

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methotrexat Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 100 mg Methotrexat.
5 ml Lösung enthalten 500 mg Methotrexat.
10 ml Lösung enthalten 1000 mg Methotrexat.
50 ml Lösung enthalten 5000 mg Methotrexat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute lymphatische Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphome, Osteosarkom, adjuvant und bei fortgeschrittenem Brustkrebs, metastasenbildendem oder rezidivierendem Kopf-Hals-Karzinom, Choriokarzinom und ähnlichen trophoblastischen Erkrankungen, fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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.

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

Die Behandlung ist durch oder in Absprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung in der zytostatischen Behandlung einzuleiten bzw. durchzuführen.

Methotrexat kann intramuskulär, intravenös oder intraarteriell verabreicht werden. Methotrexat Accord 100mg/ml ist hyperton und darf nicht intrathekal verabreicht werden. Die Dosierung wird im Allgemeinen nach m² Körperoberfläche oder Körpergewicht berechnet. Dosen über 100 mg Methotrexat erfordern stets die nachfolgende Verabreichung von Folsäure (siehe Calciumfolinat-Schutztherapie).

Die Anwendungs- und Dosierungsempfehlungen zur Verabreichung von Methotrexat für unterschiedliche Indikationen variieren beträchtlich. Weiter unten sind einige häufige Dosierungen aufgeführt, die bei unterschiedlichen Indikationen angewandt wurden. Keine dieser Dosierungen lässt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt als Standardtherapie bezeichnen. Da die Anwendungs- und Dosierungsempfehlungen für die Methotrexattherapie in hohen und niedrigen Dosierungen variieren, können nur beispielhaft gebräuchliche Therapieschemata angegeben werden. Zu den Dosierungen und zur Art und Abfolge der Verabreichung sollten aktuell veröffentlichte Protokolle konsultiert werden.

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

Dosierung:

Methotrexat kann als konventionelle Niedrigdosistherapie, Mitteldosistherapie und Hochdosistherapie gegeben werden.

Konventionelle Niedrigdosistherapie: 15-50 mg/m² Körperoberfläche pro Woche intravenös oder intramuskulär in einer oder mehreren Dosen. 40-60 mg/m² Körperoberfläche (bei Kopf-Hals-Karzinom) einmal wöchentlich als intravenöse Bolusinjektion.

Mitteldosistherapie: Zwischen 100 mg/m² bis 1000 mg/m² Körperoberfläche als Einzeldosis. Bei fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom und Harnblasenkarzinom können mittlere Dosen Methotrexat bis zu 100- 200 mg/m² angewendet werden. (Siehe Calciumfolinat-Schutztherapie).

Hochdosistherapie: Bei mehreren malignen Erkrankungen, einschließlich malignen Lymphoms, akuter lymphatischer Leukämie, Osteosarkom und metastasenbildenden Choriokarzinoms können Dosen von 1000 mg Methotrexat oder mehr pro m² Körperoberfläche angewendet werden, verabreicht über einen Zeitraum von 24 Stunden. An die Hochdosistherapie mit Methotrexat muss sich eine Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue) anschließen. (Weitere Details sind den Therapieprotokollen zu entnehmen, siehe Calciumfolinat- Schutztherapie).

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

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

Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue)

Da das Dosierungsschema der Calciumfolinat- Schutztherapie stark von der Dosierung und Art der mittleren oder hoch dosierten Methotrexat-Verabreichung abhängt, schreibt das Methotrexat-Protokoll das Dosierungsschema für Calciumfolinat vor. Daher ist es am besten, für die Dosierung und Art der Anwendung von Calciumfolinat die angewandten Methotrexat-Protokolle für die Mitteldosis oder Hochdosis zu konsultieren.

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

Bei einer hochdosierten Behandlung ist gleichzeitig Folinsäure zu verabreichen. Die Serumkonzentration von Methotrexat ist ein wertvoller Indikator dafür, wie lange die Behandlung mit Folinsäure fortgesetzt werden sollte. Achtundvierzig Stunden nach Beginn der Methotrexat-Infusion soll der Methotrexat-Restspiegel gemessen werden. Beträgt der Restmethotrexatspiegel $< 0,5 \mu\text{mol/l}$, ist keine weitere Behandlung mit Folinsäure erforderlich.

Die Nierenfunktion muss mittels täglich durchzuführender Messungen des Serumkreatinins untersucht werden. Ausführlichere Informationen finden Sie in der Fachinformation von Calciumfolinat. Beim Auftreten von Anzeichen einer Leukopenie ist eine vorübergehende Unterbrechung von Methotrexat ratsam.

Die folgenden Schemata sind nur Beispiele.

Erwachsene

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

Bei Niedrigdosierungen wird Methotrexat im Rahmen komplexer Therapieprotokolle zur Aufrechterhaltung der Remission bei Erwachsenen mit akuten lymphatischen Leukämien verabreicht. Die üblichen Einzeldosen bewegen sich in einem Rahmen von $20\text{-}40 \text{ mg/m}^2$ Methotrexat. Die Erhaltungsdosis bei ALL beträgt $15\text{-}30 \text{ mg/m}^2$ einmal oder zweimal wöchentlich.

Weitere Beispiele:

- $3,3 \text{ mg/m}^2$ in Kombination mit anderen Zytostatika einmal täglich für 4-6 Wochen.
- $2,5 \text{ mg/kg}$ jede Woche.
- Dosierungsschema bei Hochdosierung zwischen 1 bis 12 g/m^2 (i.v. 1-6 h) wiederholt alle 1-3 Wochen.
- 20 mg/m^2 in Kombination mit anderen Zytostatika einmal wöchentlich.

Mammakarzinom

Eine zyklische Kombination aus Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil wurde als adjuvante Behandlung bei radikaler Mastektomie bei primärem Brustkrebs mit positiven axillären Lymphknoten angewendet. Die Dosis Methotrexat beträgt 40 mg/m^2 intravenös am ersten und achten Tag des Zyklus. Die Behandlung wird in 3-Woche-Intervallen wiederholt. Methotrexat könnte, in intravenösen Dosen von $10\text{-}60 \text{ mg/m}^2$, in zyklischen Kombinationsschemata mit anderen Zytotoxika in der Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs mit zur Anwendung kommen.

