

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methotrexat "Lederle" 25 mg - Stechampulle

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Stechampulle (1 ml) enthält: 27,41 mg Methotrexat-Dinatrium entsprechend 25 mg Methotrexat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung, Infusionslösung

Methotrexat ist eine klare, gelbliche, isotonische, sterile Lösung (pH 7,5-9,0) und kann intramuskulär, intravenös oder intrathekal verabreicht werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

##### Nicht-onkologische Anwendungsgebiete:

Schwere, generalisierte Formen der Psoriasis vulgaris und der Psoriasis-Arthritis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.

##### Onkologische Anwendungsgebiete:

**Methotrexat in niedriger (Einzeldosis  $< 100 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis  $100 - 1000 \text{ mg/m}^2$  KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:**

Maligne Trophoblasttumoren (Blasenmole, Chorionepitheliom)

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

Mammakarzinome

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

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich

- zur palliativen Monotherapie im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven

Non-Hodgkin-Lymphome

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

Bronchialkarzinom, kleinzelliges

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

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

**Methotrexat in hoher Dosierung (Einzeldosis > 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:**

Primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome vor einer Radiotherapie

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

- Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemica

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Methotrexat darf nur bei genauer Kenntnis der vorgesehenen Therapiemethode (Behandlungsschema) und der damit verbundenen Risiken und Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden.

Methotrexat "Lederle" 25 mg - Stechampullen können intravenös (i.v.), intramuskulär (i.m.) oder intrathekal angewendet werden. Im Rahmen der Therapie mit hohen Dosierungen kann Methotrexat als kontinuierliche i.v. Infusion angewendet werden (verdünnt mit Ringer-, 0,9 % NaCl-, 5 %iger Glucoselösung oder mit Wasser für Injektionszwecke, siehe auch Abschnitt 6.2).

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

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

*Calciumfolinat:*

Bei Methotrexat-Dosierungen ab 100 mg/m<sup>2</sup> KOF als Einzeldosis muss im Anschluss an die Methotrexat-Behandlung die Gabe von Calciumfolinat (Rescue) folgen.

Bei Patienten mit Psoriasis oder psoriatischer Arthritis kann Folsäure oder Folinsäure die durch Methotrexat verursachten Toxizitäten wie gastrointestinale Symptome, Stomatitis, Alopezie und erhöhte Leberenzymwerte reduzieren (siehe auch Abschnitt 4.5; Vitamine). Vor Verabreichung einer Calciumfolinat-Supplementierung ist es ratsam, den Vitamin B 12 - Spiegel zu bestimmen. Dies gilt besonders für Patienten über 50 Jahre, da die Verabreichung von Folinaten die Symptome eines Vitamin B 12 - Mangels maskieren kann.

Dosierung bei nicht-onkologischer Anwendung**Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat "Lederle" 25 mg – Stechampulle (Methotrexat)**

Methotrexat "Lederle" 25 mg – Stechampulle (Methotrexat) darf zur Behandlung von Psoriasis vulgaris oder Psoriasis-Arthritis **nur einmal wöchentlich angewendet werden**. Eine fehlerhafte Dosierung von Methotrexat "Lederle" 25 mg – Stechampulle (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden Nebenwirkungen, führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam.

Psoriasis:

Die empfohlene Dosis beträgt 10-25 mg Methotrexat einmal wöchentlich als intramuskuläre oder intravenöse Applikation.

Die Dosierung wird schrittweise gesteigert, bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird, sollte jedoch eine Wochendosis von 30 mg Methotrexat nicht überschreiten.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses schrittweise Reduzierung auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis mit ausgedehnten therapiefreien Intervallen. Anschließend Übergang auf konventionelle topische Therapie.

Psoriasis-Arthritis:

Die empfohlene Dosis beträgt 7,5-20 mg Methotrexat einmal wöchentlich als intramuskuläre oder intravenöse Applikation.

Die Dosierung wird schrittweise gesteigert, bis ein optimales Therapieergebnis erzielt wird, eine Wochendosis von 20 mg soll nicht überschritten werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses kann die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

Die Therapie der Psoriasis-Arthritis mit Methotrexat stellt eine längerfristige Behandlung dar.

Dosierung in der Tumorthherapie (onkologische Anwendung)

Da die Methotrexat-Dosierungen (je nach Behandlungsschema) stark variieren, können nur die gebräuchlichsten Richtwerte angegeben werden.

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

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

**Niedrig dosierte** (Einzeldosis unter 100 mg/m<sup>2</sup> KOF) und **mittelhoch dosierte** (Einzeldosis zwischen 100 mg/m<sup>2</sup> bis 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF) **Methotrexat-Therapie:**

Maligne Trophoblasttumore (Blasenmole, Chorionepitheliom):

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

Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk“): 300 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. in Kombinationstherapie.

Bronchialkarzinom, kleinzelliges:

Dosisbereich 15-40 mg/m<sup>2</sup> KOF als Einzeldosis, z.B. 25 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. alle 3 Wochen.

Mammakarzinom:

40 mg/m<sup>2</sup> KOF Methotrexat i.v. an Tag 1 und 8 in Kombination mit Cyclophosphamid und Fluorouracil analog dem CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil)– Protokoll.

