

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methotrexat Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 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, osteogene Sarkome, adjuvante Therapie und Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms, metastasierte oder rezidivierende Karzinome im Kopf-Hals-Bereich, Chorionkarzinom und ähnliche Trophoblasttumore, Tumore der Harnblase im fortgeschrittenen Stadium.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

WARNHINWEISE

Methotrexat zur Therapie von **onkologischen Erkrankungen muss sorgfältig** und abhängig von der Körperoberfläche dosiert werden. Die **fehlerhafte Dosierung** von Methotrexat kann zu schwerwiegenden einschließlich tödlich verlaufenden Nebenwirkungen führen. Das medizinische Personal und die Patienten sind entsprechend zu unterweisen.

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

Art der Anwendung:

Methotrexat darf nur von Ärzten mit ausreichender Erfahrung in der chemotherapeutischen Tumorbehandlung angewendet werden.

Methotrexat kann intramuskulär, intravenös oder intraarteriell angewendet werden. Methotrexat Accord 100mg/ml ist hyperton und darf nicht intrathekal verabreicht werden. Die Dosis wird in der Regel nach der Körperoberfläche (m^2) oder dem Körpergewicht berechnet. Bei Methotrexat-Dosierungen ab 100 mg muss im Anschluss an die Methotrexat-Behandlung die Gabe von Calciumfolinat erfolgen (siehe Calciumfolinat-Rescue).

Die Applikations- und Dosierungsempfehlungen für die Anwendung von Methotrexat in den verschiedenen Anwendungsgebieten variieren stark. Im Folgenden werden exemplarisch gebräuchliche Dosierungen bei verschiedenen Indikationen angegeben. Keines dieser Therapieprotokolle kann gegenwärtig als Standardtherapie bezeichnet werden. Da die Applikations- und Dosierungsempfehlungen für die Therapie mit Methotrexat in hoher und niedriger Dosierung variieren, können nur beispielhaft gebräuchliche Therapieschemata angegeben werden. Weitere Einzelheiten sind der Fachliteratur bzw. den speziellen Therapieprotokollen zu entnehmen.

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

Dosierung:

Methotrexat kann in herkömmlicher niedriger Dosierung, mittelhoher Dosierung und hoher Dosierung verabreicht werden.

Herkömmliche niedrig dosierte Methotrexat-Therapie: 15-50 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche intravenös oder intramuskulär in einer oder mehreren Dosen. Bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs 40-60 mg/m^2 Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Bolusinjektion.

Mittelhoch dosierte Therapie: Zwischen 100 mg/m^2 und 1000 mg/m^2 Körperoberfläche als Einzeldosis. Bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen und Harnblasenkarzinomen können mittlere Dosen Methotrexat von bis zu 100 – 200 mg/m^2 angewendet werden. (Siehe Calciumfolinat-Rescue).

Hoch dosierte Therapie: Bei mehreren malignen Erkrankungen einschließlich malignem Lymphom, akuter lymphatischer Leukämie, Osteosarkom und

metastasiertem Chorionkarzinomen können Dosen von 1000 mg Methotrexat pro m² Körperoberfläche oder mehr angewendet werden, verabreicht über einen Zeitraum von 24 Stunden. An die hoch dosierte Methotrexat-Therapie muss sich eine Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue) anschließen. (Weitere Einzelheiten sind den Therapieprotokollen zu entnehmen, siehe Calciumfolinat-Rescue).

Calciumfolinat-Rescue

Da das Dosierungsschema der Calciumfolinat-Rescue stark von der Anwendungsart und -methode der mittel- oder hochdosierten Methotrexat-Anwendung abhängt, gibt das Methotrexat-Protokoll das Dosierungsschema der Calciumfolinat-Rescue vor. Daher ist es das Beste, sich hinsichtlich der Anwendungsart und -methode von Calciumfolinat auf das Protokoll für die mittel- oder hochdosierte Methotrexatgabe zu beziehen.

Zusätzlich zur Verabreichung von Calciumfolinat sind Maßnahmen zur Sicherung der prompten Ausscheidung von Methotrexat (Aufrechterhaltung einer hohen Harnproduktion und Harnalkalisierung) ein wesentlicher Bestandteil der Calciumfolinat-Rescue-Behandlung. Die Nierenfunktion muss mittels täglich durchzuführender Messungen des Serumkreatinins überwacht werden.

Erwachsene

Akute lymphozytische Leukämien (ALL)

Methotrexat in niedriger Dosierung wird angewendet zur Behandlung akuter lymphatischer Leukämien im Rahmen komplexer Therapieprotokolle zur remissionserhaltenden Therapie. Die üblichen Einzeldosen bewegen sich in einem Rahmen von 20 – 40 mg/m² Methotrexat. Die Erhaltungsdosis bei ALL beträgt 15 – 30 mg/m² einmal oder zweimal wöchentlich.

Weitere Beispiele:

- 3,3 mg/m² in Kombination mit anderen Zytostatika einmal täglich für 4-6 Wochen.
- 2,5 mg/kg jede Woche.
- Hochdosis-Regime zwischen 1 und 12 g/m² (i.v. 1-6 h), alle 1-3 Wochen wiederholen.
- 20 mg/m² in Kombination mit anderen Zytostatika einmal wöchentlich.

Mammakarzinom

Eine zyklisch verabreichte Kombination aus Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil wurde als adjuvante Behandlung bei radikaler Mastektomie beim primären Mammakarzinom mit Befall der axillären Lymphknoten angewendet. Dabei wird Methotrexat in einer Dosis von 40 mg/m² intravenös am ersten und achten Tag des Zyklus verabreicht. Die Behandlung wird in 3-wöchigen Intervallen wiederholt. Methotrexat in intravenöser Dosierung von 10–60 mg/m² kann zusammen mit anderen zytotoxischen Medikamenten in zyklischen Kombinationsschemata zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms eingesetzt werden.