Osteosarkom

Eine effektive adjuvante Chemotherapie erfordert die Verabreichung mehrerer zytotoxischer, chemotherapeutischer Arzneimittel. Zusätzlich zu hoch dosiertem Methotrexat mit Calciumfolinat-Schutztherapie können Doxorubicin, Cisplatin und eine Kombination aus Bleomycin, Cyclophosphamid und Dactinomycin (BCD) gegeben werden. Methotrexat wird in Hochdosen ($8.000\text{-}12.000 \text{ mg/m}^2$) einmal wöchentlich angewendet. Wenn die Dosis nicht ausreicht, um eine echte Serumkonzentration von 10^{-3} mol/l bei Beendigung der Infusion zu erreichen, kann die Dosis auf 15 g/m^2 für die nachfolgende Behandlung erhöht werden. Eine Calciumfolinat-Schutztherapie ist erforderlich. Methotrexat wurde auch als alleinige Behandlung bei metastasenbildenden Fällen eines Osteosarkoms angewendet.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte, aufgrund verringerter Leber- und Nierenfunktion sowie geringerer Folatreserven, die mit höherem Alter auftreten, eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Methotrexat ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden. Die Dosisschemata müssen entsprechend der Kreatinin-Clearance und Methotrexatkonzentrationen im Serum angepasst werden.

- Bei Kreatinin-Clearance (ml/min.) >50 kann 100 % MTX-Dosis gegeben werden.
- Bei Kreatinin-Clearance (ml/min.) von 20-50 kann 50 % MTX-Dosis gegeben werden.
- Bei Kreatinin-Clearance (ml/min.) <20 darf MTX nicht gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Methotrexat ist an Patienten mit einer signifikanten aktuellen oder früheren Lebererkrankung, wenn überhaupt, dann nur mit größter Vorsicht zu verabreichen, insbesondere wenn die Lebererkrankung durch Alkohol verursacht wurde. Methotrexat ist kontraindiziert, wenn die Bilirubinwerte bei >5 mg/dl (85,5 µmol/l) (siehe Abschnitt 4.3) liegen. Im Falle einer anhaltenden Erhöhung der Leberenzyme sollte eine Dosisreduzierung oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen

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

Kinder und Jugendliche

Methotrexat ist bei pädiatrischen Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Die Behandlung soll die aktuell veröffentlichten Therapieprotokolle für Kinder befolgen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stark eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).
- Alkoholmissbrauch.
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min., siehe Abschnitt 4.2).
- Bereits bestehende Blutdyskrasien, wie Knochenmarkshypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie.
- Schwere, akute oder chronische Infektionen wie Tuberkulose und HIV.
- Geschwüre der Mundhöhle und bekannte aktive gastrointestinale Ulkuserkrankung.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es ist eine zum Tode führende Toxizität in Verbindung mit intravenöser Verabreichung aufgrund von Fehlberechnungen der Dosis beschrieben worden. Bei Berechnung der Dosis ist daher besondere Vorsicht geboten (siehe 4.2).

Patienten müssen während der Therapie angemessen überwacht werden, damit Anzeichen für mögliche toxische Effekte oder Nebenwirkungen ohne Verzögerung erkannt und bewertet werden können. Dementsprechend soll Methotrexat nur von oder unter der Aufsicht von Ärzten angewendet werden, die Kenntnisse und Erfahrung in der Therapie mit Antimetaboliten haben. Aufgrund des Risikos auf schwere toxische Reaktionen (die zum Tode führen können) darf Methotrexat ausschließlich bei lebensbedrohlichen neoplastischen Erkrankungen angewendet werden. Es sind Todesfälle während der Behandlung von Malignomen mit Methotrexat beschrieben worden. Der Arzt muss den Patienten über die Risiken der Behandlung aufklären, und der Patient muss kontinuierlich durch den Arzt überwacht werden.

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

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

Fertilität

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

Teratogenität – Risiko für die Fortpflanzung

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

Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

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

Tumorlysesyndrom

Wie andere Zytotoxika auch, kann Methotrexat bei Patienten mit schnell wachsenden Tumoren das Tumorlysesyndrom induzieren. Eine angemessene unterstützende Behandlung sowie pharmakologische Maßnahmen können solche Komplikationen verhindern oder lindern.

Methotrexat und NSAR

Es sind unerwartete, schwere (einschließlich tödlich verlaufender) Myelosuppression, aplastische Anämie und gastrointestinale Toxizität im Zusammenhang mit der begleitenden Behandlung mit Methotrexat (meistens bei Hochdosis) und nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Photosensitivität

Bei einigen Personen, die Methotrexat einnehmen, wurde eine Photosensitivität beobachtet, die sich durch eine übertriebene Sonnenbrandreaktion manifestiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder UV-Strahlen sollte vermieden werden, sofern sie nicht

medizinisch indiziert ist. Patienten sollten einen geeigneten Sonnenschutz verwenden, um sich vor intensivem Sonnenlicht zu schützen.

Die begleitende Methotrexat-Behandlung und Strahlentherapie kann das Risiko auf Schleimhautnekrose und Osteonekrose erhöhen.

Die intravenöse Verabreichung von Methotrexat kann zu einer akuten Enzephalitis und einer akuten Enzephalopathie, möglicherweise mit Todesfolge, führen.

Pleuraerguss und Aszites sollen vor Beginn der Methotrexat-Behandlung entleert werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn Stomatitis, Diarrhö, Hämatemesis oder schwarzer Stuhl auftreten, muss die Methotrexattherapie aufgrund der Gefahr einer hämorrhagischen Enteritis oder des Todes durch intestinale Perforation oder Dehydratation (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) abgebrochen werden.

Erkrankungen, bei denen ein Folsäuremangel besteht, können das Risiko auf eine Methotrexattoxizität erhöhen.

Bei Hochdosisbehandlung darf Methotrexat nicht mit Lösungen gemischt werden, die Konservierungsmittel enthalten (siehe Abschnitt 6.6).

Methotrexatlösungen, die das Konservierungsmittel Benzylalkohol enthalten, werden für die Anwendung bei Säuglingen/Kleinkindern nicht empfohlen. Bei Säuglingen/Kleinkindern ist nach intravenöser Behandlung mit Lösungen, die das Konservierungsmittel Benzylalkohol enthalten, das Gaspig-Syndrom mit Todesfolge beschrieben worden. Die Symptome umfassen ein schnelles Einsetzen von Atembeschwerden, Hypotonie, Bradykardie und kardiovaskulärem Kollaps.

Infektion oder immunologische Erkrankungen

Methotrexat ist in Verbindung mit einer aktiven Infektion mit großer Vorsicht anzuwenden und ist normalerweise bei Patienten mit manifester Immunsuppression oder bei welchen ein Immundefekt durch Laboruntersuchungen nachgewiesen ist, kontraindiziert.