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich:

40-60 mg/m<sup>2</sup> KOF Methotrexat i.v. einmal wöchentlich als Monotherapie.

Non-Hodgkin-Lymphom:

Im Rahmen von Kombinationstherapien Einzeldosierungen von 120 mg/m<sup>2</sup> KOF Methotrexat.

Akute lymphatische Leukämie:

Zur Remissionserhaltung im Rahmen komplexer Therapieprotokolle Einzeldosen von 20 bis 40 mg/m<sup>2</sup> KOF Methotrexat.

### **Hoch dosierte Methotrexat-Therapie** (Einzeldosis über 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF):

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

Zur Therapie primär im ZNS lokalisierter Lymphome kann kein einheitliches Therapie- und Dosierungsschema angegeben werden. In Studien haben sich Dosierungen von mindestens 1500 mg/m<sup>2</sup> bis 4000 mg/m<sup>2</sup> KOF Methotrexat i.v. als Einzeldosis über mehrere Zyklen als Monotherapie oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder intrathekal verabreichtem Methotrexat oder mit anderen chemotherapeutisch wirksamen Arzneimitteln als wirksam erwiesen. Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

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

#### Akute lymphatische Leukämie (ALL):

ALL im Erwachsenenalter: Einzeldosierungen von 1500 mg/m<sup>2</sup> KOF Methotrexat im Rahmen von Kombinationsregimen.

ALL bei Kindern und Jugendlichen: Übliche Einzeldosen liegen im Bereich von 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF bis 5000 mg/m<sup>2</sup> KOF (im Rahmen von Kombinationsregimen).

#### **b) Intrathekale Anwendung von Methotrexat:**

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

#### *Kinder und Jugendliche:*

Bei intrathekaler Anwendung ist Methotrexat nach dem Alter zu dosieren, da das Liquorvolumen enger mit dem - altersabhängigen - Volumen des Gehirns als mit der Körperoberfläche oder dem Gewicht korreliert. Eine konstante Dosis sollte Kindern wie folgt verabreicht werden:

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

#### *Erwachsene:*

Konservierungsmittelfreies Methotrexat wird in einem geeigneten, sterilen Lösungsmittel ohne Konservierungsstoff, wie z.B. 0,9% Natriumchloridlösung, auf eine Konzentration von 1 mg/ml verdünnt. Eine Konzentration von 5 mg/ml Methotrexat für die intrathekale Anwendung soll nicht überschritten werden.

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

Die nachfolgenden Empfehlungen beziehen sich auf die intrathekale Verabreichung und können aufgrund von spezifischen Therapieprotokollen unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse der Patienten angepasst werden.

Zerebrospinalflüssigkeit wird in einem Volumen, äquivalent zu dem Volumen des zu verabreichenden Methotrexats, entnommen.

Die maximal empfohlene Einzeldosis beträgt 15 mg.

10 bis 15 mg werden zweimal wöchentlich intrathekal verabreicht, bis die Zerebrospinalflüssigkeit klar ist. Danach wird eine Dosis pro Woche über 2 bis 6 Wochen, gefolgt von einer Dosis pro Monat, verabreicht.

Alternativ kann eine Dosis von 10 mg/m<sup>2</sup> in Intervallen von 2 bis 5 Tagen verabreicht werden (die maximale absolute Dosis von 15 mg darf nicht überschritten werden), bis sich die Zellzahl in der Zerebrospinalflüssigkeit normalisiert hat. Eine oder mehrere zusätzliche Dosen können in Abständen über 2 Wochen und danach in monatlichen Abständen verabreicht werden.

Eine Standarddosis von Methotrexat beträgt 12,5 mg.

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten:

Aufgrund der herabgesetzten Leber- und Nierenfunktionen sowie der verringerten körpereigenen Folatreserven in dieser Patientengruppe, sollte besonderes Augenmerk auf relativ niedrige Dosierungen gelegt werden. Außerdem wird eine genaue Überwachung der Patienten auf mögliche Frühzeichen einer Toxizität empfohlen.

#### Kinder und Jugendliche:

Studien über die Sicherheit und Wirksamkeit einer Methotrexat-Therapie bei Kindern und Jugendlichen wurden nur in der Chemotherapie bei Krebserkrankungen und bei juveniler rheumatoider Arthritis durchgeführt. Die Auswertungen veröffentlichter Studien ergaben, dass die Sicherheit der Anwendung von Methotrexat bei Kindern und Jugendlichen mit den bei Erwachsenen beobachteten Ergebnissen bei rheumatoider Arthritis vergleichbar ist.