Osteosarkom

Eine effektive adjuvante Chemotherapie erfordert die Verabreichung mehrerer zytotoxischer Chemotherapeutika. Zusätzlich zu hoch dosiertem Methotrexat mit Calciumfolinat-Rescue können Doxorubicin, Cisplatin und eine Kombination aus Bleomycin, Cyclophosphamid und Dactinomycin (BCD) gegeben werden. Methotrexat wird in hohen Dosierungen (8.000 – 12.000 mg/m²) einmal wöchentlich angewendet. Wenn die Dosis nicht ausreicht, um eine Serumkonzentration von 10⁻³ mol/l bei Beendigung der Infusion zu erreichen, kann die Dosis bei der nachfolgenden Behandlung auf 15 g/m² erhöht werden. Calciumfolinat-Rescue ist erforderlich. Methotrexat wurde auch als alleinige Behandlung bei metastasierten Osteosarkomen angewendet.

Ältere Patienten

Da aufgrund des höheren Alters die Leber- und Nierenfunktionsleistungen vermindert und die körpereigenen Folatreserven reduziert sein können, sollten hier relativ niedrige Dosierungen von Methotrexat angewandt werden.

Dosierung bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist bei der Anwendung von Methotrexat Vorsicht geboten. Die Methotrexat-Dosierungen sind bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Methotrexat-Serumspiegel zu reduzieren.

- Bei einer Kreatinin-Clearance >50 ml/min kann die volle Dosis Methotrexat gegeben werden.
- Bei einer Kreatinin-Clearance von 20-50 ml/min kann die halbe Dosis Methotrexat gegeben werden.
- Bei einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min darf Methotrexat nicht gegeben werden.

Patienten mit Einschränkungen der Leberfunktion

Methotrexat darf bei Patienten mit einer bestehenden oder früheren ausgeprägten Lebererkrankung, insbesondere infolge von Alkoholabusus, nicht oder nur mit größter Vorsicht eingesetzt werden. Bei Bilirubinwerten >5 mg/dl (85,5 µmol/l) ist Methotrexat kontraindiziert. Im Falle einer anhaltenden Erhöhung der Leberenzyme sollte eine Dosisreduzierung oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Kinder

Bei der Anwendung von Methotrexat bei Kindern ist mit besonderer Vorsicht und nach den entsprechenden Therapieprotokollen für Kinder vorzugehen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Methotrexat Accord 25 mg/ml darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Ausgeprägten Leberfunktionseinschränkungen (siehe Abschnitt 4.2).
- Alkoholabusus.
- Ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min, siehe Abschnitt 4.2).
- Vorbestehenden Blutdyskrasien wie Knochenmarkshypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder ausgeprägter Anämie.
- Schweren, akuten oder chronischen Infektionen wie Tuberkulose und HIV.
- Stomatitiden, Ulzera des Magen-Darm-Trakts.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Gleichzeitiger Impfung mit Lebendvakzinen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurden tödlich verlaufene Vergiftungen nach intravenöser und intrathekaler Anwendung berichtet, verursacht durch eine fehlerhafte Dosisberechnung. Die Berechnung der Dosis muss mit besonderer Sorgfalt erfolgen (siehe Abschnitt 4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (die tödlich sein können) darf Methotrexat nur bei Patienten mit lebensbedrohlichen Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Es wurde über Todesfälle unter der Methotrexat-Therapie bei Behandlung von Tumorerkrankungen berichtet. Die Patienten sollten über die Risiken einer Methotrexat-Therapie aufgeklärt und engmaschig überwacht werden.

Berichten zufolge kam es bei Anwendung von Methotrexat zu Tod des Foeten und/oder kongenitalen Fehlbildungen. Die Behandlung neoplastischer Erkrankungen wird Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen, es sei denn, es gibt eine deutliche medizinische Indikation, dass der zu erwartende Nutzen der Behandlung die absehbaren Risiken überwiegt (siehe 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit). Methotrexat beeinflusst die Spermatogenese und Oogenese während des Verabreichungszeitraums, was zu Störungen der Fruchtbarkeit führen kann. Diese Auswirkungen können nach Absetzen der Behandlung reversibel sein.

Tumorlysesyndrom

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

Methotrexat und NSAR

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat (zumeist in hoher Dosierung) und nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) wurden unerwartete, schwere (einschließlich tödlich verlaufende) Fälle von Myelosuppression, aplastischer Anämie und gastrointestinaler Toxizität beschrieben (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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

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

Methotrexat und Pleuraerguss/Aszites

Methotrexat wird nur langsam aus pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen wie Aszites oder Pleuraerguss ausgeschieden, was zu einer verlängerten terminalen Halbwertszeit und erhöhter Toxizität führt. Bei Patienten mit ausgeprägten pathologischen Flüssigkeitsansammlungen ist es ratsam, diese vor einer Methotrexat-Therapie durch Punktion zu entfernen und die Methotrexatwerte im Plasma zu überwachen.

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 (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Bei bestehendem Folsäuremangel kann die Toxizität von Methotrexat erhöht werden.

Bei hoher Dosierung von Methotrexat dürfen keine konservierungsmittelhaltigen Lösungsmittel verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Methotrexat-Lösungen, die den Konservierungsstoff Benzylalcohol 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 Gasping-Syndrom mit Todesfolge beschrieben worden. Die Symptome beinhalten ein schnelles Einsetzen von Atembeschwerden, Hypotonie, Bradykardie und kardiovaskulären Kollaps.

Infektionen oder Erkrankungen des Immunsystems

Methotrexat ist bei Vorliegen einer aktiven Infektion mit großer Vorsicht anzuwenden und normalerweise kontraindiziert bei Patienten, die eine manifeste Immunsuppression oder einen im Labor nachgewiesenen Immundefekt aufweisen.