Eine Lungenentzündung kann auftreten (die in bestimmten Fällen zu respiratorischer Insuffizienz führen kann). Es können potentiell tödlich verlaufende opportunistische Infektionen, einschließlich *Pneumocystis jirovecii*-Lungenentzündung im Zusammenhang mit einer Methotrexat-Behandlung auftreten. Wenn ein Patient pulmonale Symptome zeigt, sollte die Möglichkeit einer *Pneumocystis jirovecii*-Lungenentzündung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Immunisierung

Methotrexat kann die Ergebnisse immunologischer Tests verfälschen. Die Immunisierung nach einer Impfung kann in Verbindung mit der Methotrexat-Behandlung weniger wirksam sein. Mit besonderer Vorsicht ist vorzugehen bei Vorhandensein inaktiver, chronischer Infektionen (z. B. Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C), aufgrund einer möglichen Aktivierung. Die Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen wird normalerweise nicht empfohlen.

Monitoring der Behandlung

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Methotrexat beginnen, ist ein sorgfältiges Monitoring nötig, damit toxische Wirkungen sofort erkannt werden können. Die Untersuchungen vor einer Behandlung müssen ein Hämogramm mit Differentialblutbild und Thrombozytenzählung, Leberenzymen, Tests auf Hepatitis-B- und C-Infektionen, Nierenfunktionstest und Röntgen der Lungen umfassen. Toxische Wirkungen von Methotrexat können selbst bei niedrigen Dosen auftreten, und es ist daher wichtig, die behandelten Patienten sorgfältig zu überwachen. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig entdeckt werden.

Nach Einleitung der Behandlung oder bei Dosisveränderung oder in Zeiträumen mit einem erhöhten Risiko für erhöhte Methotrexatspiegel (z. B. bei Dehydratation) besteht, ist ein Monitoring notwendig.

Falls erforderlich, ist eine Knochenmarkbiopsie durchzuführen.

Ein **Monitoring des Methotrexatspiegels im Serum** kann die Methotrexat-Toxizität signifikant reduzieren, und ein Routine-Monitoring des Methotrexatspiegels im Serum ist, in Abhängigkeit von Dosierung oder Therapieprotokoll, erforderlich.

Leukopenie und Thrombozytopenie treten normalerweise 4 -14 Tage nach Verabreichung von Methotrexat auf. In seltenen Fällen kann es 12 - 21 Tage nach Verabreichung von Methotrexat zu einem Rezidiv der Leukopenie kommen. Die Methotrexattherapie darf nur fortgesetzt werden, wenn der Nutzen das Risiko auf schwere Knochenmarkdepression (siehe Abschnitt 4.2) überwiegt.

Depression der Hämatopoese: Eine Depression der Hämatopoese, induziert durch Methotrexat, kann plötzlich und bei offensichtlich sicheren Dosen auftreten. Im Falle eines signifikanten Rückgangs der Leukozyten oder Blutplättchen ist die Behandlung sofort abzubrechen und eine geeignete unterstützende Therapie einzuleiten. Die Patienten müssen über alle Anzeichen und Symptome instruiert werden, die auf eine Infektion hindeuten, zu berichten. Bei Patienten, die begleitend hämatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid, Trimetoprim/Cotrimoxazol und Cytarabin) einnehmen, sollten die Blutkörperchenausählung und die Blutplättchen engmaschig überwacht werden.

Leberfunktionstests: Besondere Aufmerksamkeit sollte dem Einsetzen einer Lebertoxizität gewidmet werden. Die Behandlung darf nicht eingeleitet bzw. muss abgebrochen werden, wenn es irgendwelche Anomalien bei Leberfunktionstests oder Leberbiopsien gibt oder wenn diese sich während der Therapie entwickeln. Derartige Anomalien dürften sich normalerweise innerhalb zwei Wochen normalisieren; danach kann die Behandlung nach Ermessen des Arztes wieder aufgenommen werden. Weitere Forschungen sind nötig, um herauszufinden, ob serielle Tests zur Chemie der Leber oder Propeptid vom Typ III Collagen eine Hepatotoxizität ausreichend nachweisen können. Diese Bewertung sollte zwischen Patienten ohne jegliche Risikofaktoren und Patienten mit Risikofaktoren, z. B. übermäßigem früherem Alkoholkonsum, andauernder Erhöhung der Leberenzyme, Anamnese der Lebererkrankung, familiärer Anamnese erblicher Leberstörungen, Diabetes mellitus, Adipositas und früherem Kontakt mit hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien und einer längeren Methotrexatbehandlung oder kumulativen Dosen von 1,5 g oder mehr, unterscheiden.

Screening auf Leberenzyme im Serum: Ein vorübergehender Anstieg der Transaminasespiegel auf den zweifachen oder dreifachen oberen Grenzwert für normal ist mit einer Häufigkeit von 13 – 20 % beschrieben worden. Im Falle einer konstanten Zunahme der Leberenzyme sollte eine Dosisverringerng oder ein Abbruch der Therapie in Betracht gezogen werden.

Insulinabhängiger Diabetes

Patienten, die an insulinabhängigem Diabetes leiden, müssen einem engmaschigen Monitoring unterzogen werden, da eine Leberzirrhose und ein Anstieg der Transaminase auftreten können.

Aufgrund der potentiell toxischen Wirkung auf die Leber dürfen zusätzliche hepatotoxische Arzneimittel während der Behandlung mit Methotrexat nicht verabreicht werden, *es sei denn, sie sind eindeutig notwendig*, und der Alkoholkonsum ist zu vermeiden oder stark einzuschränken (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die begleitend andere hepatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid) einnehmen, sollte ein engmaschigeres Monitoring der Leberenzyme durchgeführt werden. Das Gleiche sollte in Betracht gezogen werden, wenn begleitend hämatotoxische Arzneimittel verabreicht werden.

Bei Patienten, die Methotrexat in niedriger Dosis bekommen, können maligne Lymphome auftreten; in diesem Fall ist Methotrexat abzusetzen. Sollten sich die Lymphome nicht spontan zurückbilden, ist die Einleitung einer zytotoxischen Therapie erforderlich.

Nierenfunktion: Die Methotrexatbehandlung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte per Nierenfunktionstests und Urinanalyse überwacht werden, da die eingeschränkte Nierenfunktion die Elimination von Methotrexat verringert, was zu schweren Nebenwirkungen führen kann.

Im Falle möglicherweise beeinträchtigter Nieren (z. B. bei älteren Patienten) ist ein engmaschiges Monitoring der Nierenfunktion erforderlich. Dies gilt insbesondere für die begleitende Verabreichung von Arzneimitteln, die die Methotrexatexkretion beeinflussen, eine Nierenschädigung verursachen (z.