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

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung:

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

**Tabelle 1a: Dosisanpassung für Methotrexatdosen <100 mg/m<sup>2</sup> bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

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

**Tabelle 1b: Dosisanpassung für Methotrexatdosen >100 mg/m<sup>2</sup> bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

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

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Schwere und/oder bestehende aktive Infektionen
- Stomatitiden, Ulzera des Magen-Darm-Traktes
- Schwere Leberinsuffizienz
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) für Methotrexat-Dosen <100 mg/m<sup>2</sup>, schwere und mäßige Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) für Methotrexat-Dosen >100 mg/m<sup>2</sup> (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)
- Funktionsstörungen des hämatopoetischen Systems (z. B. nach vorangegangener Radio- oder Chemotherapie)
- Immundefizienz
- erhöhter Alkoholkonsum
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Bestehende schwere Lungenerkrankungen
- Gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen

Zusätzlich für Patienten mit Psoriasis oder Psoriasis-Arthritis:

- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Allgemeine Hinweise

Tödlicher Behandlungsverlauf im Zusammenhang mit Methotrexat wurde bei Malignomen, bei Psoriasis und chronischer Polyarthritis dokumentiert.

Wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (welche auch tödlich sein können) ist Methotrexat ist nur nach sorgfältiger Diagnose und entsprechender ärztlicher Beratung, nur bei lebensbedrohlichen Tumorerkrankungen, oder bei generalisierten und therapieresistenten Formen von Psoriasis oder Psoriasis-Arthritis angezeigt.

Eine ständige, engmaschige Kontrolle der Patienten unter Methotrexat-Behandlung ist unbedingt erforderlich, da Methotrexat ein hohes Toxizitätspotential besitzt. Die Häufigkeit und Schwere der Toxizitätsreaktionen können mit der Häufigkeit und Höhe der Dosierung korreliert sein, wurden jedoch bei allen Dosierungen und in jeder Phase der Behandlung beobachtet. Beim Auftreten solcher Reaktionen sollte die Dosierung reduziert oder die Behandlung abgebrochen, und Gegenmaßnahmen getroffen werden. Eine Wiedereinführung der Therapie sollte unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen und unter ständiger Beobachtung des Patienten erfolgen.

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

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

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

##### **Dosierung bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis**

Der Patient muss eindringlich auf die empfohlene **einmal wöchentliche Anwendung** hingewiesen werden. Eine versehentliche tägliche Anwendung führt zu letaler Toxizität.

##### Fertilität

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

### Teratogenität – Risiko für die Fortpflanzung

Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Abort und fetalen Fehlbildungen. Daher sind die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Fehlgeburten und angeborene Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6). Bei nicht-onkologischen Indikationen muss vor der Anwendung von Methotrexat "Lederle" 25 mg – Stechampulle 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.

Siehe Abschnitt 4.6 zu Ratschlägen bezüglich Empfängnisverhütung für Männer.

Bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen ("third space") wie Aszites oder Pleuraergüssen ist die Plasmaeliminations-Halbwertszeit von Methotrexat verlängert. Diese sind vor einer Methotrexat-Therapie möglichst durch Punktion zu entfernen.

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.

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

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

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

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 gegebenenfalls Knochenmarksbiopsien durchzuführen.

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

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.

Wegen seiner hepatotoxischen Wirkung ist während einer Methotrexat-Therapie auf Alkoholkonsum und die Einnahme von hepatotoxischen und potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln zu verzichten.

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. Anhaltend abnorme Werte und/oder Verringerung des Serum-Albumins können auf eine schwere Lebertoxizität hindeuten.

Bei Patienten mit vorausgegangener Schädelbestrahlung wurde nach intravenöser Gabe von Methotrexat über Leukenzephalopathie berichtet. Chronische Leukenzephalopathie trat auch bei Patienten auf, die eine wiederholte hochdosierte Methotrexat-Therapie mit Calciumfolinat-Rescue ohne vorausgegangene Schädelbestrahlung erhielten.

Nach intrathekaler Anwendung von Methotrexat müssen die Patienten auf die Entwicklung von Anzeichen einer Neurotoxizität hin überwacht werden.

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.

Bei Patienten im Kindesalter mit akuter lymphoblastischer Leukämie, die 1000 mg/m<sup>2</sup> Methotrexat i.v. intermittierend erhielten, wurde schwere Neurotoxizität, häufig in Form von generalisierten oder fokalen Anfällen, beobachtet. Bei Patienten mit diesen Symptomen konnte häufig Leukoenzephalopathie und/oder mikroangiopathische Kalzifikation bildlich nachgewiesen werden.

Intrathekale und intravenöse Verabreichung von Methotrexat kann auch akute Enzephalitis und akute Enzephalopathie mit tödlichem Verlauf verursachen.

Es gibt Berichte über Patienten mit periventrikulärem ZNS-Lymphom, bei denen sich nach intrathekaler Verabreichung von Methotrexat eine Hernia cerebri entwickelte.

Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen von Kopfschmerzen bis zur Paralyse, Koma und Schlaganfallartige Episoden wurden beobachtet. Diese traten zumeist bei Kindern und Jugendlichen auf, welche Methotrexat in Kombination mit Cytarabin erhielten.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion.

Atemwege: Eine akute oder chronische interstitielle Pneumonie, oft in Verbindung mit Bluteosinophilie, kann auftreten, und es wurde über Todesfälle berichtet. Zu den Symptomen zählen typischerweise Dyspnoe, Husten (insbesondere ein trockener, unproduktiver Husten), Schmerzen im Brustkorb und Fieber, auf welche Patienten bei jedem Nachuntersuchungstermin überwacht werden müssen. 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 Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzusetzen und eine sorgfältige Untersuchung, u.a. zum Ausschluss von Infektionen und Tumoren erforderlich. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie akut auftreten, waren



nicht immer vollständig reversibel und wurden schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/Woche berichtet.