Es können Lungenentzündungen auftreten (die in bestimmten Fällen zu respiratorischer Insuffizienz führen können). Während der Methotrexat-Therapie können opportunistische Infektionen einschließlich einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie auftreten, die tödlich verlaufen können. Wenn sich ein Patient mit pulmonalen Symptomen vorstellt, sollte die Möglichkeit einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie 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. Besondere Vorsicht ist geboten bei Vorliegen inaktiver, chronischer Infektionen (z. B. Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C), da diese aktiviert werden können. Impfungen mit Lebendvakzinen sollten daher bei Patienten unter einer Methotrexat-Therapie vermieden werden.

Hauttoxizitäten: Aufgrund des Risikos phototoxischer Reaktionen muss der Patient Sonnenlicht und Solarium meiden.

Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Zu Beginn der Behandlung mit Methotrexat müssen Patienten sorgfältig überwacht werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können. Vor Therapiebeginn sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild, Thrombozyten, Leberenzyme, Hepatitis-Serologie (B und C), Nierenfunktionstests sowie Thorax-Röntgenbild. Da es jedoch auch unter niedriger Dosierung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine sorgfältige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden.

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich sein zu Beginn der Behandlung, bei Dosisänderung oder während Phasen mit einem erhöhten Risiko für erhöhte Methotrexat-Spiegel (z. B. Dehydratation).

Falls erforderlich, ist eine Knochenmarkbiopsie durchzuführen.

Regelmäßige Kontrollen des Methotrexat-Serumspiegels sind in Abhängigkeit von der Dosierung bzw. dem angewandten Therapieprotokoll erforderlich. Hierdurch kann die Toxizität einer Methotrexat-Behandlung erheblich verringert werden.

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. Die Methotrexat-Therapie sollte nur fortgesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko einer schweren Myelosuppression überwiegt (siehe Abschnitt 4.2).

Suppression des hämatopoetischen Systems: Eine durch Methotrexat verursachte Suppression des hämatopoetischen Systems kann abrupt und bei anscheinend sicheren Dosierungen auftreten. Im Falle eines signifikanten Abfalls der Leukozyten- oder Thrombozytenwerte ist die Behandlung sofort abzubrechen und eine geeignete supportive Therapie einzuleiten. Die Patienten müssen angewiesen werden, alle Zeichen und Symptome einer Infektion zu melden. Bei Patienten, die zusätzlich hepatotoxische Medikamente einnehmen (z. B. Leflunomid, Trimetoprim/Cotrimoxazol und Cytarabin), müssen Blutbild und Thrombozyten engmaschig überwacht werden.

Leberfunktionstests: Besondere Aufmerksamkeit sollte auf das Auftreten von Lebertoxizität gelegt werden. Die Behandlung sollte nicht eingeleitet bzw. unterbrochen werden, wenn Leberfunktionstests oder Leberbiopsien vor oder während der Therapie abnorme Ergebnisse zeigen. Derartige Abweichungen sollten sich innerhalb von zwei Wochen normalisieren. Anschließend kann die Therapie nach Ermessen des Arztes weitergeführt werden. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um festzustellen, ob Lebertoxizität durch eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte oder Propeptid vom Typ-III-Kollagen ausreichend nachgewiesen werden kann. Die Entscheidung sollte von Fall zu Fall getroffen werden. Zudem sollte zwischen Patienten ohne Risikofaktoren und Patienten mit Risikofaktoren unterschieden werden, z. B. exzessiver Alkoholkonsum in der Anamnese, persistierende Erhöhung der Leberenzyme, Lebererkrankungen in der Anamnese, erbliche Lebererkrankungen in der Familienanamnese, Diabetes mellitus, Adipositas, zurückliegender Kontakt mit hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien, längerfristige Behandlung mit Methotrexat oder eine kumulative Dosis von 1,5 g Methotrexat oder mehr.

Untersuchung der leberbezogenen Enzyme im Serum: Ein temporärer Anstieg der Transaminasen auf das Zwei- oder Dreifache des oberen Normwerts wurde mit einer Häufigkeit von 13 – 20 % berichtet. Im Falle eines dauerhaften Anstiegs der Leberenzyme ist eine Dosisreduzierung oder Therapieabbruch in Erwägung zu ziehen.

Insulinpflichtiger Diabetes

Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus sind engmaschig zu überwachen, weil es unter einer Methotrexat-Therapie zu Leberzirrhose und einem Transaminasenanstieg kommen kann.

Wegen seiner hepatotoxischen Wirkung ist während einer Methotrexat-Therapie auf Alkoholkonsum und die Einnahme von hepatotoxischen und potenziell hepatotoxischen Mitteln, *sofern nicht unbedingt erforderlich*, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid) einnehmen, sollte eine engmaschigere Kontrolle der Leberenzyme durchgeführt werden. Gleiches gilt, wenn gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel angewendet werden.

Maligne Lymphome können bei Patienten auftreten, die niedrig dosiertes Methotrexat erhalten, so dass Methotrexat abgesetzt werden muss. Sollten sich die Lymphome nicht spontan zurückbilden, ist die Einleitung einer zytotoxischen Therapie erforderlich.

Nierenfunktion: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Methotrexat-Therapie mit Nierenfunktionsprüfungen und Urinanalyse kontrolliert werden, da im Falle einer Niereninsuffizienz erhöhte Serumkonzentrationen erwartet werden, die schwere Nebenwirkungen auslösen können.

Bei möglicherweise eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. bei älteren Patienten) sollte die Überwachung engmaschiger erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika) oder potenziell zu Blutbildungsstörungen führen können. Dehydratation kann ebenfalls die Toxizität von Methotrexat steigern. Zur Reduzierung der renalen Toxizität wird eine ausreichende intravenöse Flüssigkeitszufuhr und die Alkalisierung des Urins empfohlen.

