methotrexat beeinträchtigt die Spermatogenese und die Oogenese und kann die Fertilität mindern. Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht. Diese Auswirkungen scheinen nach Absetzen der Behandlung in den meisten Fällen reversibel zu sein.

Da Methotrexat genotoxische Wirkungen haben kann, sollen Frauen, die eine Schwangerschaft planen, wenn möglich schon vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle aufsuchen.

Männer sollen sich bezüglich der Möglichkeit der Spermakonservierung beraten lassen, bevor sie mit der Therapie beginnen.

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

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen hängen von der Höhe der Dosis, Anwendungsart und der Frequenz der Verabreichung von Ebetrexat ab. Da jedoch auch bei niedrigen Dosierungen und jederzeit während der Therapie schwere Nebenwirkungen auftreten können, ist es unverzichtbar, dass der behandelnde Arzt die Patienten engmaschig überwacht.

Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Einige der u. g. schwerwiegenden Nebenwirkungen können in sehr seltenen Fällen einen plötzlichen Tod zur Folge haben.

Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollte je nach deren Schweregrad und Intensität die Dosis 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, Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen und Ulzerationen der Mund- und Rachenschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat), ein 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 Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1000$)

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*

Nicht bekannt: Hautkrebs (siehe auch Abschnitt 4.5)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Sehr häufig: Thrombozytopenie, Leukopenie
Häufig: Anämie, Panzytopenie, Knochenmarkdepression, Agranulozytose
Selten: megaloblastäre Anämie
Sehr selten: aplastische Anämie; Eosinophilie, Neutropenie, Lymphadenopathie (z.T. reversibel), lymphoproliferative Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)

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
Selten: Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie, Leukoenzephalopathie
Sehr selten: Muskelschwäche und Schmerzen in den Extremitäten, Dysgeusie (metallischer Geschmack), akute aseptische Meningitis, Meningismus (Lähmungen, Erbrechen), Hirnnervensyndrom, Parästhesie/Hypästhesie
Nicht bekannt: Krampfanfälle, Neurotoxizität, Arachnoiditis, Paraplegie, Stupor, Ataxie, Demenz, Druckerhöhung des Liquor cerebrospinalis

Augenerkrankungen

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

Herzerkrankungen

Sehr selten: Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis, allergische Vaskulitis
Selten: Hypotonie, thromboembolische Erscheinungen (einschließlich arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefe 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 alveoläre Blutung (wurde bei Anwendung von Methotrexat in rheumatologischer und damit verwandten Indikationen berichtet)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

- Sehr häufig: Appetitlosigkeit, Durchfall (vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat), Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Entzündung 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]), alkalische 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
(siehe auch Hinweise zu Leberbiopsie in Abschnitt 4.4)

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, Ekchymosen, Erythema multiforme, erythematöse Hautausschläge, verstärkte Pigmentveränderung der Nägel, Onycholysis
- Sehr selten: Furunkulose, Teleangiektasien, 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 Knochenerkrankungen

- 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

Nicht bekannt: Brustschmerzen, Schüttelfrost, Ödem

* Informationen zu schweren Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4

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 Überdosierung insbesondere bei oraler, aber auch bei intravenöser oder intramuskulärer Anwendung auftrat.

Es liegen Berichte über Überdosierung aufgrund irrtümlich täglicher Einnahme von Methotrexat anstelle wöchentlicher Einnahme vor, manchmal mit tödlichem Ausgang. Häufig auftretende Symptome in diesen Fällen waren hämatologische und gastrointestinale Reaktionen. Es traten z. B. Leukozytopenie, 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 aufgrund einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

Therapeutische Maßnahmen bei einer Überdosierung

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

Wenn die Leukozyten bei niedrigen Methotrexat-Dosierungen sinken: Sofort 6-12 mg Calciumfolinat intravenös oder intramuskulär geben, gefolgt von derselben Menge Calciumfolinat mehrere Male (mindestens 4 Mal) in Intervallen von 3-6 Stunden.

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 Harnalkalisierung notwendig sein, um die Ausfällung von Methotrexat und/oder seinen 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. Weder die Standardhämodialyse noch die Peritonealdialyse ergaben eine verbesserte Methotrexat-

Ausscheidung. Eine effektive Clearance von Methotrexat wurde Berichten zu Folge durch eine akute intermittierende Hämodialyse unter Verwendung eines High-Flux-Dialysators erreicht.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyarthritischen Formen juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis vulgaris, kann die Verabreichung von Folsäure oder Folinsäure die Toxizität von Methotrexat (gastrointestinale Symptome, Entzündung der Mundschleimhaut, Haarausfall und Anstieg der Leberenzyme) reduzieren (siehe Abschnitt 4.5). Vor der Anwendung von Folsäure-Produkten empfiehlt es sich, die Vitamin B₁₂ Spiegel zu überwachen, da Folsäure vor allem bei Erwachsenen über 50 Jahren ein bestehendes Vitamin B₁₂ Defizit verdecken kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, Folsäure-Analoga, ATC Code: L01BA01 (oral, onkologische Anwendung);

Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva, ATC Code: L04AX03 (oral, nicht-onkol. Anwendung)

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

Bislang konnte noch nicht festgestellt werden, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung von Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und chronischer Polyarthrititis entweder auf einen entzündungshemmenden oder auf einen immunsuppressiven Effekt zurückzuführen ist, oder in welchem Maße ein durch Methotrexat induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration an entzündeten Stellen zu diesem Effekt beiträgt.

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.

Bei Psoriasis ist die Zellproliferation des Epithels gegenüber normaler Haut stark gesteigert. Dieser Unterschied in der Zellproliferationsrate ist der Ansatzpunkt für die Verwendung von Methotrexat bei besonders schwerer generalisierter, therapieresistenter Psoriasis und Arthritis psoriatica.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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.

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.

Verteilung

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 intrathekalen Applikation bzw. Höchstdosis-Therapie 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 Hochdosis-Therapie 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

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, kolloidales Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes Kunststoffröhrchen aus Polypropylen oder Aluminium-PVC/PVDC Blisterpackungen mit 10, 20, 30, 50 und 100 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsicht ist geboten wie allgemein beim Umgang mit Zytostatika.

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.: 1-22272

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.12.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.06.2012

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.