B. nicht-steroidale Antirheumatika) oder die möglicherweise zu einer hämatopoetischen Störung führen können. Die Toxizität von Methotrexat kann auch durch Dehydratation potenziert werden. Es wird eine Alkalisierung des Harns und eine Erhöhung der Diurese empfohlen.

Respiratorisches System: Eine akute oder chronische interstitielle Pneumonitis, häufig assoziiert mit Eosinophilie, kann auftreten, und Todesfälle wurden beschrieben. Die Symptome umfassen typischerweise Dyspnoe, Husten (insbesondere trockener Husten ohne Auswurf), Thoraxschmerzen und Fieber. Diesbezüglich sollte bei jedem weiteren Besuch ein Monitoring der Patienten stattfinden. Die Patienten sollten auf das Risiko einer Pneumonitis hingewiesen und angewiesen werden, sich sofort an ihren Arzt zu wenden, wenn sie einen andauernden Husten oder 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.

Methotrexat sollte bei Patienten mit pulmonalen Symptomen abgesetzt und eine gründliche Untersuchung (einschließlich Röntgenuntersuchung des Brustkorbs) durchgeführt werden, um eine Infektion auszuschließen. Wenn Verdacht auf eine Methotrexat-induzierte Lungenerkrankung besteht, sollte eine Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet werden. Die Behandlung mit Methotrexat darf nicht wieder begonnen werden.

Pulmonale Symptome erfordern eine schnelle Diagnose und einen Abbruch der Methotrexattherapie. Eine Pneumonitis kann bei allen Dosen auftreten.

Vitaminpräparate oder andere Produkte, die aus Folsäure, Folinsäure oder deren Derivaten bestehen, können die Wirksamkeit von Methotrexat möglicherweise herabsetzen.

Hochdosistherapie: Es gibt auch Berichte über Leukoenzephalopathie nach hochdosiertem intravenösem Methotrexat mit vorheriger Schädelbestrahlung.

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

Kinder und Jugendliche

Methotrexat ist bei pädiatrischen Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Die Behandlung soll die aktuell veröffentlichten Therapieprotokolle für Kinder befolgen. In pädiatrischen Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie, die mit intravenös verabreichtem Methotrexat (1 g/m^2) in Mitteldosis behandelt wurden, sind schwere Neurotoxizität, die sich häufig durch generalisierten oder fokalen Krampfanfall äußert, mit unerwartet erhöhter Häufigkeit beschrieben worden. Symptomatische Patienten hatten häufig Leukoenzephalopathie und/oder mikroangiopathische Verkalkungen, die bei diagnostischen Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren sichtbar wurden.

Ältere Patienten

Aufgrund der Verschlechterung der Leber- und Nierenfunktion sowie der verringerten Folsäurereserven sollten bei älteren Patienten relativ niedrige Dosen in Betracht gezogen werden. Diese Patienten müssen einem engmaschigen Monitoring in Bezug auf frühe Anzeichen einer Toxizität unterzogen werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 194 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro maximale Tagesdosis, entsprechend 9,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Beachten Sie die pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Methotrexat, krampflösenden Arzneimitteln (verminderte Methotrexat-Blutspiegel) und 5-Fluorouracil (erhöhte $t_{1/2}$ von 5-Fluorouracil).

Bei (Vor-)Behandlung mit Substanzen, die das Knochenmark beeinträchtigen können (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol), Chloramphenicol, Pyrimethamin), ist das Risiko ausgeprägter Blutbildungsstörungen während der Methotrexat-Therapie zu beachten.

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

Eine verzögerte Methotrexat-Clearance ist in Kombination mit anderen Zytostatika in Betracht zu ziehen.

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

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR).

NSAR-Präparate dürfen nicht vor oder begleitend zu hochdosiertem Methotrexat wie in der Behandlung von Erkrankungen wie z. B. Osteosarkom gegeben werden. Die begleitende Verabreichung von NSAR und Methotrexat in Hochdosen hat Berichten zufolge die Methotrexatspiegel im Serum erhöht und verlängert, was zu Todesfolge aufgrund schwerer hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität führte. NSAR-Präparate und Salicylate haben Berichten zufolge bei Versuchstieren die tubuläre Sekretion von Methotrexat verringert und erhöhen möglicherweise dessen Toxizität durch Erhöhung der Methotrexatspiegel. Die begleitende Behandlung mit NSAR und Niedrigdosen Methotrexat muss daher mit Vorsicht erfolgen.

Distickstoffmonoxid

Die Anwendung von Distickstoffmonoxid (Lachgas) verstärkt die Wirkung von Methotrexat auf den Folatstoffwechsel und führt zu einer erhöhten Toxizität wie etwa einer schweren unvorhersehbaren Myelosuppression und Stomatitis und 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 Methotrexat und Distickstoffmonoxid vermieden werden.

Leflunomid

Methotrexat in Kombination mit Leflunomid kann das Risiko auf Panzytopenie und interstitiellen Pneumonitis erhöhen.

Probenecid

Der renale tubuläre Transport wird durch Probenecid vermindert, und dessen Anwendung zusammen mit Methotrexat ist zu vermeiden.

Antibiotika zum Einnehmen

Antibiotika zum Einnehmen, wie z. B. Tetracyclin, Chloramphenicol und nicht resorbierbare Breitbandantibiotika, können die intestinale Resorption von Methotrexat verringern oder den enterohepatischen Kreislauf stören, indem sie die Funktion der Darmflora und damit den Metabolismus von Methotrexat durch Bakterien hemmen. Berichten zufolge hat Trimethoprim/Sulfamethoxazol in Einzelfällen bei Patienten, die mit Methotrexat behandelt wurden, die Knochenmarkdepression erhöht,

wahrscheinlich aufgrund der verringerten tubulären Sekretion und/oder einer zusätzlichen folsäureantagonistischen Wirkung.

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

Chemotherapeutika

Eine Erhöhung renaler Toxizität kann beobachtet werden, wenn hohe Dosen Methotrexat in Kombination mit möglicherweise nephrotoxischen Chemotherapeutika (z. B. Cisplatin) gegeben werden.

Strahlentherapie

Eine begleitende Methotrexat und Strahlentherapie-Behandlung kann das Risiko auf Schleimhautnekrose und Osteonekrose erhöhen.

Cytarabin

Eine begleitende Therapie mit Cytarabin und Methotrexat kann das Risiko auf schwere neurologische Nebenwirkungen erhöhen, die von Kopfschmerzen bis zu Lähmung, Koma und Schlaganfallähnlichen Episoden reichen.