Respiratorisches System: Akute oder chronische interstitielle Pneumonitis, die oft mit Bluteosinophilie einhergeht, kann auftreten und es wurden Todesfälle berichtet. Die Symptome umfassen typischerweise Dyspnoe, Husten (insbesondere trockener Husten ohne Auswurf) und Fieber. Die Patienten sollten bei jeder Nachkontrolle sorgfältig auf diese Symptome kontrolliert werden. Die Patienten sollten auf das Risiko einer Pneumonitis hingewiesen werden und angehalten werden, bei anhaltendem Husten oder Kurzatmigkeit unverzüglich ihren Arzt zu konsultieren. Eine Affektion der Lunge erfordert das Absetzen der Methotrexat-Therapie und eine gründliche Abklärung (einschließlich Thorax-Röntgenbild), 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 neu begonnen werden. Eine Affektion der Lunge erfordert eine schnelle Diagnose und das Absetzen der Methotrexat-Therapie. Eine Pneumonitis kann bei allen Dosierungen auftreten.

Vitaminpräparate und andere Präparate, die Folsäure, Calciumfolinat oder deren Derivate enthalten, können die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Kinder

Bei der Anwendung von Methotrexat bei Kindern ist besondere Vorsicht geboten. Die Behandlung sollte sich nach den aktuellen speziell für Kinder entwickelten Therapieprotokollen richten. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) kann nach Behandlung mit mittelhoch dosiertem intravenösem Methotrexat (1 g/m^2) eine schwere Neurotoxizität auftreten, die sich häufig als generalisierter oder fokaler epileptischer Anfall äußert. Bei symptomatischen Patienten wurden in diagnostischen bildgebenden Untersuchungen gewöhnlich Leukenzephalopathie und/oder mikroangiopathische Kalzifizierungen beobachtet.

Anwendung bei älteren Patienten

Die Dosierung von Methotrexat sollte an die aufgrund des höheren Alters verminderte Leber- und Nierenfunktionsleistung und die verminderten Folsäure-Reserven angepasst werden. Die Patienten müssen in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden.

Natrium

Eine Methotrexat-Injektion mit 100 mg/ml enthält 8,436 mmol (193,98 mg) Natrium pro maximaler Tagesdosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter natriumkontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ciprofloxacin

Die Ausscheidung von Methotrexat wird möglicherweise reduziert (erhöhtes Toxizitätsrisiko)

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR)

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) dürfen nicht vor oder zusammen mit hohen Methotrexat-Dosen, wie sie z. B. zur Behandlung eines Osteosarkoms verwendet werden, verabreicht werden. Die gleichzeitige Gabe von NSAR und einer Methotrexat-Hochdosistherapie führte zu erhöhten und länger anhaltenden Methotrexat-Serumspiegeln, wodurch es zu Todesfällen aufgrund schwerer hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität kam. Im Tierversuch führten nichtsteroidale Antiphlogistika einschließlich Salicylsäure zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung der Toxizität aufgrund der erhöhten Methotrexat-Spiegel. Daher sollten NSAR und niedrig dosiertes Methotrexat nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

Leflunomid

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

Probenecid

Probenecid kann eine Verminderung der tubulären Sekretion bewirken und darf nicht zusammen mit Methotrexat gegeben werden.

Penicilline

Penicilline können die renale Clearance von Methotrexat reduzieren, sodass sowohl nach hochdosierter als auch nach niedrig dosierter Methotrexat-Gabe erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten können.

Orale Antibiotika

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

Trimethoprim/Sulfamethoxazol hat bei gleichzeitiger Methotrexat-Behandlung in seltenen Fällen zu einer erhöhten Toxizität (Knochenmarks-suppression) geführt, vermutlich aufgrund der herabgesetzten tubulären Sekretion und/oder einer zusätzlichen Verursachung eines Folatmangelzustands.

Chemotherapeutika

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

Strahlentherapie

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

Cytarabin

Bei zeitgleicher Gabe von Methotrexat mit Cytarabin kann das Risiko schwerer neurologischer Nebenwirkungen, z. B. Kopfschmerzen, Paralyse, Koma und schlaganfallähnliche Episoden, erhöht sein.

Hepatotoxische Arzneimittel

Das Risiko für eine erhöhte Hepatotoxizität bei Anwendung von Methotrexat zeitgleich mit anderen hepatotoxischen Präparaten ist nicht untersucht worden. Es wurde jedoch über Hepatotoxizität berichtet. Patienten, die gleichzeitig mit Medikamenten behandelt werden, deren hepatotoxische Wirkung bekannt ist (z. B. Leflunomid, Azathioprin,

Sulfasalazin, Retinoide) sollten engmaschig auf eine möglicherweise erhöhte Hepatotoxizität untersucht werden.

Theophyllin

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

Mercaptopurin

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

Medikamente mit hoher Plasmaeiweißbindung

Methotrexat ist teilweise an Serumalbumin gebunden. Durch Verdrängung von Methotrexat aus der Plasmaeiweißbindung können andere stark gebundene Arzneimittel, z. B. Salizylate, Phenylbutazon, Phenytoin und Sulfonamide die Toxizität von Methotrexat erhöhen.

Furosemid

Die zeitgleiche 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 die Wirksamkeit von systemisch verabreichtem Methotrexat beeinträchtigen. Demgegenüber können Erkrankungen, bei denen ein Folsäuremangel besteht, das Toxizitätsrisiko von Methotrexat erhöhen.