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

Methotrexat sollte bei Patienten mit floriden Infekten mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit offensichtlichen bzw. labordiagnostisch gesicherten Immunmangelsyndromen ist Methotrexat kontraindiziert.

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

Psoriatische Läsionen können sich bei gleichzeitiger UV-Bestrahlung verschlechtern. Bestrahlungsdermatitis und Sonnenbrand können unter der Behandlung mit Methotrexat wieder auftreten.

Unter zytostatischer Therapie ist nach Impfung mit Lebendimpfstoffen das Risiko einer Infektion erhöht. Impfungen mit Lebendvakzinen müssen daher bei Patienten unter Methotrexat-Therapie vermieden werden. 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.

Folgende Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen werden empfohlen (insbesondere bei der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung):

Vor Therapiebeginn sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: komplettes Blutbild mit Differentialblutbild, Leukozyten und Thrombozyten, Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP), Bilirubin, Serumalbumin, Nierenretentionstest (ggf. mit Kreatinin-Clearance), Hepatitis-Serologie (A, B, C), ggf. Tuberkulose-Ausschluss sowie Thorax-Röntgen. Lungenfunktions tests können bei Vermutung einer Lungenerkrankung bzw. 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). Hierdurch kann die Toxizität und mögliche Mortalität einer Methotrexat-Behandlung erheblich verringert werden.

Patienten, die unter 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 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) durchzuführen. Je nach Höhe der Methotrexat-Dosis und Infusionsdauer sind unterschiedliche Calciumfolinat-Dosen erforderlich zum Schutz des normalen Weichgewebes vor schweren toxischen Nebenwirkungen.

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

Während der Therapie mit Methotrexat muss eine ständige Kontrolle des Blutbildes, einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl (täglich bis einmal wöchentlich) erfolgen. Die Leukozyten- und Thrombozytenzahl sollte vor Beginn einer Kombinationstherapie unter Einschluss von Methotrexat in hoher Dosierung über den im jeweiligen Protokoll angegebenen Mindestwerten liegen (Leukozyten 1000 bis 1500/ $\mu$ l, Thrombozyten 50000 bis 100000/ $\mu$ l).

Leukopenie und Thrombopenie treten im Allgemeinen 4 bis 14 Tage nach Gabe von Methotrexat auf. Selten kommt es 12 bis 21 Tage nach Anwendung von Methotrexat zu einer zweiten leukopenischen Phase. Bei der Behandlung neoplastischer Erkrankungen sollte die Methotrexat-Therapie nur fortgesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko einer schweren Myelosuppression überwiegt.

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

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

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

Vorübergehende Anstiege der Transaminasen auf das 2-3 fache werden bei 13-20% der Patienten unter einer Methotrexat-Therapie beobachtet. Dies ist in der Regel kein Grund für eine Änderung des Therapieschemas. Jedoch können anhaltende Anomalien der leberbezogenen Enzyme und/oder ein Abfall des Serumalbumins ein Anzeichen für eine schwere Lebertoxizität sein. 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.

Bei Psoriasis-Patienten sollten vor Beginn der Behandlung wiederholt Leberfunktionstests, inklusive Serum-Albumin und Prothrombinzeit, durchgeführt werden. Bei beginnender Fibrose oder Zirrhose sind die Leberwerte häufig normal; die Läsionen sind nur durch Biopsie feststellbar. Es wird daher empfohlen, eine Biopsie durchzuführen:

- 1.) vor Behandlungsbeginn oder kurz danach (innerhalb von 2 bis 4 Monaten)
- 2.) nach einer kumulativen Gesamtdosis von 1,5 g
- 3.) nach jeder weiteren Dosissteigerung von 1,0 bis 1,5 g

Bei mäßiger Fibrose und bei Zirrhose jeden Grades sollte die Behandlung abgebrochen werden; bei leichter Fibrose wird es empfohlen, die Biopsie nach sechs Monaten zu wiederholen. Leichte histologische Befunde, wie Veränderungen im Fettgewebe, oder eine leichte Entzündung der Leberpforte sind häufig vor Behandlungsbeginn feststellbar. Obwohl bei diesen leichten Veränderungen das Nichteinführen oder das Absetzen der Therapie in der Regel nicht erforderlich ist, sollte man das Präparat nur mit Vorsicht einsetzen.

Falls der Biopsiefund leichte Veränderungen zeigt (Roenigk-Grad I, II oder III), darf die Behandlung mit Methotrexat fortgesetzt werden, und der Patient muss gemäß den oben angeführten Empfehlungen beobachtet werden. Bei Patienten, die eine Biopsie verweigern, oder bei Befunden, die

mittelschwere bis schwere Veränderungen anzeigen (Roening Grad IIIb oder IV), muss die Behandlung mit Methotrexat abgebrochen werden.

Durch die Anwendung von Methotrexat kann sich die Nierenfunktion verschlechtern. Die Kontrolle von Kreatinin, Harnstoff und Elektrolyten insbesondere bei der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung wird an Tag 2 und 3 empfohlen, um eine drohende Ausscheidungsstörung von Methotrexat frühzeitig zu erkennen.