Hepatotoxische Arzneimittel

Das Risiko auf erhöhte Hepatotoxizität bei Verabreichung von Methotrexat zusammen mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln wurde nicht untersucht. Es wurde jedoch Hepatotoxizität in solchen Fällen beschrieben. Patienten, die eine begleitende Behandlung mit Arzneimitteln mit bekannter hepatotoxischer Wirkung (z. B. Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin, Retinoide) bekommen, müssen sorgfältig überwacht werden in Bezug auf Anzeichen einer etwaigen Erhöhung der Hepatotoxizität.

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

Hämatotoxische Arzneimittel

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

Theophyllin

Methotrexat kann die Clearance von Theophyllin verringern. Während der Behandlung mit Methotrexat müssen daher die Theophyllinspiegel überwacht werden. Der übermäßige Konsum von koffein- oder theophyllinhaltigen Getränken (Kaffee, koffeinhaltige Getränke, schwarzer Tee) sollte während einer Methotrexat-Therapie vermieden werden, da die Wirksamkeit von Methotrexat aufgrund einer möglichen Wechselwirkung zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an Adenosin Rezeptoren.

Mercaptopurin

Methotrexat erhöht die Mercaptopurinkonzentration im Plasma. Die Kombination von Methotrexat und Mercaptopurin kann daher eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung

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

Furosemid

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

Vitamine

Vitaminpräparate, die Folsäure oder ihre Derivate enthalten, können eine verminderte Reaktion auf systemisch infundiertes Methotrexat verursachen; jedoch können Erkrankungen, bei denen ein Folsäuremangel besteht, das Risiko auf Methotrexattoxizität erhöhen.

Protonenpumpenhemmer

Fachliteraturdaten zeigen, dass bei gleichzeitiger Gabe von Protonenpumpenhemmern und insbesondere hoch dosiertem Methotrexat erhöhte oder länger anhaltende Plasmakonzentrationen von Methotrexat und/oder seines Metaboliten auftreten können. Dies kann möglicherweise zu einer systemischen Toxizität durch Methotrexat führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat und Omeprazol hat zu einer verzögerten renalen Elimination von Methotrexat geführt. In Kombination mit Pantoprazol wurde in einem Fall über eine gehemmte renale Ausscheidung des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat mit Myalgie und Schüttelfrost berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

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

Empfängnisverhütung bei Männern

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

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

Schwangerschaft

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

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

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

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

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Konventionelle und Hochdosistherapie

Die Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen hängt von der verabreichten Dosis, der Dauer der Exposition und der Art der Anwendung ab, allerdings sind bei allen Dosen Nebenwirkungen beobachtet worden, und sie können jederzeit während der Behandlung auftreten. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie in einem frühen Stadium entdeckt werden. Wenn schwere Reaktionen auftreten, müssen die Dosis verringert oder die Behandlung abgebrochen und geeignete Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.9). Wenn die Behandlung mit Methotrexat wiederaufgenommen wird, muss dies - nach adäquater Abwägung der weiteren Notwendigkeit des

Arzneimittels - mit Vorsicht geschehen. Eine erhöhte Vorsicht in Bezug auf ein erneutes Auftreten der Toxizität ist erforderlich.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen umfassen Stomatitis ulcerosa, Leukopenie, Brechreiz und Blähungen. Weitere häufig berichtete Nebenwirkungen sind Unwohlsein, ungewöhnliche Müdigkeit, Schüttelfrost und Fieber, Schwindel, verminderte Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen. Eine Behandlung mit Folinsäure während der Hochdosistherapie kann einigen Nebenwirkungen entgegenwirken oder sie lindern. Ein vorübergehender Abbruch der Therapie wird empfohlen, wenn es Anzeichen einer Leukopenie gibt.

Organ-systemklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥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		Herpes zoster			Sepsis, opportunistische Infektionen (können in einigen Fällen tödlich verlaufen), Infektionen, verursacht durch das Zytomegalie-Virus	
Herz-erkrankungen				Perikarderguss, Perikarditis, Perikardtamponade		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie	Panzytopenie, Agranulozytose, hämatopoetische Störungen	Megaloblastische Anämie	Schwere Verläufe einer Knochenmarksdepression, aplastische Anämie. Lymphadenopathie, Eosinophilie und Neutropenie, lymphoproliferative Erkrankungen	Hämorrhagie, Hämatom
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktoide Reaktionen,		Immunsuppression, Hypo-	

			allergische Vaskulitis		gamma-globulinämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:				Diabetes mellitus		
Psychiatrische Erkrankungen					Insomnie, kognitive Funktionsstörung	Psychose
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Erschöpfung, Benommenheit	Vertigo, Verwirrtheit, Depressionen, Krampfanfälle, Konvulsion, Enzephalopathie	Stark eingeschränkte Sehfähigkeit, Stimmungsschwankungen, Parese, Sprachstörungen, einschließlich Dysarthrie und Aphasie, Myelopathie	Schmerzen, muskuläre Asthenie oder Parästhesie der Extremitäten, Myasthenie, Veränderungen des Geschmacksempfindens (metallisches Geschmacksempfinden), Meningismus (Lähmung, Erbrechen), akute aseptische Meningitis	
Augenerkrankungen				Sehstörungen, verschwommenes Sehen	Konjunktivitis, Retinopathie, transiente Erblindung/ Ausfall des Sehvermögens, periorbitales Ödem, Blepharitis, Epiphora, Photophobie	
Neoplasmen benigne, maligne und nicht spezifizierte (inkl. Zysten und Polypen)			Einzelfälle von Lymphomen, die in manchen Fällen zurückgingen, sobald die Methotrexat-Behandlung		Tumorlyse-Syndrom	

			abgebrochen wurde.			
Gefäß- erkrankungen			Vaskulitis	Hypotonie, thrombo- embo-lische Ereignisse Reaktionen (einschl. arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombo- phlebitis, tiefer Venen- thrombose, Astvenen- thrombose, Lungen- embolie)		Zerebrales Ödem, Petechie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum		Pulmonale Komplika- tionen aufgrund interstitieller Alveolitis/ Pneumonitis und damit verbundene Todesfälle (unabhängig von Dosis und Dauer der Methotrexat- Behandlung). Typische Symptome können sein: allgemeine Er- krankung; trockener, lästiger Husten; Kurzatmig- keit, die sich zu Ruhe- dyspnoe entwickelt, Schmerzen im Brustkorb, Fieber. Wenn derartige Komplika- tionen vermutet	Pulmonale Fibrose	Pharyngitis, Apnoe, Bronchialast hma	Pneumo- cystis jirovecii , Kurzatmig- keit, chronisch- obstruktive Lungen- erkrankung. Infektionen, einschließ- lich Lungen- entzündung, wurden auch beobachtet. Pleuraerguss	Akutes pulmo- nales Ödem