Protonenpumpenhemmer

Literaturangaben zufolge kann die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenhemmern und Methotrexat, insbesondere in hoher Dosierung, in erhöhten Plasmawerten und einer verzögerten Ausscheidung von Methotrexat und/oder dessen Metaboliten resultieren und somit möglicherweise zu Methotrexat-Toxizität führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Methotrexat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Verabreichung an schwangere Frauen kann Methotrexat zum Tod des Foeten führen, Embryotoxizität, Abort oder teratogenen Wirkungen haben (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, dürfen Zytotoxische Arzneimittel nur unter strenger Indikationsstellung verabreicht werden, wobei der Nutzen für die Mutter gegen die Risiken für den Fötus abgewogen werden muss. Die Behandlung mit Methotrexat während des ersten Trimenons hat ein hohes Risiko für Fehlbildungen (insbesondere Fehlbildungen des Schädels und der Extremitäten) ergeben.

Stillzeit

Methotrexat geht in die Muttermilch über, sodass selbst bei therapeutischen Dosen ein Risiko für das Kind besteht. Während der Behandlung mit Methotrexat muss daher abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Methotrexat kann genotoxisch wirken. Methotrexat darf bei Frauen im gebärfähigen Alter erst nach Ausschluss einer Schwangerschaft eingesetzt werden. Da bei Männern die Spermatogenese durch Methotrexat beeinträchtigt werden kann, muss eine Schwangerschaft vermieden werden, wenn einer der Partner Methotrexat erhält. Ein optimaler Zeitraum zwischen dem Abbruch der Methotrexat-Therapie und einer Schwangerschaft wurde nicht ermittelt. Der empfohlene Zeitraum in der veröffentlichten Fachliteratur variiert zwischen drei Monaten und einem Jahr. Sowohl Männer als auch Frauen sollten vor der Behandlung mit Methotrexat über das potenzielle Risiko einer Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit informiert werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten über die potenziellen Risiken informiert werden, die bei Eintreten einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Methotrexat für den Fötus bestehen. Männer sollten sich vor Beginn der Therapie über die Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten lassen.

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

Da die Anwendung von Methotrexat zentralnervöse Nebenwirkungen wie Erschöpfung und Schwindelgefühle hervorrufen kann, können das Reaktionsvermögen und die Urteilskraft eingeschränkt sein. Dies ist zu berücksichtigen, wenn ein Fahrzeug gelenkt oder eine Arbeit verrichtet werden soll, die ein hohes Maß an Präzision erfordert.

4.8 Nebenwirkungen

Konventionelle und Hochdosistherapie

Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von Dosierung, Anwendungsart und Dauer der Methotrexat-Behandlung. Nebenwirkungen wurden bei allen Dosen beobachtet und können jederzeit während der Behandlung auftreten. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Beim Auftreten von Nebenwirkungen sollten je nach deren Schweregrad und Intensität ggf. die Dosierung reduziert oder die Therapie unterbrochen und geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.9). Bei Wiederaufnahme einer Methotrexat-Therapie sollte diese mit Vorsicht weitergeführt werden unter eingehender Begutachtung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöhter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten von Toxizität.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind ulzerative Stomatitis, Leukopenie, Übelkeit und Blähgefühl. Weitere häufig berichtete Nebenwirkungen sind Unwohlsein, ungewöhnliche Müdigkeit, Schüttelfrost und Fieber, Schwindel, verminderte Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen. Eine Behandlung mit Calciumfolinat während der Hochdosistherapie kann einigen Nebenwirkungen entgegenwirken oder sie lindern. Bei Anzeichen einer Leukopenie wird ein vorübergehender Abbruch der Therapie empfohlen.

Systemorgan- klasse	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 ($< 1/10.000$)	Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Herpes zoster			Sepsis, opportunistische Infektionen, die tödlich verlaufen können, Zytomegalievirus- Infektionen	
Herzerkrankungen				Perikard- erguss, Perikarditis, Perikard- tamponade		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukozytopenie, Thrombo- zytopenie und Anämie	Panzytopenie, Agranulozytose, Blutbildungs- störungen	Megalo- blastäre Anämie	Schwere Fälle von Myelo- depression, aplastische Anämie. Lymphaden- opathie, lympho- proliferative Erkrankungen (teilweise reversibel), Eosinophilie und Neutropenie	Hämo- rrhagien, Hämatom
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktoide Reaktionen, allergische Vaskulitis		Immun- suppression, Hypogamma- globulinämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörun- gen:				Diabetes mellitus		
Psychiatrische Erkrankungen					Insomnie, Störungen der kognitiven Funktionen	Psychose

Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit	Schwindel, Verwirrtheit, Depression, Krampfanfälle, Konvulsionen, Enzephalopathie	Stark gestörtes Sehvermögen Stimmungsschwankungen, Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie, Myelopathie	Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesien in den Extremitäten, veränderter Geschmacksinn (metallischer Geschmack), Meningismus (Lähmungen, Erbrechen), akute aseptische Meningitis	
Augenerkrankungen				Sehstörungen (verschwommenes Sehen)	Konjunktivitis, Retinopathie, vorübergehende Erblindung/ Sehverlust, periorbitale Ödeme, Blepharitis, Epiphora, Photophobie	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Einzelne Fälle von Lymphomen, die in manchen Fällen zurückgingen, nachdem die Methotrexat-Therapie abgebrochen wurde. In einer kürzlich durchgeführten Studie konnte nicht nachgewiesen werden, dass eine Methotrexat-Therapie die Inzidenz von Lymphomen erhöht		Tumorlysesyndrom	