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

Liegen Hinweise auf eine Einschränkung der Nierenfunktion vor (z. B. ausgeprägte Nebenwirkungen einer vorausgegangenen Methotrexat-Therapie oder Harnabflussstörung), ist die Kreatinin-Clearance zu bestimmen. Eine Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung sollte nur bei einem Kreatininwert im Normbereich durchgeführt werden. Da Methotrexat vorwiegend renal eliminiert wird, sind bei einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöhte Konzentrationen zu erwarten, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können. Bei Erhöhung des Serum-Kreatinin-Wertes sollte die Dosis reduziert werden. Wenn eine Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min vorliegt, darf Methotrexat nicht verabreicht werden. Bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min sollte keine Therapie mit Methotrexat-Dosen über 100 mg/m<sup>2</sup> erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Die Behandlung mit Methotrexat-Dosen über 100 mg/m<sup>2</sup> sollte bei pH-Werten von weniger als 7,0 im Urin nicht eingeleitet werden. Die Alkalisierung des Urins muss durch wiederholte pH-Überwachung (Wert größer oder gleich 6,8) mindestens für die ersten 24 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Anwendung überprüft werden. Im Rahmen einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung ist eine ausreichende intravenöse Flüssigkeitszufuhr unbedingt erforderlich.

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

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

Eine Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen sollte täglich erfolgen.

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

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei der Anwendung von Methotrexat in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist besondere Vorsicht geboten. Die Behandlung sollte sich nach den speziell für diese Patientengruppe entwickelten Therapiekontrollen richten.

#### 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 verminderte Leber- und Nierenfunktionsleistungen angepasst werden. Für Patienten höheren Alters (ab 55 Jahren) sind teilweise modifizierte Therapieprotokolle z.B. zur Behandlung der ALL entwickelt worden.

Methotrexat "Lederle" 25 mg – Stechampullen enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle. Patienten unter einer natriumarmen Diät können darüber informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Eine gleichzeitige Verabreichung bestimmter NSAR mit einer hoch dosierten Methotrexat-Therapie erhöht und verlängert den Methotrexat-Serumspiegel, was zu letaler hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität führen kann. 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 NSAR und niedrigdosiertes Methotrexat nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

#### Leflunomid

Methotrexat in Kombination mit Leflunomid kann das Risiko einer Panzytopenie erhöhen.

#### Arzneimittel mit einer hohen Plasmaprotein-Bindung

Methotrexat wird teilweise an Serumalbumin gebunden. Folgende Arzneimittel verdrängen Methotrexat vom Serumalbumin und steigern so die biologische Verfügbarkeit (indirekte Dosiserhöhung): Salicylate, Diphenylhydantoin, Cephalotin, nicht steriodale Antiphlogistika, Barbiturate, Tranquilizer, Tetracycline, Phenazon-Derivate, Sulfonamide (Antidiabetika, Diuretika), orale Kontrazeptiva und para-Aminobenzoesäure.

#### Probenecid

Probenecid verzögert den Transport in den renalen Tubuli; die gleichzeitige Anwendung mit Methotrexat sollte daher genau überwacht werden.

#### Arzneimittel mit Nebenwirkungen auf das Knochenmark

Bei einer Vorbehandlung mit Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark aufweisen (z.B. Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Phenazon-Derivate), ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Blutbildungszentren zu beobachten.

Vincristin, Epipodophyllotoxine und Probenecid können durch Steigerung der intrazellulären Akkumulation von Methotrexat die zytotoxische Wirkung verstärken.

#### Chemotherapeutika

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

#### Orale Antibiotika

Orale Antibiotika wie Tetrazykline, Chloramphenicol und nicht absorbierbare Breitbandantibiotika können die intestinale Resorption von Methotrexat reduzieren und den enterohepatischen Kreislauf

beeinflussen, indem sie die Darmflora und die Metabolisierung von Methotrexat durch Bakterien hemmen.

Eine gleichzeitige Verabreichung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Methotrexat kann in seltenen Fällen zu einer Steigerung der Knochenmarksdepression führen, möglicherweise aufgrund einer verringerten tubulären Sekretion und/oder durch einen additiven Folatmangel-Effekt.

#### Merkaptopurin

Methotrexat erhöht den Plasmaspiegel von Merkaptopurin. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Methotrexate und Merkaptopurin kann deshalb eine Dosisanpassung erforderlich sein.

#### Vitamine und Arzneimittel welche die Methotrexat-Wirkung verringern

Die gleichzeitige Verabreichung von Vitaminpräparaten, die Folsäure oder ihre Derivate enthalten (insbesondere Folinsäure), kann die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen, jedoch kann Folatmangel zu erhöhter Methotrexat-Toxizität führen. Hohe Leucovorin-Dosen können die Wirksamkeit von intrathekal verabreichtem Methotrexat beeinträchtigen.

Weiters können folgende Arzneimittel die Wirkung von Methotrexat verringern: Kortikosteroide, L-Asparaginase, Bleomycin, Triamteren und Allopurinol.