		werden, muss die Methotrexat-Behandlung sofort abgebrochen werden und Infektionen (einschließlich Lungenentzündung) müssen ausgeschlossen werden.				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Appetitverlust, Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen, Entzündung und Ulzeration der Schleimhaut von Mund und Hals (insbesondere während der ersten 24-48 Stunden nach Verabreichung von Methotrexat). Stomatitis, Dyspepsie	Diarrhö (insbesondere während der ersten 24-48 Stunden nach Verabreichung von Methotrexat).	gastrointestinale Blutungen und Geschwüre, Pankreatitis	Gingivitis, Enteritis, Meläna (Blutstühle), Malabsorption	Hämatemesis (Bluterbrechen), toxisches Megakolon	toxisches Megakolon
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der leberrelatierten Enzyme (ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase und Bilirubin).		Entwicklung von Fettleber, Fibrose und Zirrhose (tritt häufig trotz regelmäßigen Monitorings, normaler Werte der Leberenzyme auf); diabetischer Stoffwechsel; Abfall des Serumalbumins.	Akute Hepatitis und Hepatotoxizität	Reaktivierung chronischer Hepatitis, akute Leberdegeneration. Darüber hinaus wurden Herpes-simplex-Hepatitis und Leberinsuffizienz beobachtet	metabolische Störung

					(siehe auch die Anmerkungen bezüglich Leber-biopsie in Rubrik 4.4).	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Exanthema, Erythem, Juckreiz	Urtikaria, Pigmentierung der Haut, Haarausfall, Vermehrung rheumatischer Knoten, Herpes zoster, schmerzhafte Läsionen psoriasischer Plaque; schwere toxische Reaktionen: Vaskulitis, herpesähnlicher Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Lichtempfindlichkeitsreaktionen	Vermehrte Pigmentveränderungen der Nägel, Akne, Petechien, Ekchymose, Erythem multiforme, kutane erythematöse Ausschläge.	Furunkulose, Teleangiectasie, akute Paronychia. Darüber hinaus wurden Nokardiose, Histoplasma und Cryptococcus-Mykose und disseminierter Herpes simplex beobachtet. Allergische Vaskulitis, Hidradenitis	Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis, Hautnekrose
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Osteoporose, Arthralgie, Myalgie	Stressfraktur		Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Entzündung und Ulzeration der Harnblase (möglicherweise mit Hämaturie), Dysurie.	Nierenversagen, Oligurie, Anurie, Azotämie, Hyperurikämie, erhöhte Serum-	Proteinurie	

				kreatinin- und Harn- stoffwerte		
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse			Entzündung und Ulzeration der Vagina		Verlust der Libido, Impotenz, Oligo- spermie, Menstru- ations- störung, vaginaler Ausfluss, Infertilität, Gynäko- mastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort			Schwere allergische Reaktionen mit Entwicklung zu anaphylak- tischem Schock		Fieber, gestörte Wund- heilung	

Außerdem wurde über die folgenden Nebenwirkungen berichtet, deren Häufigkeit jedoch nicht bekannt ist: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (einschließlich reversibler Fälle), intrauteriner Fetal Tod oder -schädigung sowie Abort.

Systemische Organtoxizität

Lymphom

Maligne Lymphome mit möglicher Remission nach Beendigung der Therapie mit Methotrexat können bei Patienten mit Niedrigdosistherapie auftreten, und benötigen daher möglicherweise keine zytotoxische Behandlung. Falls sich das Lymphom nicht zurückbildet, sollte Methotrexat zunächst abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Hämatologisch

Methotrexat kann eine hämatopoetische Suppression verursachen und zur Anämie, aplastischen Anämie, Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie führen. Bei Patienten mit Malignomen und zugrunde liegenden Faktoren, die die Hämatopoese beeinträchtigen, darf Methotrexat nur mit Vorsicht angewandt werden. Bei der Behandlung von neoplastischen Erkrankungen sollte Methotrexat nur verabreicht werden, wenn die möglichen Vorteile der Therapie die Risiken einer Myelosuppression insgesamt überwiegen.

Lungen

Lungenerkrankungen durch Methotrexat, einschließlich akuter oder chronischer interstitieller Pneumonitis, sind eine mögliche Komplikation, die während der Behandlung jederzeit auftreten kann. Über diese Nebenwirkung wurde bei Niedrigdosierungen berichtet und ist nicht in allen Fällen komplett reversibel. Es wurde über Todesfälle berichtet. Anzeichen für eine pulmonale Beteiligung oder Symptome wie z. B. trockener Reizhusten, Fieber, Brustschmerzen, Atemnot, Hypoxämie und Infiltrat auf Röntgenaufnahmen der Lunge, oder unspezifische Pneumonitis, die im Zusammenhang mit der Methotrexattherapie auftreten, können auf eine möglicherweise schwerwiegende Schädigung hinweisen. In diesen Fällen muss Methotrexat sofort abgesetzt und die Ursachen sorgfältig untersucht werden. Veränderungen der Lunge können bei allen Dosierungen auftreten. Die Möglichkeit einer Infektion (einschließlich Pneumonie) muss ausgeschlossen werden.

Gastrointestinaltrakt

Wenn Erbrechen, Diarrhö oder Stomatitis mit einhergehender Dehydratation auftreten, muss die Methotrexattherapie abgebrochen werden, bis sich der Patient erholt hat. Es kann zu einer hämorrhagischen Enteritis und zum Tod durch intestinale Perforation kommen. Bei Patienten mit peptischem Ulkus oder Colitis ulcerosa darf Methotrexat nur mit großer Vorsicht angewandt werden. Eine Stomatitis kann durch Mundspülungen mit Folinsäure vermieden bzw. gemildert werden.

Leber

Durch die Methotrexattherapie kann es zu einer akuten und chronischen (Fibrose und Zirrhose) Hepatotoxizität kommen. Die chronische Toxizität ist potenziell tödlich und tritt häufig nach einer Langzeitbehandlung (normalerweise nach 2 oder mehr Jahren) und Kumulativdosen von mehr als 1,5 g auf. Studien mit Psoriasis-Patienten haben gezeigt, dass die Hepatotoxizität proportional zur Kumulativdosis war und durch Alkoholismus, Adipositas, Diabetes mellitus und fortgeschrittenes Alter verstärkt wurde.