Gefäß- erkrankungen			Vaskulitis	Hypotonie, thrombo- embolische Ereignisse (einschließlich arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombo- phlebitis, tiefer Venen- thrombose, Retina-Venen- thrombose und Lungen- embolie)		Hirnödem, Petechie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungen- komplika- tion aufgrund einer interstiellen Alveolitis/ Pneumonitis, die zum Tode führen können (unabhängig von der Dosis und Dauer der Methotrexat- Therapie). Typische Symptome können allgemeines Krankheits- gefühl, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit, die in Ruhedyspnoe übergehen kann, Thorax- schmerzen und Fieber sein. Bei Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzusetzen und eine sorgfältige Untersuchung, u. a. zum Ausschluss von Infektionen (einschließlich Pneumonie) erforderlich	Lungenfibrose	Pharyngitis, Apnoe, Asthma bronchialis	Pneumo- cystis-carinii- Pneumonie, Dyspnoe, chronisch obstruktive Lungen- erkrankung. Infektionen einschließlich Pneumonie wurden ebenfalls beobachtet. Pleuraerguss	Akutes Lungen- ödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Entzündung und Ulzerationen der Schleimhaut in Mund und Rachen (vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Gabe von Methotrexat). Stomatitis, Dyspepsie	Diarrhoe (vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Gabe von Methotrexat).	Gastrointestinale Blutungen und Ulzerationen, Pankreatitis	Gingivitis, Enteritis, Melaena (Blut im Stuhl), Malabsorption	Hämatemesis (Erbrechen von Blut), toxisches Megakolon	Toxisches Megakolon
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Leberenzyme (ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase und Bilirubin).		Leberverfettung, Leberfibrose und Leberzirrhose (häufiges Auftreten trotz regelmäßig überwachter, normaler Leberenzyme); diabetischer Stoffwechsel, Abfall des Serumalbumins	Akute Hepatitis und Hepatotoxizität	Reaktivierung einer chronischen Hepatitis, akuter Leberzerfall, Ferner wurden Herpes-simplex-Hepatitis, und Leberinsuffizienz beobachtet (siehe auch Hinweise zur Leberbiopsie in Abschnitt 4.4)	Metabolische Störung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exantheme, Erytheme, Juckreiz	Urtikaria, Photosensibilität, Pigmentierung der Haut, Alopezie, Zunahme von Rheumaknoten, Herpes zoster, schmerzhafte Erosionen von psoriatischer Plaque. Schwere toxische Reaktionen: Vaskulitis, herpetiforme Hauteruptionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)	Verstärkte Pigmentierung der Nägel, Akne, Petechien, Ekchymosen, Erythema multiforme, Hauteruptionen	Furunkulose, Teleangiektasie, akute Paronychie. Ferner wurden Nokardiose, Histoplasma-Mykose, Cryptococcus-Mykose, und disseminierter Herpes simplex berichtet. Allergische Vaskulitis, Hidradenitis	Exfoliative Dermatitis, Hautnekrose
Skelettmuskulatur-Bindegewebs- und Knochen-			Osteoporose, Arthralgie, Myalgie	Stressfraktur		

erkrankungen						
--------------	--	--	--	--	--	--

Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Zystitis mit Ulzerationen (möglicherweise mit Hämaturie), Dysurie	Nierenversagen, Oligurie, Anurie, Azotämie, Hyperurikämie, erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Konzentrationen im Blut	Proteinurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Vaginale Ulzerationen und Entzündungen		Libidoverlust, Impotenz, Oligospermie, Menstruationsstörungen, Scheidenausfluss, Unfruchtbarkeit, Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock		Fieber, Wundheilungsstörungen	

Außerdem wurde über die folgenden Nebenwirkungen berichtet, deren Häufigkeit jedoch nicht bekannt ist: Pneumocystis-carinii-Pneumonie (einschließlich reversibler Fälle), fetaler Tod, fetale Missbildungen, Abort.

Systemische Organtoxizität

Lymphom

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.

Blutsystem

Methotrexat kann die Hämatopoese beeinträchtigen und Anämie, aplastische Anämie, Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie hervorrufen. Bei Patienten mit Malignomen und zugrunde liegenden Faktoren, die die Hämatopoese beeinträchtigen, darf Methotrexat nur mit Vorsicht angewandt werden. Bei der Behandlung neoplastischer Erkrankungen sollte die Methotrexat-Therapie nur durchgeführt werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko einer schweren Myelosuppression überwiegt.

Lungen

Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen, z. B. akute und chronische interstitielle Pneumonitis, sind potenziell gefährliche Komplikationen, die zu jeder Zeit der Therapie auftreten können. Derartige Nebenwirkungen wurden schon bei geringen Dosen berichtet und waren nicht immer vollständig reversibel. Es wurden Todesfälle gemeldet. Pulmonale Komplikationen oder Symptome wie trockener Reizhusten, Fieber, Husten, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Hypoxämie und Infiltrate im Thorax-Röntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische

Pneumonie können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung sein und erfordern einen Abbruch der Behandlung und sorgfältige Abklärung. Lungenkomplikationen können bei allen Dosierungen auftreten. Infektionen (einschließlich Pneumonie) müssen ausgeschlossen werden.

Gastrointestinaltrakt

Beim Auftreten von Erbrechen, Diarrhö oder Stomatitis und damit einhergehender Dehydratation muss die Methotrexat-Therapie 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. gelindert werden.

Leber

Methotrexat kann akute Hepatitis und chronische, möglicherweise tödliche, Lebertoxizität (Fibrosen und Zirrhosen) hervorrufen. Chronische Hepatotoxizität kann tödlich verlaufen und tritt im Allgemeinen erst nach längerer Anwendung (2 Jahre oder mehr) und ab einer kumulativen Gesamtdosis von 1,5 g auf. Studien mit Psoriasis-Patienten haben gezeigt, dass die Hepatotoxizität proportional zur Kumulativdosis war und durch Alkoholismus, Übergewicht, Diabetes mellitus und fortgeschrittenes Alter verstärkt wurde.

Akute Erhöhungen der leberbezogenen Enzyme werden häufig beobachtet. Diese sind gewöhnlich vorübergehend und erfordern in der Regel keine Therapieanpassung. Jedoch können anhaltende Anomalien der leberbezogenen Enzyme und/oder ein Abfall des Serumalbumins ein Anzeichen für eine schwere Lebertoxizität sein.

Methotrexat verursachte die Reaktivierung von Hepatitis-B-Infektionen und Exazerbation von Hepatitis-C-Infektionen, die in einigen Fällen zum Tod führten. Einige Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung traten nach dem Absetzen von Methotrexat auf.

Um eine vorbestehende Lebererkrankung bei Patienten mit früheren Hepatitis-B- oder -C-Infektionen beurteilen zu können, sollten klinische und Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Daraus resultierend kann sich eine Methotrexat-Behandlung für einige Patienten als ungeeignet erweisen.

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. Zur Prophylaxe eines Nierenversagens sind eine Alkalisierung des Urins und ausreichende Flüssigkeitszufuhr (mindestens 3 l/Tag) unbedingt erforderlich. Zudem sollten der Serumspiegel von Methotrexat und die Nierenfunktion überwacht werden.

Haut

Über das Auftreten schwerer, gelegentlich tödlich verlaufener Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) nach einmaliger oder kontinuierlicher Methotrexat-Gabe wurde berichtet. Diese Nebenwirkungen traten innerhalb weniger Tage nach oraler, intramuskulärer oder intravenöser Behandlung mit Methotrexat auf. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat verstärkt werden.

Zentralnervensystem

Bei Patienten mit vorausgegangener kraniospinaler Radiotherapie wurde nach intravenöser Gabe von Methotrexat über Leukenzephalopathie berichtet. Bei Patienten

im Kindesalter mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) kann nach Behandlung mit mittelhoch dosiertem intravenösem Methotrexat (1 g/m^2) eine schwere Neurotoxizität (Schädigung des Nervensystems) auftreten, die sich häufig als generalisierter oder fokaler epileptischer Anfall äußert. Bei symptomatischen Patienten wurden in diagnostischen bildgebenden Untersuchungen gewöhnlich Leukenzephalopathie und/oder mikroangiopathische Kalzifizierungen beobachtet.

Chronische Leukenzephalopathie trat auch bei Patienten auf, die eine wiederholte Methotrexat-Hochdosistherapie mit Calciumfolinat-Rescue ohne vorausgegangene Schädelbestrahlung erhielten. Das Absetzen von Methotrexat führt nicht immer zu einer vollständigen Rückbildung aufgetretener Nebenwirkungen. Über Leukenzephalopathie wurde auch bei Patienten berichtet, die mit Methotrexat-Tabletten behandelt wurden.

Unter hochdosierter Methotrexat-Therapie wurde auch ein vorübergehendes akutes neurologisches Syndrom beobachtet, welches sich u. a. in Verhaltensanomalien, fokalen sensomotorischen Symptomen (einschließlich vorübergehender Erblindung) und anomalen Reflexen manifestieren kann. Die genaue Ursache ist unbekannt. Bei zeitgleicher Gabe von Methotrexat mit Cytarabin wurden insbesondere bei Kindern und Jugendlichen Fälle schwerer neurologischer Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Paralyse, Koma und Schlaganfallähnliche Episoden berichtet.

Nebenwirkungen bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat

Die subakute Neurotoxizität ist nach Beendigung der Methotrexat-Therapie normalerweise reversibel.

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

Eine *chemische Arachnoiditis* kann innerhalb weniger Stunden nach intrathekaler Verabreichung von Methotrexat auftreten und sich in Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Nackensteifheit, Erbrechen, Fieber, Meningismus und Pleozytose im Liquor manifestieren, ähnlich wie bei einer bakteriellen Meningitis. Im Allgemeinen bildet sich die Arachnoiditis 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 von einer oder mehreren Spinalwurzeln sowie zur Tetraplegie, zerebellären Dysfunktion, Hirnnervenparalyse und epileptischen Krampfanfällen kommen.

Eine *nekrotisierende demyelinisierende Leukenzephalopathie* kann Monate oder Jahre nach Beginn einer intrathekalen Therapie auftreten. Die Erkrankung manifestiert sich in schleichend einsetzenden neurologischen Störungen wie Verwirrtheit, Reizbarkeit und Somnolenz. Diese Toxizität kann weiter fortschreiten und zu schwerer Demenz, Dysarthrie, Ataxie, Spastizität, Krampfanfällen und Koma mit Todesfolge führen. Leukenzephalopathie tritt hauptsächlich bei Patienten auf, die große Mengen intrathekal verabreichtes Methotrexat in Kombination mit Schädelbestrahlungen und/oder systemisch verabreichtem Methotrexat erhalten haben.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen seit Markteinführung von Methotrexat haben gezeigt, dass eine Überdosierung insbesondere bei oraler, aber auch bei intravenöser, intramuskulärer bzw. intrathekaler Anwendung auftreten kann.

In den Berichten zur oralen Überdosierung wurde versehentlich die Wochendosis täglich eingenommen. Die durch eine orale bzw. intravenöse Überdosierung ausgelösten Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. 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.

Nach einer intrathekalen Überdosierung treten im Allgemeinen ZNS-Symptome verbunden mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Anfällen oder Krämpfen und akuter toxischer Enzephalopathie auf. In einigen Fällen wurden keine Symptome beobachtet. In anderen Fällen hatte die intrathekale Überdosis einen tödlichen Ausgang, wobei im Zusammenhang damit auch über zerebrale Herniation in Verbindung mit erhöhtem intrakraniellen Druck und über akute toxische Enzephalopathie berichtet wurde.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung: Zur Minimierung toxischer Nebenwirkungen und Behandlung einer Methotrexat-Überdosierung steht Calciumfolinat zur Verfügung. Calciumfolinat sollte parenteral möglichst innerhalb einer Stunde in einer Dosierung verabreicht werden, die mindestens der verabreichten Methotrexat-Dosis entspricht. Die Behandlung mit Calciumfolinat sollte so bald wie möglich eingeleitet werden. Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen der Methotrexat-Gabe und der Anwendung von Calciumfolinat nimmt die Wirksamkeit von Calciumfolinat ab. Zur Bestimmung der optimalen Dosis und Dauer der Calciumfolinat-Gabe ist die Beobachtung der Methotrexat-Serumspiegel erforderlich.