#### Leucovorin

Vorläufige Studien am Tier und Mensch haben gezeigt, dass kleine Mengen von i.v. verabreichtem Leucovorin die Cerebrospinalflüssigkeit primär in Form von 5-Methyltetra-hydrofolat erreichen und beim Menschen um 1 bis 3 Größenordnungen unter den nach intrathekaler Verabreichung erreichten Methotrexatspiegeln bleiben.

#### Strahlentherapie

Die gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat während einer Strahlentherapie steigert möglicherweise das Risiko für Weichteil-Nekrosen und Osteonekrosen.

#### Cytarabin

Das Risiko von schweren neurologischen Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Paralyse, Koma und schlaganfallartige Episoden kann bei gleichzeitiger Gabe von Methotrexat und Cytarabin erhöht sein (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Penicilline und Sulfonamide

Penicilline und Sulfonamide können die renale Clearance von Methotrexat reduzieren; hämatologische und gastrointestinale Toxizität wurde sowohl in Kombination mit niedriger als auch mit hoher Methotrexat-Dosierung beobachtet.

#### Hepatotoxine

Die Hepatotoxizität kann bei regelmäßigem Alkoholkonsum oder der Einnahme leberschädigender Arzneimittel, z. B. Azathioprin, Leflunomid, Retinoide, Sulfasalazin, erhöht sein. Patienten, die zusätzlich hepatotoxische Arzneimittel einnehmen müssen, sollten engmaschig überwacht werden.

#### Theophylline, theophyllin- oder koffeinhaltige Getränke

Methotrexat kann die Theophyllin-Clearance reduzieren. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat der Theophyllin-Plasmaspiegel regelmäßig bestimmt werden.

Übermäßiger Genuss koffein- oder theophyllinhaltiger Getränke (Kaffee, koffeinhaltige Softdrinks, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie vermieden werden, da es über eine mögliche Interaktion zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an Adenosin-Rezeptoren zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Methotrexat kommen kann.

#### Protonenpumpenhemmer

Die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenhemmern (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) kann zu einer Verzögerung oder Hemmung der renalen Elimination von Methotrexat und damit zu einer indirekten Dosiserhöhung führen. Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern und

hochdosiertem Methotrexat sollte insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermieden werden.

#### Anästhetika

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

#### Colestyramin

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

#### Kortikosteroide

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

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

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

#### Empfängnisverhütung bei Männern

Es ist nicht bekannt, ob Methotrexat sich im Samen anreichert. In tierexperimentellen Studien hat sich Methotrexat als genotoxisch erwiesen, sodass das Risiko genotoxischer Auswirkungen auf das 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 6 Monate nach dem Absetzen von Methotrexat eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männer sollten während der Therapie und während eines Zeitraums von 6 Monaten nach Absetzen von Methotrexat keinen Samen spenden.

#### Schwangerschaft

Methotrexat ist bei nicht onkologischen Indikationen während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

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

Methotrexat ist ein starkes 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, insbesondere bei Dosen, die üblicherweise bei onkologischen Indikationen verwendet werden.

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

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

#### Stillzeit

Da Methotrexat in die Muttermilch übergeht, ist eine Behandlung während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ist eine Behandlung mit Methotrexat während der Stillzeit zwingend notwendig, muss abgestillt werden.

#### Fertilität

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

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

Da bei der Anwendung von Methotrexat zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeugs und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100, <1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1.000, <1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10.000, <1/1.000$ )
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

##### Herzerkrankungen

Selten:	Hypotonie
Sehr selten:	Perikarderguss, Perikarditis

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich:	Anämie, supprimierte Hämatopoese, Thrombozytopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie, lymphoproliferative Erkrankungen
Nicht bekannt:	Lymphadenopathien, Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Eosinophilie

##### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig	Parästhesie/Hypoästhesie
Gelegentlich:	Krämpfe , Enzephalopathie/Leukoenzephalopathie , Kopfschmerz, Hemiparese
Selten:	Benommenheit, Parese, Sprechstörung inkl. Dysarthrie und Aphasie
Sehr selten:	Ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen

##### Augenerkrankungen

Selten:	Unschärfes Sehen, Sehstörungen unbekannter Ätiologie
Sehr selten:	Konjunktivitis, vorübergehende Blindheit/Sehverlust

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:	Interstitielle Pneumonitis, auch mit letalem Verlauf
Selten:	Pharyngitis, Lungenfibrose
Sehr selten:	Chronische interstitielle obstruktive Lungenerkrankungen
Nicht bekannt:	Alveolitis, Epistaxis, pulmonale Alveolarblutung (wurde bei Anwendung von Methotrexat bei rheumatologischen und damit verwandten Indikationen berichtet)

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:	Diarrhoe, Stomatitis, Pankreatitis, Anorexie, Erbrechen, Übelkeit
Selten:	Enteritis, gastrointestinale Ulzera und Blutungen, Gingivitis, Melaena
Sehr selten:	Hämatemesis

##### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich:	Schwere Nierenfunktionsstörungen / Nierenversagen
Selten:	Azotämie, Dysurie