Nach der Methotrexattherapie ist häufig eine vorübergehende Verschlechterung der Leberenzymwerte zu beobachten, die normalerweise keine Anpassung der Behandlung erfordert. Abnormale Leberwerte und/oder Absinken des Serumalbumins können auf eine ausgeprägte Hepatotoxizität hinweisen.

In manchen Fällen hat Methotrexat eine Reaktivierung von Hepatitis-B-Infektionen und Verschlimmerung von Hepatitis-C-Infektionen mit Todesfolge verursacht. Nach Beendigung der Methotrexattherapie ist es in manchen Fällen zur Hepatitis-B-Reaktivierung gekommen. In klinischen und Laboruntersuchungen sollte das Auftreten von Lebererkrankungen bei Patienten mit Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektionen untersucht werden. Auf Grundlage dieser Untersuchungen könnte sich die Behandlung mit Methotrexat für bestimmte Patienten als ungeeignet erweisen.

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

Nieren

Methotrexat kann Nierenschäden verursachen, die zu akutem Nierenversagen führen können. Die Nierenfunktion kann sich nach einer Hochdosistherapie so weit verschlechtern, dass die Ausscheidung von Methotrexat gehemmt wird, was wiederum zu einer systemischen Toxizität durch Methotrexat führen kann. Um ein Nierenversagen zu verhindern, werden eine Alkalisierung des Urins sowie eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme (mindestens 3 l/Tag) empfohlen. Zudem sollten der Serumspiegel von Methotrexat und die Nierenfunktion überprüft werden.

Haut

Schwerwiegende, in manchen Fällen tödliche Hautreaktionen, einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, wurden innerhalb weniger Tage nach oraler, intramuskulärer oder intravenöser Behandlung mit Methotrexat nach einmaliger oder mehrmaliger Verabreichung beobachtet. Durch Strahlung verursachte Dermatitis und Sonnenbrand können während der Methotrexat-Therapie erneut auftreten.

Zentrales Nervensystem

Es wurde über Fälle von Leukoenzephalopathie nach intravenöser Verabreichung von Methotrexat bei Patienten berichtet, die sich einer kraniospinalen Strahlentherapie unterzogen hatten. Ausgeprägte Neurotoxizität, die sich häufig durch generalisierte oder fokale Krampfanfälle äußert, wurden in einer unerwarteten Häufigkeit bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie beobachtet, denen Methotrexat in mittlerer Dosis intravenös verabreicht wurde (1 g/m²). Symptomatische Patienten zeigten auf Röntgenaufnahmen häufig eine Leukoenzephalopathie und/oder mikroangiopathische Kalzifikation.

Über eine chronische Leukoenzephalopathie wurde auch bei Patienten berichtet, die wiederholt mit hohen Dosen Methotrexat zusammen mit Folinsäure auch ohne begleitende Strahlentherapie behandelt wurden. Nach Beendigung der Methotrexattherapie kam es nicht immer zur vollständigen Wiederherstellung. Über Leukoenzephalopathie wurde auch bei Patienten berichtet, die mit Methotrexat-Tabletten behandelt wurden.

Ein transientes akutes neurologisches Syndrom wurde bei Patienten mit hochdosierter Methotrexattherapie beobachtet. Dieses neurologische Syndrom kann sich unter anderem durch

abnormales Verhalten, fokale sensomotorische Symptome, einschließlich vorübergehender Erblindung, und abnormale Reflexe äußern. Die genaue Ursache hierfür ist nicht bekannt.

Intrathekale Therapie

Die subakute Neurotoxizität ist nach Beendigung der Methotrexattherapie normalerweise reversibel.

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

Chemische Arachnoiditis, die ein paar Stunden nach intrathekaler Verabreichung von Methotrexat auftritt, zeigt sich durch Kopf- und Rückenschmerzen, Nackensteife, Erbrechen, Fieber, Meningismus und Pleozytose im Liquor, die einer bakteriellen Meningitis ähneln. Die Arachnoiditis bildet sich normalerweise nach ein paar Tagen zurück.

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

Nekrotisierende demyelinisierende Leukoenzephalopathie kann mehrere Monate oder Jahre nach Beginn der intrathekalen Therapie auftreten. Die Beschwerden zeigen sich durch eine progressive und schleichend einsetzende neurologische Verschlechterung, Verwirrtheit, Reizbarkeit und Somnolenz. Schließlich kann es zur ausgeprägten Demenz, Dysarthrie, Ataxie, Spastizität, Krampfanfällen und Koma kommen. Der Verlauf kann tödlich sein. Leukoenzephalopathie tritt hauptsächlich bei Patienten auf, denen große Mengen Methotrexat intrathekal verabreicht wurden, in Kombination mit kranialer Strahlentherapie und/oder systemisch verabreichtem Methotrexat.

Bei Anzeichen einer Neurotoxizität (Hirnhautentzündung, vorübergehende oder permanente Parese, Enzephalopathie) muss daher nach einer intrathekalen Verabreichung von Methotrexat ein Follow-up stattfinden.

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

Erfahrungen zeigen, dass eine Überdosierung des Präparates im Allgemeinen mit einer oralen oder intrathekalen Verabreichung einhergeht, obwohl auch über Fälle von Überdosierung bei intravenöser und intramuskulärer Verabreichung berichtet wurde.

Bei den Berichten über eine orale Überdosierung handelte es sich häufig um eine versehentliche tägliche statt wöchentliche Einnahme. Zu den häufig berichteten Symptomen nach einer oralen Überdosis gehören die Symptome und Anzeichen, die bei pharmakologischen Dosen zu beobachten sind, insbesondere hämatologische und gastrointestinale Reaktionen, wie z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Myelosuppression, Mukositis, Stomatitis, orale Ulzeration, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Ulzeration sowie gastrointestinale Blutungen. Einige Patienten zeigen keine Anzeichen einer Überdosierung. Es gibt Berichte über Todesfälle aufgrund einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

Die häufigsten Symptome einer intrathekalen Überdosierung sind Symptome des zentralen Nervensystems, einschließlich Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Krampfanfälle oder Konvulsionen und akuter toxischer Enzephalopathie. Einige Patienten zeigen keine Anzeichen einer Überdosierung. Es gibt Berichte über Todesfälle aufgrund einer intrathekalen Überdosierung. In diesen Fällen wurde über zerebelläre Herniation, erhöhten intrakranieller Druck und toxische Enzephalopathie berichtet.