Bei einer massiven Überdosierung kann eine Hydrierung und Alkalisierung des Urins notwendig sein, um eine Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner Metabolite in den renalen Tubuli zu vermeiden. Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führte zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine akute, intermittierende Hämodialyse mit einem High-flux-Dialysator erreicht.

Eine versehentliche intrathekale Überdosierung kann intensive systemische Gegenmaßnahmen erforderlich machen: Hohe systemische – nicht intrathekale! – Calciumfolinat-Gaben, alkalische Diurese, schnelle Drainage der Zerebrospinalflüssigkeit und ventrikulolumbale Perfusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatikum: Folsäure-Analoga
ATC-Code: L01BA01

Wirkmechanismus:

Methotrexat ist ein Folsäureanalogon mit zytostatischer Wirkung. Methotrexat hemmt die Umwandlung von Folsäure in Tetrahydrofolsäure, da es eine höhere Affinität zum Enzym Dihydrofolatreduktase besitzt als das natürliche Substrat Folsäure. Dadurch werden DNA-Synthese und Zellneubildung gehemmt. Methotrexat ist s-Phasen spezifisch.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Rasch proliferierendes Gewebe, z. B. maligne Zellen, Knochenmark, fetale Zellen, Epithelzellen sowie Wangen- und Darmschleimhaut, sprechen generell am stärksten auf Methotrexat an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach intravenöser Verabreichung wird die Spitzenkonzentration innerhalb von ca. 1/2 bis 1 Stunden erreicht. Es bestehen große inter- und intraindividuelle Abweichungen, insbesondere bei wiederholter Gabe. Nach oraler Einnahme kommt es bei Dosen von über 30 mg/m² zur Sättigung.

Verteilung:

Ungefähr die Hälfte des resorbierten Methotrexats ist an Plasmaproteine gebunden. Diese Bindung ist jedoch reversibel und Methotrexat diffundiert leicht in die Zellen. Methotrexat wird zu Methotrexat-Polyglutamaten metabolisiert, wobei sich die höchsten Konzentrationen in Leber, Milz und Nieren finden und über Wochen und Monate bestehen können. Ferner geht Methotrexat zu einem geringeren Grad in den Liquor über.

Biotransformation und Elimination:

Die Halbwertszeit bei einer Niedrigdosistherapie beträgt ca. 3 bis 10 Stunden, bei einer Hochdosistherapie ca. 8 bis 15 Stunden. Die Ausscheidung aus dem Plasma verläuft in drei Phasen, wobei Methotrexat zum größten Teil innerhalb von 24 Stunden in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass Methotrexat die Fruchtbarkeit beeinträchtigt und eine embryotoxische, fetotoxische sowie teratogene Wirkung hat. Methotrexat wirkt in vitro und in vivo mutagen -. Die klinische Bedeutung für den Menschen ist unbekannt, da Karzinogenitätsstudien an Nagetieren zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben.

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 Arzneimitteln.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 24 Monate

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

Nach Verdünnung: 24 Stunden.

Chemische und physikalische Stabilitäten 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. Aus mikrobieller Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wenn die verdünnte Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, unterliegen Zeiten und Bedingungen für die Aufbewahrung 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 mit einem grauen Butylkautschuk-Stopfen und königsblauem Aluminium-Schnappdeckel.

10 ml: Röhrenförmige 10-ml-Durchstechflasche aus Klarglas mit einem grauen Butylkautschuk-Stopfen und Rotem Aluminium-Schnappdeckel.

50 ml: Röhrenförmige 50-ml-Durchstechflasche aus Klarglas mit einem grauen Butylkautschuk-Stopfen und gelbem Aluminium-Schnappdeckel.

Packungsgröße: 5 ml, 10 ml und 50 ml Lösung: Umkarton mit 1 Durchstechflasche
5 ml, 10 ml und 50 ml Lösung: Umkarton mit 5 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung muss vor der Anwendung optisch kontrolliert werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und praktisch partikelfrei ist.

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

In Bezug auf die Handhabung sind die folgenden allgemeinen Empfehlungen zu beachten: Das Arzneimittel darf nur durch ausgebildetes Personal gehandhabt und verabreicht werden. Die Zubereitung der Lösung muss in speziellen, für den Schutz des Personals und der Umwelt ausgelegten Arbeitsbereichen (z. B. Sicherheitsräumen) erfolgen. Das Tragen von Schutzkleidung (einschließlich Handschuhe, Augenschutz und bei Bedarf Schutzmasken) ist erforderlich.

Medizinische Fachkräfte, die schwanger sind oder schwanger werden wollen, dürfen Methotrexat Accord nicht handhaben oder verabreichen.

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

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen. Abfall muss sorgfältig in separaten, deutlich gekennzeichneten geeigneten Behältnissen entsorgt werden. (Da Körperflüssigkeiten und Exkremente des Patienten beträchtliche Mengen von Antineoplastika enthalten, wird empfohlen, derartige Materialien und damit kontaminierte Gegenstände, z. B. Bettwäsche, ebenfalls als Sondermüll zu behandeln). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien müssen gemäß den lokal gültigen gesetzlichen Bestimmungen durch Verbrennung entsorgt werden.

Es müssen geeignete Maßnahmen für versehentliche Kontamination infolge verschütteter Materialien bereitstehen. Jede Exposition des Personals gegenüber antineoplastischen Mitteln ist zu registrieren und überwachen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

90613.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16.12.2014

10. STAND DER INFORMATION

06/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