Sehr selten: Zystitis, Hämaturie  
Nicht bekannt: Proteinurie

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Alopezie, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrose (Lyell Syndrom)  
Selten: Akne, Ekchymosen, Erythema multiforme, erythematöse Exantheme, Nodulosen, schmerzhafte Erosionen, psoriatische Plaques, Pigmentstörungen, Juckreiz, Hautgeschwüre, Urtikaria, Photosensibilität  
Sehr selten: Furunkulose, Teleangiektasie  
Nicht bekannt: Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Arthralgie/Myalgie, Osteoporose, Stressfrakturen  
Nicht bekannt: Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen)

#### Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Selten: Diabetes

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Opportunistische Infektionen (auch mit letalem Ausgang)  
Selten: Sepsis  
Nicht bekannt: Infektionen inkl. Lungenentzündung, Pneumocystis carinii, Nokardiose, Histoplasmose, Cryptococcus-Mykose, Herpes Zoster, Herpes simplex hepatitis, disseminierter Herpes simplex, tödlich verlaufene Sepsis, Zytomegalovirus-Infektionen einschließlich Zytomegalovirus-Pneumonie

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

Gelegentlich: Lymphom, einschließlich reversibles Lymphom  
Sehr selten: Tumorzerfallssyndrom

#### Gefäßerkrankungen

Selten: Thromboembolische Ereignisse (einschließlich Thrombophlebitis, arterieller Thrombose, cerebraler Thrombose, tiefer Venenthrombose, Retina-Venenthrombose und Lungenembolie)  
Sehr selten: Vaskulitis

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Plötzlicher Tod  
Nicht bekannt: Ödem

#### Schwangerschaft, Wochenbett und Perinatale Erkrankungen

Gelegentlich: Fetale Missbildung  
Selten: Abort  
Nicht bekannt: Fetalsterblichkeit

#### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Anaphylaktische Reaktionen  
Sehr selten: Hypogammaglobulinämie

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg der Leberenzymwerte

Selten:	Akute Hepatitis, chronische Leberfibrose und Leberzirrhose, Hepatotoxizität
Sehr selten:	Verminderung des Serumalbumins
Nicht bekannt:	Leberinsuffizienz

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten:	Menstruationsstörungen
Sehr selten:	Störungen der Oogenese/Spermatogenese, Impotenz, Infertilität, Libidoverlust, vorübergehende Oligospermie, Vaginitis, Vaginalausfluss

#### Psychiatrische Erkrankungen

Selten:	Stimmungsschwankungen, vorübergehende kognitive Dysfunktion
---------	---

#### 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 Anwendung, aber auch bei intravenöser, intramuskulärer bzw. intrathekaler Anwendung auftrat.

Es wurde über Fälle von Überdosierung, zum Teil mit tödlichem Ausgang, berichtet. In diesen Fällen wurde Methotrexat irrtümlicherweise täglich anstatt nur einmal wöchentlich angewendet. Häufig auftretende Symptome in diesen Fällen und nach einer intravenösen Überdosierung, waren hauptsächlich hämatologische und gastrointestinale Reaktionen. Es traten z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmarkdepression, Mukositis, Stomatitis, Mundgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen sowie gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen auf. In einigen Fällen gab es keine Anzeichen einer Intoxikation. Es gibt Berichte über Todesfälle infolge einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

Symptome einer intrathekalen Überdosierung sind im Allgemeinen Störungen des Zentralnervensystems, wie z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Anfälle oder Krämpfe und akute Enzephalopathie. Auch über Todesfälle nach intrathekaler Überdosierung wurde berichtet. In diesen Fällen wurde zerebrale Herniation im Zusammenhang mit erhöhtem intrakraniell Druck und akuter toxischer Enzephalopathie beobachtet.

#### Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Zur Prävention (bei einer Methotrexatdosierung ab 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche muss dieser Behandlung die Gabe von Calciumfolinat folgen) und Therapie toxischer Nebenwirkungen steht als spezifisches Antidot Calciumfolinat zur Verfügung. Calciumfolinat ist unmittelbar nach der Überdosierung von Methotrexat zu verabreichen; längere Intervalle verzögern dessen Wirksamkeit. Für die Dosierung und Anwendungsdauer von Calciumfolinat als Antidot wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

Eine ständige Überwachung des Serum-Methotrexat-Spiegels ist für die Bestimmung der optimalen Dosierung und Anwendungsdauer von Calciumfolinat unbedingt erforderlich.

#### Behandlung einer massiven Überdosierung:

Reichliche Flüssigkeitszufuhr und Alkalisierung des Urins zur Verhinderung einer Präzipitation von Methotrexat oder seiner Metaboliten in den renalen Tubuli.

Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine akute, intermittierende Hämodialyse mit einem High-flux Dialysator erreicht. Eine peritoneale Dialyse ist bei der Elimination von Methotrexat nicht zielführend.

Eine zufällige intrathekale Überdosierung erfordert intensive systemische Gegenmaßnahmen, hochdosiertes, **systemisch –nicht intrathekal-** verabreichtes Calciumfolinat, alkalische Diurese, und schnelle Drainage der Cerebrospinalflüssigkeit und ventrikulolumbare Perfusion.