Empfohlene Behandlung

Antidot: Folsäure sollte möglichst innerhalb einer Stunde parenteral in einer Dosis verabreicht werden, die mindestens der Dosis von Methotrexat entspricht. Sie minimiert die Toxizität und wirkt der Überdosis von Methotrexat entgegen. Die Behandlung mit Folsäure sollte so schnell wie möglich eingeleitet werden. Je länger der Zeitraum zwischen der Verabreichung von Methotrexat und dem Beginn der Behandlung mit Folsäure ist, umso geringer ist die reduzierende Wirkung der Folsäure. Eine Überwachung der Serumkonzentrationen von Methotrexat ist erforderlich, um die optimale Dosis Folsäure und optimale Behandlungsdauer zu ermitteln.

Bei einer massiven Überdosierung sind ggf. Hydratation und Harnalkalisierung notwendig, um die Ablagerung von Methotrexat und/oder seinen Metaboliten in den Nierenkanälchen zu verhindern. Weder die Hämodialyse noch die Peritonealdialyse ergaben eine verbesserte Methotrexat-Ausscheidung. Bei einer Methotrexat-Intoxikation kann eine akute intermittierende Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysator versucht werden.

Bei einer intrathekalen Überdosierung sind eventuell intensive systemische Maßnahmen erforderlich, wie z.B. systemische Verabreichung hochdosierter Folsäure, alkalische Diurese, akute Liquordrainage und ventrikuläre lumbale Perfusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Folsäure-Analoga
ATC-Code: L01BA01

Wirkmechanismus:

Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist mit zytostatischem Effekt. Methotrexat hemmt die Umwandlung von Folsäure in Tetrahydrofolsäure, da die Substanz eine höhere Affinität zum Enzym Dihydrofolatreduktase als das natürliche Substrat Folsäure hat. Dadurch werden DNA-Synthese und Zellneubildung gehemmt. Methotrexat ist s-Phasen spezifisch.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Aktiv proliferierendes Gewebe, wie z. B. maligne Zellen, Knochenmark, fetale Zellen, Epithelium sowie Wangen- und intestinale Schleimhäute sprechen generell am stärksten auf Methotrexat an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach der intravenösen Einnahme werden innerhalb von ca. 1/2 bis 1 Stunde Spitzenkonzentrationen von Methotrexat erreicht. Dabei sind beträchtliche inter- und intraindividuelle Abweichungen, insbesondere bei wiederholter Gabe, möglich. Die subkutane, intravenöse und intramuskuläre Verabreichung zeigte eine ähnliche Bioverfügbarkeit.

Verteilung:

Ungefähr die Hälfte des absorbierten Methotrexats ist an Plasmaproteine gebunden. Diese Bindung ist jedoch reversibel, und Methotrexat diffundiert leicht in die Zellen. Die höchsten Konzentrationen werden hierbei in Leber, Milz und Nieren erzielt in Form von Polyglutamat. Diese Konzentrationen können über Wochen und Monate anhalten. Methotrexat geht nur geringfügig in den Liquor über.

Biotransformation:

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

Elimination:

Die Ausscheidung aus dem Plasma verläuft triphasisch und hauptsächlich in unveränderter Form innerhalb 24 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt, hauptsächlich in unveränderter Form, primär renal über glomeruläre Filtration und aktive Sekretion in den proximalen Tubuli. Ungefähr 5-20 % des Methotrexats und 1-5 % des 7-Hydroxymethotrexats werden über die Galle ausgeschieden. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Blutfluss.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und karzinogenes Potenzial

Langzeitstudien an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Methotrexat. Methotrexat induziert sowohl in vitro als auch in vivo Gen- und Chromosomenmutationen. Eine mutagene Wirkung beim Menschen wird vermutet.

Reproduktionstoxikologie

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 24 Monate

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

Nach Verdünnung

Chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung wurden in Glukoselösung (5 %) und Natriumchloridlösung (0,9 %) bei Konzentrationen von 5 mg/ml und 20 mg/ml für 36 Stunden bei 20-25 °C und für 35 Tage bei 2-8 °C nachgewiesen. Das verdünnte Produkt ist in beiden Lösungsmitteln und beiden Konzentrationen für 36 Stunden bei 20-25°C und für 35 Tage bei 2-8°C stabil. Aus mikrobieller Perspektive ist das Produkt sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8° C, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml: Röhrenförmige 5-ml-Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I), versiegelt mit einem grauen Butylkautschuk-Stopfen und königsblauem Aluminium-Schnappdeckel.

10 ml: Röhrenförmige 10-ml-Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I), versiegelt mit einem grauen Butylkautschuk-Stopfen und orangenem Aluminium-Schnappdeckel.

50 ml: Röhrenförmige 50-ml-Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I), versiegelt mit einem grauen Butylkautschuk-Stopfen und gelbem Aluminium-Schnappdeckel.

Packungsgrößen: Umkarton mit 1 Durchstechflasche mit je 5 ml, 10 ml bzw. 50 ml.

Umkarton mit 5 Durchstechflaschen mit je 5 ml, 10 ml bzw. 50 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung muss vor der Anwendung visuell kontrolliert werden. Nur klare und praktisch partikelfreie Lösung darf verwendet werden.

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

In Bezug auf die Handhabung sollten die folgenden allgemeinen Empfehlungen beachtet werden: Das Produkt darf nur durch ausgebildetes Personal verwendet und verabreicht werden; die Lösung muss in dazu bestimmten Zonen gemischt werden, die für den Schutz des Personals und der Umwelt ausgelegt sind (z. B. Sicherheitskammern); Schutzkleidung sollte getragen werden (einschließlich Handschuhe, Augenschutz und bei Bedarf Masken).

Medizinisches Fachpersonal, das schwanger ist, darf Methotrexat nicht handhaben und/oder verabreichen.

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

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen. Abfall muss sorgfältig in geeigneten, getrennten Behältnissen entsorgt werden, deren Inhalt deutlich darauf vermerkt ist (da die

Körperflüssigkeiten und Exkremente des Patienten auch beträchtliche Mengen von Antineoplastika enthalten, wurde vorgeschlagen, dass diese und Material wie kontaminierte Bettwäsche ebenfalls als Sondermüll behandelt werden sollten). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen, z. B. durch Verbrennung.

Adäquate Verfahren für eine versehentliche Kontamination aufgrund von Verschütten müssen vorhanden sein; die Exposition des Personals gegenüber Antineoplastika muss dokumentiert und überwacht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 135827

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.10.2014
Datum der Verlängerung der Zulassung: 09.07.2019

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.