Intravenöse und intrathekale Carboxypeptidase G2-Gabe kann die Methotrexat-Clearance nach einer Überdosierung beschleunigen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

**Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Arzneimittel, Antimetaboliten, Folsäureanaloga, Methotrexat **ATC Code:** L01BA01

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. Auf diese zytostatische Wirkung reagiert in erster Linie stark proliferierendes Gewebe, wie maligne Zellen, Knochenmark, Mund- und Darmschleimhaut, fötale Zellen und Zellen der Harnblase. Wenn die zelluläre Proliferation im malignen Gewebe größer ist als im normalen Gewebe, kann Methotrexat, ohne irreversibel schädigende Wirkung auf das gesunde Gewebe, ein malignes Wachstum hemmen. Bei der Psoriasis ist die Produktionsrate von Epithelzellen der Haut stark erhöht gegenüber der normalen Haut. Diese unterschiedliche Proliferationsrate bildet die Basis für die Anwendung von Methotrexat zur Kontrolle des psoriatischen Prozesses.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

100 % bei intravenöser und intramuskulärer Gabe.

#### Verteilung

Nach intravenöser Applikation beträgt das anfängliche Verteilungsvolumen etwa 0,18 l/kg (18% des Körpergewichts) und unter Steady-State-Bedingungen ca. 0,4 bis 0,8 l/kg (40% bis 80% des Körpergewichts).

Methotrexat konkurriert mit reduzierten Folaten um den aktiven Carrier-vermittelten Zellmembrantransport. Bei Serumkonzentrationen über 100 µmol/l wird die intrazelluläre Konzentration hauptsächlich durch passive Diffusion erreicht.

Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt ca. 50%.

Methotrexat erreicht die höchsten Konzentrationen in der Niere, Gallenblase, Milz, Leber, Haut sowie im Dick- und Dünndarm. Methotrexat tritt langsam in den sogenannten „third space“ (Pleuraergüsse und Aszites) über und wird aus diesem verzögert wieder freigesetzt (wodurch es zu einer möglichen Toxizitätssteigerung kommen kann!).

Bei oraler oder parenteraler Verabreichung in therapeutischen Dosen durchdringt Methotrexat die Blut-Liquor-Schranke nicht. Nur nach intrathekaler Applikation bzw. Höchstdosistherapie werden therapeutisch wirksame Dosen in der Cerebrospinalflüssigkeit erzielt.

#### 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/m<sup>2</sup> KOF) ca. 3 – 10 Stunden. In der Hochdosistherapie beträgt die terminale Halbwertszeit 8 – 15 Stunden.

#### Elimination

Die Elimination von Methotrexat erfolgt überwiegend renal durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus und ist abhängig von der Dosierung und Anwendungsart. Nach intravenöser Gabe werden 80% - 90% der verabreichten Dosis unverändert innerhalb von 24-30 Stunden über den Urin ausgeschieden. Die biliäre Elimination ist beschränkt und beträgt maximal 10 % der verabreichten Dosis. Methotrexat unterliegt einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf, so dass maximal 10 % der verabreichten Dosis über die Faeces ausgeschieden werden.

Nach intravenöser Injektion wird Methotrexat nach einer wenige Minuten dauernden Verteilungsphase während einer zweiten 12- bis 24-stündigen Phase mit einer Plasmahalbwertszeit von 2 bis 3 Stunden und während einer dritten Phase mit einer Plasmahalbwertszeit von 12 bis 24 Stunden eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Es wurde eine gute Korrelation zwischen der Methotrexat-Clearance und der endogenen Kreatinin-Clearance festgestellt. Einschränkungen der Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion sind derzeit nicht bekannt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Maus, Ratte und Hund zeigten sich toxische Effekte in Form von gastrointestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität.

#### Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

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

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

#### Reproduktionstoxikologie

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

## 6.2 Inkompatibilitäten

Methotrexat "Lederle" 25 mg - Stechampulle ist kompatibel mit Glucose-Lösung, isotonischer Kochsalzlösung, Ringer-Lösung und Laevulose-Lösung. Es wurden Inkompatibilitäten von Methotrexat und Cytarabin, Prednisolon-Natriumphosphat und Fluorouracil berichtet, jedoch ist die Inkompatibilität mit Fluorouracil in Frage gestellt. Die Mischung von Methotrexat mit Cytarabin und Hydrocortison-Natriumsuccinat in verschiedenen Infusionsflüssigkeiten blieb mindestens 8 Stunden bei 25° C visuell kompatibel, nach mehrtägiger Lagerung wurden jedoch Ausfällungen beobachtet.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Die Injektionsflaschen sind zur Einmalentnahme zu Infusions- oder Verdünnungszwecken bestimmt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Die Verwendung anderer als der untersuchten Lösungsmittel, Zeiten und Bedingungen für die Aufbewahrung unterliegen der Verantwortung des Anwenders.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißglas-Durchstechflasche (hydrolysiertes, Klasse I) mit Chlorbutylkautschuk–Stopfen, gehalten durch einen Aluminiumring, und einem „flip-off“-Deckel aus Plastik.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 1 ml Lösung

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

### Hinweis für das medizinische Fachpersonal

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

Die für Zytostatika vorgesehenen Handhabungs- und Entsorgungsvorschriften sind einzuhalten.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

17.626

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. März 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. November 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

11/2020

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten