



MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat:

Methotrexat zur Therapie von **rheumatischen oder dermatologischen Erkrankungen darf nur 1 x wöchentlich** angewendet werden.

Methotrexat zur Therapie von **onkologischen Erkrankungen** muss **sorgfältig und abhängig von der Körperoberfläche dosiert** werden.

Fehlerhafte Dosierung von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich tödlich verlaufender, führen. Das medizinische Personal und die Patienten sind entsprechend zu unterweisen.

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung
MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

MTX 5 mg HEXAL injekt

1 Durchstechflasche mit 2 ml Injektionslösung enthält 5,48 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 5 mg Methotrexat.

MTX 10 mg HEXAL injekt

1 Durchstechflasche mit 4 ml Injektionslösung enthält 10,96 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 10 mg Methotrexat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Aussehen: gelbe, klare Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete in der Rheumatologie und Dermatologie

- **schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis)**
 - a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird
 - b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen“) Formen der rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis)
- **schwerste Formen der Psoriasis vulgaris**, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, und der **Psoriasis arthropathica**

Anwendungsgebiete in der Onkologie **Methotrexat in niedriger (Einzeldosis < 100 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100-1.000 mg/m² KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:**

Maligne Trophoblasttumoren

- 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

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

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

Methotrexat in niedriger Dosierung wird angewendet zur Behandlung akuter lymphatischer Leukämien im Kindes- und Erwachsenenalter im Rahmen komplexer Therapieprotokolle in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur remissionserhaltenden Therapie (bei systemischer Anwendung) und zur Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemia bei intrathekaler Anwendung mit einer Verdünnung auf eine maximale Methotrexat-Konzentration von 5 mg/ml.

Bei der intrathekalen Anwendung von Methotrexat zur Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemia darf nach Verdünnung des Methotrexat-haltigen Arzneimittels eine maximale Methotrexat-Konzentration von 5 mg/ml nicht überschritten werden.

Methotrexat in hoher Dosierung (Einzeldosis > 1.000 mg/m² KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:

Non-Hodgkin-Lymphome

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

- *im Kindesalter* in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
- *primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome vor einer Radiotherapie*

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

Methotrexat in hoher Dosierung wird angewendet zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie im Kindes- und Erwachsenenalter jeweils in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln.

Methotrexat in hoher Dosierung hat sich im Rahmen unterschiedlicher Therapieprotokolle insbesondere zur systemischen Vorbeugung und Behandlung der Meningeosis leucaemia als wirksam erwiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung für die Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie

Die Injektion von MTX HEXAL injekt erfolgt einmal wöchentlich. Auf die Besonderheit der einmal wöchentlichen Gabe ist der Patient/die Patientin ausdrücklich hinzuweisen! Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Injektion ausdrücklich festzulegen.

Aufgrund der im Alter verminderten Leber- und Nierenfunktionsleistungen und niedriger Folatreserven sollen in höherem Lebensalter relativ niedrige Dosierungen angewandt werden.

Dosierung bei rheumatoider Arthritis

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat **einmal wöchentlich** als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Applikation (siehe Abschnitt „Art und Dauer der Anwendung“).

Je nach Krankheitsaktivität kann bei guter Verträglichkeit die Initialdosis schrittweise um 2,5 mg gesteigert werden. Eine Wochendosis von 20 mg Methotrexat sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte - soweit möglich - die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

Dosierung bei schwersten Formen der Psoriasis

Empfohlene Initialdosis (bezogen auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht)

Es wird eine einmalige Testdosis von 2,5-5 mg Methotrexat zur Abschätzung der Toxizität empfohlen.

Die Applikation kann als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Injektion erfolgen (siehe Abschnitt „Art und Dauer der Anwendung“).



MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

Bei unveränderten Laborparametern eine Woche später Fortführung mit ca. 7,5 mg Methotrexat. Die Dosis wird unter Überwachung der Laborparameter schrittweise (in Schritten von 5-7,5 mg Methotrexat pro Woche) gesteigert, bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird. Eine Wochendosis von 30 mg Methotrexat sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte, soweit möglich, die Dosierung schrittweise reduziert werden, bis zur niedrigsten beim einzelnen Patienten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei verminderter Nierenfunktionsleistung sollte die Methotrexat-Dosis wie folgt angepasst werden:

Tabelle 1

Kreatinin-Clearance > 80 ml/min: angegebene Standarddosis
Kreatinin-Clearance = 80 ml/min: 75 % der angegebenen Standarddosis
Kreatinin-Clearance = 60 ml/min: 63 % der angegebenen Standarddosis
Kreatinin-Clearance < 60 ml/min: Verwendung einer Alternativtherapie

Art und Dauer der Anwendung

MTX HEXAL injekt kann subkutan, intramuskulär oder intravenös injiziert werden. Eine i.v.-Gabe bei Erwachsenen sollte als Bolusinjektion erfolgen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die MTX HEXAL injekt-Behandlung der rheumatoiden Arthritis und der schwersten Formen der Psoriasis stellen eine längerfristige Behandlung dar.

Rheumatoide Arthritis

Mit einem Ansprechen auf die Therapie bei rheumatoider Arthritis ist etwa nach 4-8 Wochen zu rechnen. Nach Absetzen der Behandlung kann es zu einem Wiederauftreten der Symptome kommen.

Schwerste Formen der Psoriasis

Ein Ansprechen der Therapie tritt im Allgemeinen nach 2-6 Wochen ein. Danach wird die Therapie entsprechend des klinischen Bildes und den Laborparameterveränderungen weitergeführt oder abgesetzt.

Besonderer Hinweis

Haut- und Schleimhautkontakte mit Methotrexat sind zu vermeiden! Im Falle einer Kontamination die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abspülen!

Dosierung für die Anwendung in der Onkologie

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

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Behandlungsprotokolls und der individuellen Therapiesituation.

Methotrexat kann intravenös, intramuskulär oder intrathekal angewendet werden. Im Rahmen der Therapie mit hohen Dosierungen wird Methotrexat als kontinuierliche i.v.-Infusion angewendet (verdünnt mit wässriger Glucose-Lösung oder Natriumchlorid-Lösung).

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

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

Niedrigdosierte Methotrexat-Therapie
Einzeldosis unter 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF)

Mittelhochdosierte Methotrexat-Therapie
Einzeldosis zwischen 100-1.000 mg/m² KOF

Hochdosierte Methotrexat-Therapie
Einzeldosis über 1.000 mg/m² KOF

Calciumfolinat

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

Dosierung bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion

Die Methotrexat-Dosierungen sind bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Methotrexat-Serumspiegel zu reduzieren. Durch die Anwendung von Methotrexat kann sich die Nierenfunktion verschlechtern.

Da Methotrexat vorwiegend renal eliminiert wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance mit erhöhten, längeranhaltenden Serumkonzentrationen zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können. Die entsprechenden Dosierungsschemata sollten daher bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Verlauf des Methotrexat-Serumspiegels gemäß Tabelle 1 (siehe Abschnitt „Dosierung für die Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie“) angepasst werden.

Dosierung bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen

Methotrexat wird nur langsam aus pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen wie Aszites oder Pleuraerguss (sogenanntes „third space“) ausgeschieden, was zu einer verlängerten Plasmaeliminationshalbwertszeit und erhöhter Toxizität führt. Bei Patienten mit ausgeprägtem „third space“-Kompartiment ist es ratsam, dieses vor einer Methotrexat-Therapie durch Punktion zu entfernen.

Die Methotrexat-Dosierung sollte abhängig vom Verlauf des Methotrexat-Serumspiegels reduziert werden.

Dosierung bei Patienten in höherem Lebensalter

Die klinische Pharmakologie von Methotrexat ist bei Patienten in höherem Lebensalter nicht vollständig untersucht. Ältere Patienten sollten unter der Behandlung mit Methotrexat besonders engmaschig überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. 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. Für Patienten höheren Alters (ab 55 Jahre) werden teilweise modifizierte Therapieprotokolle z. B. zur Behandlung der ALL angewendet.

Dosierung bei Kindern

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

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Hierzu ist Abschnitt 4.4 zu beachten.

Haut- und Schleimhautkontakte mit Methotrexat sind zu vermeiden. Im Falle einer Kontamination sollen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden.

Während einer Methotrexat-Behandlung müssen Patienten engmaschig überwacht werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können.

Die Applikations- und Dosierungsempfehlungen für die Anwendung von Methotrexat in den verschiedenen Anwendungsgebieten variieren stark. Im Folgenden werden exemplarisch gebräuchliche Dosierungen bzw. bewährte Therapieprotokolle angegeben, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben.



MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

Weitere Einzelheiten bitten wir der Fachliteratur zu entnehmen, die auf Anfrage zur Verfügung gestellt wird.

a) Systemische Anwendung von Methotrexat in der Tumorthherapie

Niedrigdosierte (Einzeldosis < 100 mg/m² KOF) und mittelhochdosierte (Einzeldosis 100-1.000 mg/m² KOF) Methotrexat-Therapie:

Maligne Trophoblasttumoren

Patientinnen mit guter Prognose („low risk“): Monotherapie

Methotrexat in einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht (KG) i.m. an Tag 1-5; Wiederholung nach 7-tägiger Pause; oder

1 mg/kg KG Methotrexat i.m. an Tag 1, 3, 5 und 7; 0,1 mg/kg KG Calciumfolinat i.m. 24 h nach jeder Methotrexat-Gabe; Wiederholung nach 7-tägiger Pause.

Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk“)

Als Kombinationstherapie u. a. im Rahmen des EMA/CO-Protokolls:

Methotrexat i.v. in Einzeldosen von 300 mg/m² KOF (Etoposid, Methotrexat/ Calciumfolinat und Actinomycin D in Kurs A sowie Cyclophosphamid und Vincristin in Kurs B). Kurs A und B werden alternierend alle 7 Tage verabreicht (Kurs A an Tag 1, Kurs B an Tag 8, Kurs A an Tag 15 usw.).

Mammakarzinome

40 mg/m² KOF Methotrexat i.v. an Tag 1 und 8 in Kombination mit Cyclophosphamid p.o. oder i.v. und Fluorouracil i.v. analog dem CMF-Protokoll.

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich

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

Non-Hodgkin-Lymphome

Methotrexat wird bei der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen im Kindes- und Erwachsenenalter im Rahmen komplexer Therapieprotokolle angewendet. Der histologische Typ, das Krankheitsstadium, und das Lebensalter sind bei der Auswahl einer geeigneten und bewährten Kombinationstherapie zu berücksichtigen. Bei lymphoblastischen Lymphomen im Kindes- und Erwachsenenalter kann eine spezielle Behandlung nach einem für akute lymphatische Leukämien entwickelten Protokoll angezeigt sein. In diesen speziellen Fällen sind die in den entsprechenden Protokollen angegebenen Empfehlungen zu beachten.

- *im Kindesalter*: siehe hochdosierte Methotrexat-Therapie
- *im Erwachsenenalter*: von *intermediärem und hohem Malignitätsgrad*: Methotrexat wird im Rahmen des ProMA-

CE-CytaBOM-Protokolls (Kombinationstherapie mit Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat/Calciumfolinat) in Einzeldosen von 120 mg/m² KOF angewendet.

Akute lymphatische Leukämien

Methotrexat in niedriger Dosierung wird im Rahmen komplexer Therapieprotokolle zur Remissionserhaltung im Kindes- und Erwachsenenalter angewendet (z. B. Protokoll der German Prospective Multicenter Study Group for the Treatment of Adult ALL, „GMALL“ bzw. der BFM-Studiengruppe s. u.).

Übliche Einzeldosen liegen im Bereich von 20-40 mg/m² KOF Methotrexat.

Hochdosierte Methotrexat-Therapie (Einzeldosis > 1.000 mg/m² KOF)

In den verschiedenen Anwendungsgebieten der hochdosierten Methotrexat-Therapie haben sich jeweils mehrere unterschiedliche Polychemotherapien unter Einschluss von Methotrexat als wirksam erwiesen. Keines dieser Therapieprotokolle kann gegenwärtig als Standardtherapie bezeichnet werden. Da die Applikations- und Dosierungsempfehlungen für die Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung variieren, können nur beispielhaft gebräuchliche Therapieschemata angegeben werden. Weitere Einzelheiten bitten wir der Fachliteratur bzw. den speziellen Therapieprotokollen zu entnehmen.

Zu Sicherheits- und Kontrollmaßnahmen bei hochdosierter Methotrexat-Therapie sind die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Abschnitt 4.4) zu beachten.

Der Methotrexat-Serumspiegel ist während und nach einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung regelmäßig zu kontrollieren. Die Zeitpunkte für Kontrollen und die Grenzwerte für toxische Methotrexat-Serumspiegel, die Maßnahmen wie u. a. die Erhöhung der Calciumfolinat-Dosis und/oder die Erhöhung der intravenösen Flüssigkeitszufuhr erfordern, sind den einzelnen Therapieprotokollen zu entnehmen.

Im Anschluss an eine Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung ist eine Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue) durchzuführen (siehe hierzu auch Abschnitt 4.4).

Non-Hodgkin-Lymphome

• im Kindesalter

Dosierungsbereich: Einzeldosen von 300 mg/m²-5 g/m² KOF als i.v.-Infusion

Einzelheiten sind bewährten Therapieprotokollen, z. B. den aktuellen Proto-

kollen der NHL-BFM-Studiengruppe (Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe) für die jeweiligen histologischen Typen zu entnehmen.

Primär im Zentralnervensystem 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 1.500-4.000 mg/m² KOF Methotrexat i.v. als Einzeldosis über mehrere Zyklen als Monotherapie oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder intrathekal verabreichtem Methotrexat oder mit anderen chemotherapeutisch wirksamen Arzneimitteln als wirksam erwiesen. Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

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

Akute lymphatische Leukämien

Methotrexat in hoher Dosierung hat sich im Rahmen unterschiedlicher Therapieprotokolle der ALL insbesondere zur systemischen Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemia als wirksam erwiesen.

Bei der Auswahl einer geeigneten und bewährten Kombinationstherapie sind die Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Risikogruppen und immunologischen Subgruppen sowie das Lebensalter zu berücksichtigen. Bei der ALL vom B-Zell-Typ werden besondere Therapieprotokolle angewendet.

• ALL im Kindesalter

Übliche Einzeldosen liegen im Bereich von 1-5 g/m² KOF (im Rahmen der Konsolidierungstherapie).

Einzelheiten sind bewährten Therapieprotokollen für die Behandlung der ALL im Kindesalter, z. B. dem aktuellen Protokoll ALL-BFM (der Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe) zu entnehmen.

• ALL im Erwachsenenalter

Zur Anwendung von Methotrexat in hoher Dosierung bei der ALL im Erwachsenenalter wird auf die aktuellen Therapieprotokolle der GMALL-Studiengruppe verwiesen. Angewendet wurden je nach histologischem Typ beispielsweise Einzeldosen von 1,5 g/m² KOF.

b) Intrathekale Anwendung

Intrathekal dürfen nur Verdünnungen Methotrexat-haltiger Arzneimittel angewendet werden, die eine Methotrexat-Konzentration von höchstens 5 mg/ml nicht überschreiten.



MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

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. Einzelheiten, z. B. zur Kombination der intrathekalen Methotrexat-Applikation mit weiteren intrathekal oder systemisch angewandten Arzneimitteln oder mit Radiotherapie, sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

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

- Kinder unter 1 Jahr: 6 mg Methotrexat intrathekal
- Kinder im Alter von 1 Jahr: 8 mg Methotrexat intrathekal
- Kinder im Alter von 2 Jahren: 10 mg Methotrexat intrathekal
- Kinder im Alter von 3-8 Jahren: 12 mg Methotrexat intrathekal
- Patienten älter als 8 Jahre: 12 mg bis maximal 15 mg Methotrexat intrathekal

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

Nach Verdünnung des Methotrexat-haltigen Arzneimittels sollte die Konzentration von maximal 5 mg/ml Methotrexat für die intrathekale Anwendung nicht überschritten werden. Eine entsprechende Verdünnung sollte mit Wasser für Injektionszwecke vorgenommen werden.

Zur intrathekalen Injektion hochkonzentrierter Methotrexat-Lösungen (z. B. Verdünnung auf 25 mg/ml) liegen bisher nur wenige Erfahrungen vor.

4.3 Gegenanzeigen

Methotrexat darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- ausgeprägten Leberfunktionseinschränkungen
- Funktionsstörungen des hämatopoetischen Systems (z. B. nach vorangegangener Radio- oder Chemotherapie)
- erhöhtem Alkoholkonsum
- Immundefizienz
- schweren und/oder bestehenden aktiven Infektionen

- Stomatitiden, Ulzera des Magen-Darm-Trakts
- Stillzeit (siehe auch Abschnitt 4.6)
- Schwangerschaft, es sei denn, es liegt eine vitale Indikation vor (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pulmonale Komplikationen, Pleuraerguss, Alveolitis oder Pneumonitis mit Symptomen wie trockener Reizhusten, Fieber, Husten, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Hypoxämie und Infiltraten im Thorax-Röntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung mit möglichem tödlichen Ausgang sein. Lungenbiopsien erbrachten unterschiedliche Befunde (z. B. interstitielles Ödem, mononukleäre Infiltrate oder nicht verkäsende Granulome). Bei Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzusetzen und eine sorgfältige Untersuchung, u. a. zum Ausschluss von Infektionen und Tumoren erforderlich. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie akut auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und wurden schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/ Woche berichtet.

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.

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

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

Wegen seiner **hepatotoxischen Wirkung** ist während einer Methotrexat-Therapie auf Alkoholkonsum und die Einnahme von hepatotoxischen und potentiell hepatotoxischen Mitteln zu verzichten.

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

Verschlechterung von Hepatitis-C-Infektionen, die in einigen Fällen zum Tod führten. Einige Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung traten nach dem Absetzen von Methotrexat auf. Um eine vorbestehende Lebererkrankung bei Patienten mit früheren Hepatitis-B- oder -C-Infektionen beurteilen zu können, sollten klinische und Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Daraus resultierend kann sich eine Methotrexat-Behandlung für einige Patienten als ungeeignet erweisen.

1 Durchstechflasche mit 2 ml Injektionslösung enthält 0,33 mmol (7,5 mg) Natrium. 1 Durchstechflasche mit 4 ml Injektionslösung enthält 0,65 mmol (15 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie

Besonders bei älteren Patienten wurden nach der **versehentlich täglichen Anwendung** der Wochendosis Todesfälle gemeldet.

Da Methotrexat vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei **Niereninsuffizienz** mit erhöhten, längeranhaltenden Serumkonzentrationen zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können, wie Störungen der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen. Im Zusammenhang mit der Gabe **nicht-steroidaler Antiphlogistika** ist über schwere Nebenwirkungen einschließlich Todesfällen berichtet worden. Unter einer Therapie mit Methotrexat kann sich eine Verschlechterung der Nierenleistung mit einem Anstieg bestimmter Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum) entwickeln.

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

Besondere Vorsicht ist geboten bei bestehendem insulinpflichtigen **Diabetes mellitus** sowie bei einer **Einschränkung der Lungenfunktion**.

Methotrexat kann aufgrund seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem **Impf- und Testergebnisse** (immunologische Testverfahren zur Erfassung der Immunreaktivität) verfälschen. Während einer Therapie mit Methotrexat sollen keine **Impfungen mit Lebendvakzinen** durchgeführt werden. Es gibt Berichte über dis-



MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

seminierte Kuhpockeninfektionen nach der Pockenschutzimpfung von Patienten unter Methotrexat-Therapie.

Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie z. B. einer - auch grenzwertig - eingeschränkten Nierenfunktion, wird von der gleichzeitigen Gabe mit **nichtsteroidalen Antiphlogistika** abgeraten (Verstärkung der Toxizität möglich).

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

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

Es traten schwere, gelegentlich tödlich verlaufende **allergische Hautreaktionen** wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) auf.

Gelegentlich wurde bei der Anwendung von niedrigdosiertem Methotrexat über das **Auftreten von malignen Lymphomen** berichtet, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben. Beim Auftreten von Lymphomen sollte daher zunächst die Methotrexat-Therapie abgebrochen werden und erst, wenn das Lymphom nicht zurückgeht, eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Lymphomen unter einer Methotrexat-Behandlung konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden.

Die **intravenöse Anwendung** von Methotrexat kann zu akuter Enzephalitis (Entzündung des Gehirns) und akuter Enzephalopathie (krankhafte Hirnveränderung) mit Todesfolge führen.

Anwendung bei älteren Menschen

Besonders bei älteren Patienten wurden nach der versehentlichen täglichen Anwendung der Wochendosis Todesfälle gemeldet. Ferner sollen insbesondere ältere Patienten in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden. Die Dosierung von Methotrexat sollte an die aufgrund des höheren Alters verminderte Leber- und Nierenfunktionsleistung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Behandlung mit Methotrexat sollte bei

Kindern und Jugendlichen nur von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der betreffenden Erkrankung verfügen.

Hinweise

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

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Während einer Methotrexat-Behandlung müssen die Patienten engmaschig beobachtet werden einschließlich adäquater Hydratation, Urinalkalisation sowie Messungen des Methotrexat-Spiegels im Serum und der Nierenfunktionsleistung, damit Vergiftungserscheinungen schnell wahrgenommen werden können.

Vor Therapiebeginn

- komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten
- Leberenzyme (ALT [GPT], AST [GOT], AP), Bilirubin
- Serumalbumin
- Nierenretentionsparameter (gegebenenfalls mit Kreatinin-Clearance)
- Hepatitis-Serologie (A, B, C)
- gegebenenfalls Tuberkulose-Ausschluss
- gegebenenfalls Thorax-Röntgen

Während der Therapie

In den ersten beiden Wochen wöchentlich, dann 2-wöchentlich für den nächsten Monat; danach, abhängig von der Leukozytenzahl und der Stabilität des Patienten, ca. monatlich. Bei Dosierungsänderung oder aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel (z. B. durch Dehydratation) gesteigerter Toxizität von Methotrexat kann auch eine häufigere Untersuchung erforderlich sein:

1. Inspektionen der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
2. Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten.
3. Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum.
Vorübergehender Anstieg der Transaminasen-Werte auf das 2-3-fache der Norm wird mit einer Häufigkeit von 13-20 % der Patienten angegeben. Die Enzyme haben im Allgemeinen 4-5 Tage

nach Methotrexat-Gabe ihren Höchstwert erreicht und sind nach 1-2 Wochen wieder normalisiert. Anhaltende Anomalien der leberbezogenen Enzyme und/oder ein Abfall des Serumalbumins können Anzeichen für eine schwere Lebertoxizität sein. Die Enzymbestimmung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer morphologisch fassbaren Leberschädigung, d. h., auch bei normalen Transaminasen-Werten kann eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose, seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden. Für schwere Formen der Psoriasis vulgaris siehe auch Punkt 6. „Leberbiopsie“.

4. Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatinin-Werte im Serum.

Bei Erhöhung des Serumkreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serumkreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen.

Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. im höheren Alter) sollte die Überwachung engmaschig erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika) oder potentiell zu Blutbildungsstörungen führen können.

5. Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, gegebenenfalls Lungenfunktionsprüfung.

6. Leberbiopsie

Bei der längerfristigen Behandlung schwerer Formen der **Psoriasis vulgaris** mit MTX HEXAL injekt sollten aufgrund des hepatotoxischen Potentials Leberbiopsien durchgeführt werden.

Es hat sich als sinnvoll erwiesen, zwischen Patienten mit normalem und erhöhtem Risiko für Leberschäden zu unterscheiden.

a) Patienten ohne Risikofaktoren

Eine Leberbiopsie vor dem Erreichen einer Kumulativdosis von 1,0-1,5 g ist nach gegenwärtigem medizinischen Wissensstand nicht erforderlich.

b) Patienten mit Risikofaktoren

Dazu gehören primär:

- anamnestischer Alkoholabus
- persistierende Erhöhung der Leberenzyme
- anamnestische Lebererkrankung einschließlich chronischer Hepatitis B oder C



MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

- Familienanamnese einer erblichen Lebererkrankung und sekundär (mit wahrscheinlich geringerer Relevanz):
- Diabetes mellitus
- Adipositas
- anamnestische Exposition gegenüber hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien

Für diese Patienten wird eine Leberbiopsie bei bzw. kurz nach der Initiierung einer Therapie mit MTX HEXAL injekt empfohlen. Da ein kleiner Prozentsatz der Patienten aus verschiedenen Gründen die Therapie nach 2-4 Monaten abbricht, kann die erste Biopsie bis zu einem Zeitpunkt nach dieser Initialphase aufgeschoben werden. Sie sollte dann erfolgen, wenn eine längerfristige Therapie angenommen werden kann.

Wiederholte Leberbiopsien nach Erreichen einer Kumulativdosis von jeweils 1,0-1,5 g werden empfohlen.

In den folgenden Fällen kann von einer Leberbiopsie abgesehen werden:

- ältere Patienten
- Patienten mit einer akuten Erkrankung
- Patienten mit Kontraindikation für eine Leberbiopsie (z. B. kardiale Instabilität, Veränderung der Blutgerinnungsparameter)
- Patienten mit geringer Lebenserwartung

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich werden

- während der Initialphase der Behandlung
- bei Dosiserhöhung
- während Episoden eines größeren Risikos für erhöhte Methotrexat-Blutspiegel (z. B. Dehydratation, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzliche oder erhöhte Dosis gleichzeitig verabreichter Medikamente wie z. B. nichtsteroidale Antirheumatika).

MTX HEXAL injekt sollte nur von Ärzten verordnet werden, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung der betreffenden Krankheit mit Methotrexat verfügen.

Sonstiger Hinweis

Haut- und Schleimhautkontakte mit Methotrexat sind zu vermeiden. Im Falle einer Kontamination die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abspülen.

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Onkologie

Die Behandlung sollte von einem in der

Tumorthherapie erfahrenen Arzt mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung mit Methotrexat durchgeführt werden.

Wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (die tödlich sein können) bei der Behandlung von Patienten mit Tumorerkrankungen, sollte Methotrexat insbesondere in mittleren und hohen Dosierungen nur bei Patienten mit lebensbedrohlichen Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Es wurde über Todesfälle unter der Therapie mit Methotrexat bei der Behandlung von Tumorerkrankungen berichtet.

Während einer Behandlung mit Methotrexat müssen die Patienten engmaschig beobachtet werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können.

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

Der Einsatz von Hochdosisregimen 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.

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, weil sich unter Methotrexat-Therapie vereinzelt eine Leberzirrhose oder intermittierenden Transaminaseanstieg entwickelte.

Bei Patienten mit schnellwachsenden Tumoren kann Methotrexat wie andere zytostatische Arzneimittel ein **Tumorlysesyndrom** induzieren. Geeignete unterstützende und pharmakologische Maßnah-

men können diese Komplikation verhindern oder mildern.

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

Bei längerdauernder Therapie mit Methotrexat sind gegebenenfalls Knochenmarkbiopsien durchzuführen.

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

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

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

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.

Bei **Patienten mit vorausgegangener Schädelbestrahlung** wurde nach intravenöser Gabe von Methotrexat über **Leukenzephalopathie** berichtet.

Chronische Leukenzephalopathie trat auch bei Patienten auf, die eine wiederholte Methotrexat-Hochdosistherapie mit Calciumfolinat-Rescue ohne vorausgegangene Schädelbestrahlung erhielten. Es gibt Hinweise darauf, dass die kombinierte Anwendung von Schädelbestrahlungen zusammen mit der intrathekalen Anwendung von Methotrexat die Häufigkeit des Auftretens einer Leukenzephalopathie erhöht (siehe auch unter Abschnitt 4.8).



MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

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

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 **Patienten im Kindesalter mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL)** kann nach Behandlung mit mittelhochdosiertem intravenösen Methotrexat (1 g/m² KOF) 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.

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

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

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.

Unter zytostatischer Therapie ist nach **Impfung mit Lebendimpfstoffen** das Risiko einer Infektion erhöht. Impfungen mit Lebendvakzinen sollten 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 Impfstoff- und Testergebnisse (immunologische Verfahren zur Erfassung der Immunreaktion) verfälschen. Während einer Methotrexat-Therapie durchgeführte Impfungen können wirkungslos sein.

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

Gelegentlich wurde bei der Anwendung von niedrigdosiertem 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.

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 Differenzialblutbild, Leukozyten und Thrombozyten, Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP), Bilirubin, Serumalbumin, Nierenretentionstest (gegebenenfalls mit Kreatinin-Clearance), Hepatitis-Serologie (A, B, C), gegebenenfalls Tuberkulose-Ausschluss sowie Thorax-Röntgen. Lungenfunktions-tests können bei Vermutung einer Lungenerkrankung bzw. bei Vorliegen entsprechender Referenzwerte aus der Einganguntersuchung 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/m² KOF durchzuführen. Je nach Höhe der Methotrexat-Dosis und Infusionsdauer sind unterschiedliche Calciumfolinat-Dosen erforderlich zum Schutz des normalen Wechselgewebes vor schweren toxischen Nebenwirkungen. Eine adäquate Calciumfolinat-Rescue muss innerhalb von 42-48 Stunden nach einer Methotrexat-Therapie eingeleitet sein. Die Kontrollen der Methotrexat-Spiegel sollten daher mindestens nach 24, 48 und 72 Stunden erfolgen und gegebenenfalls 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 1-mal wöchentlich) erfolgen.

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

Leukopenie und Thrombopenie treten im Allgemeinen 4-14 Tage nach Gabe von Methotrexat auf. Selten kommt es 12-21 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 anhal-



MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

tende 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.

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 Metaboliten in den renalen Tubuli bedingt.

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 Kreatinin-Wert im Normbereich durchgeführt werden. Da Methotrexat vorwiegend renal eliminiert wird, ist bei eingeschränkter Kreatinin-Clearance mit einer verzögerten Elimination zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Bei Erhöhung des Kreatininwertes sollte die Dosis reduziert werden, bei Serumkreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen. Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. in höherem Alter) sollte die Überwachung häufiger erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, die Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.

Urinausscheidung und pH-Wert des Urins sind während der Methotrexat-Infu-

sion zu überwachen. Zur Reduzierung der renalen Toxizität und zur Prophylaxe eines Nierenversagens ist im Rahmen der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung eine **ausreichende intravenöse Flüssigkeitszufuhr** und die **Alkalisierung des Urins** (Urin-pH \geq 7) unbedingt erforderlich.

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 Medikamente wie z. B. nichtsteroidale Antirheumatika).

Anwendung bei Kindern

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

Bei **pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL)** kann nach Behandlung mit mittelhochdosiertem intravenösen Methotrexat (1 g/m² KOF) eine schwere **Neurotoxizität** auftreten, die sich häufig als generalisierter oder fokaler epileptischer Anfall äußert.

Bei symptomatischen Patienten wurden in diagnostischen bildgebenden Untersuchungen gewöhnlich Leukenzephalopathie und/oder mikroangiopathische Kalzifizierungen beobachtet.

Anwendung bei älteren Patienten

Besondere Vorsicht ist auch bei Patienten in höherem Alter geboten. Die Patienten sollten in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden. 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 Jahre) sind teilweise modifizierte Therapieprotokolle z. B. zur Behandlung der ALL entwickelt worden.

Anwendung bei Männern

MTX HEXAL injekt kann **erbgutschädigend**

wirken. Männern, die mit Methotrexat behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen. Da eine Behandlung mit Methotrexat zu schwerwiegenden und möglicherweise irreversiblen Störungen der Spermatogenese führen kann, sollten sich Männer vor Therapiebeginn über die Möglichkeit einer **Spermakonservierung** beraten lassen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Durch **Verdrängung von Methotrexat aus der Plasmaeiweißbindung** können folgende Arzneimittel eine gesteigerte Toxizität von Methotrexat bewirken: Amidopyrin-Derivate, para-Aminobenzoäure, Barbiturate, Doxorubicin, orale Kontrazeptiva, Phenylbutazon, Phenytoin, Probenecid, Salicylate, Sulfonamide, Tetracycline und Tranquilizer. Diese Arzneimittel steigern die biologische Verfügbarkeit von Methotrexat (indirekte Dosiserhöhung) und können dessen Toxizität erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

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

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

Arzneimittel, die einen Folatmangel verursachen und/oder die tubuläre Sekretion herabsetzen, wie z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol haben bei gleichzeitiger Methotrexat-Behandlung in seltenen Fällen zu einer erhöhten Toxizität (Knochenmarksuppression) von Methotrexat geführt. Besondere Vorsicht ist daher auch bei bereits bestehendem Folsäuremangel geboten, da Folatmangelzustände die Methotrexat-Toxizität er-



MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

höhen können. Andererseits kann die gleichzeitige Verabreichung von **Vitaminpräparaten, die Folsäure oder ihre Derivate enthalten**, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen (z. B. „Over-Rescue“).

Hochdosiertes Calciumfolinat kann die Wirksamkeit von intrathekal verabreichtem Methotrexat reduzieren.

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

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

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

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSARs) sollten nicht vor oder während einer Methotrexat-Hochdosistherapie verabreicht werden. Die gleichzeitige Gabe von einigen NSARs und Methotrexat-Hochdosistherapie führte zu erhöhten und längeranhaltenden 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 seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel. Daher sollten NSARs und niedrigdosiertes Methotrexat nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

Die kombinierte Anwendung von Methotrexat mit **Leflunomid** kann das Risiko einer Panzytopenie (starke Verminderung aller Blutzellen) erhöhen.

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

Patienten, die gleichzeitig mit **Retinoiden**, z. B. Etretinat, und Methotrexat behandelt werden, sollten engmaschig auf eine möglicherweise erhöhte Hepatotoxizität untersucht werden.

Die gleichzeitige Gabe von **Protonenpumpenhemmern** (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) kann zu einer Verzögerung oder Hemmung der renalen Elimination von Methotrexat führen und dadurch erhöhte Methotrexat-Plasmaspiegel mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer Methotrexat-Toxizität verursachen. Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern mit hochdosiertem Methotrexat sollte wenn möglich vermieden werden, und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten.

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

Zusätzliche Wechselwirkungen für die Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie

Bei gleichzeitiger Gabe von MTX HEXAL injekt und **Basistherapeutika** (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Cyclosporin) ist mit einer Verstärkung der toxischen Wirkungen von Methotrexat im Allgemeinen nicht zu rechnen.

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

Übermäßiger Genuss **koffein-** oder **Theophyllin-**haltiger Getränke (Kaffee, koffeinhaltige Kaltgetränke, 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.

Während einer Therapie mit MTX HEXAL injekt sollen keine **Impfungen mit Lebendimpfstoffen** durchgeführt werden.

Zusätzliche Wechselwirkungen für die Anwendung in der Onkologie

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

Bei zeitgleicher Gabe von Methotrexat mit **Cytarabin** kann das Risiko schwerer neurologischer Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Paralyse, Koma und Schlaganfall-ähnlichen Episoden, erhöht sein.

Anästhetika auf Stickoxidbasis potenzieren die Wirkung von Methotrexat auf den Folsäuremetabolismus und führen zu schwerer nicht voraussehbarer Myelosuppression und Stomatitis. Dies kann durch Gabe von Calciumfolinat vermindert werden.

L-Asparaginase antagonisiert bei gleichzeitiger Verabreichung mit Methotrexat die Wirkungen von Methotrexat.

Colestyramin kann die nichtrenale Elimination von Methotrexat durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs erhöhen.

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

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

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

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

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

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



MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Methotrexat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da Hinweise auf ein teratogenes Risiko (kraniofaziale, kardiovaskuläre und Extremitäten-Fehlbildungen) beim Menschen vorliegen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte deshalb vor Beginn der Therapie mit geeigneten Maßnahmen, z. B. Schwangerschaftstests, eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden. Da Frauen während und mindestens 3 Monate nach einer Behandlung mit Methotrexat nicht schwanger werden dürfen, sollte eine wirksame Empfängnisverhütung praktiziert werden.

Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein oder ist die Behandlung einer schwangeren Patientin unbedingt erforderlich, sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen und die Behandlung nur begonnen werden, wenn der Nutzen das Risiko für den Fötus aufwiegt. Da Methotrexat erbgutschädigend wirken kann, müssen Männer und Frauen während und nach der Therapie eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren. Bei einem Kinderwunsch wird empfohlen, möglichst bereits vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle aufzusuchen.

Stillzeit

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

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 Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von Dosierung, Anwendungsart und Dauer der Methotrexat-Behandlung. Da es jedoch auch unter niedriger Dosierung und jederzeit während der Therapie zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Einige der genannten

schwerwiegenden Nebenwirkungen können jedoch in sehr seltenen Fällen einen plötzlichen Tod zur Folge haben.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen sollten je nach deren Schweregrad und Intensität gegebenenfalls 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.

Myelosuppression und Mukositis stellen im Allgemeinen die dosisbegrenzenden toxischen Wirkungen dar. Ihre Schwere ist abhängig von der Dosierung, der Art und Dauer der Anwendung von Methotrexat. Mukositis tritt ca. 3-7 Tage nach Methotrexat-Anwendung auf, Leuko- und Thrombopenie 4-14 Tage nach Methotrexat-Anwendung.

Myelosuppression und Mukositis sind bei Patienten mit ungestörten Eliminationsmechanismen im Allgemeinen innerhalb von 14 Tagen reversibel.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Thrombozytopenie, Leukopenie, Stomatitis, Bauchschmerzen, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen (vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Gabe von Methotrexat), eine erniedrigte Kreatinin-Clearance sowie ein Anstieg der Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/1000)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Herpes zoster
Gelegentlich: opportunistische Infektionen, die tödlich verlaufen können, einschließlich Lungenentzündungen
Selten: Sepsis
Sehr selten: Nokardiose, Histoplasma-Mykose, Cryptococcus-Mykose, Herpes-simplex-Hepatitis, disseminierter Herpes-simplex, tödlich verlaufende Sepsis, Zytomegalievirus-Infektionen (u. a. Pneumonien)
Nicht bekannt: Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

Gelegentlich: maligne Lymphome (siehe auch Abschnitt 4.4)
Sehr selten: Tumorsyndrom

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Thrombozytopenie, Leukopenie
Häufig: Anämie bis hin zur Panzytopenie, Myelosuppression bis hin zur Agranulozytose
Selten: megaloblastäre Anämie
Sehr selten: aplastische Anämie, Eosinophilie, Neutropenie, Lymphadenopathie und lymphoproliferative Erkrankungen

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, allergische Vasculitis, Fieber, Immunsuppression
Sehr selten: Hypogammaglobulinämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Diabetes mellitus

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen
Selten: Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Parästhesie
Gelegentlich: Hemiparese, Krampfanfälle, Schwindel, Verwirrtheit, Enzephalopathie/Leukenzephalopathie (bei parenteraler Anwendung)
Selten: Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie, Myelopathie (nach lumbaler Applikation)
Sehr selten: ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten, Geschmacksveränderungen, akute aseptische Meningitis mit Meningismus
Nicht bekannt: Druckerhöhung des Liquor cerebrospinalis nach intrathekaler Anwendung

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

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen (verschommenes Sehen, Schleiersehen), schwerwiegende Sehstörungen von unbekannter Ätiologie
Sehr selten: periorbitale Ödeme, Blepharitis, Epiphora und Photophobie, Konjunktivitis, vorübergehende Erblindung, Sehverlust

Herzkrankungen

Selten: Hypotonie



MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

Sehr selten: Perikarderguss, Perikardtampnade, Perikarditis

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis (als schwere toxische Erscheinung)

Selten: thromboembolische Ereignisse (einschließlich arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose, Retina-Venenthrombose, Lungenembolie)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Pneumonitis, Alveolitis, die zum Tod führen können (siehe auch Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Lungenfibrose, Pleuraerguss
Selten: Pharyngitis, Atemstillstand (zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie)

Sehr selten: chronische interstitielle obstruktive Lungenerkrankungen, Asthma bronchiale-ähnliche Reaktionen mit Husten, Dyspnoe und pathologischem Befund im Lungenfunktionstest, *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Stomatitis, Bauchschmerzen, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen (vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Gabe von Methotrexat)

Häufig: Diarrhö

Gelegentlich: gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen, Pankreatitis

Selten: Enteritis, Gingivitis, Melaena

Sehr selten: Hämatemesis

Nicht bekannt: nichtinfektiöse Peritonitis

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Gelegentlich: Leberverfettung, chronische Leberfibrose und Leberzirrhose, Abfall des Serumalbumins

Selten: Hepatotoxizität, akute Hepatitis

Sehr selten: Reaktivierung einer chronischen Hepatitis, akute Lebernekrose, akuter Leberzerfall, Leberversagen

Nicht bekannt: Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exantheme, Erytheme, Juckreiz

Gelegentlich: Alopezie, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), herpetiforme Hauteruptionen, Photosensibilität, Urtikaria, verstärkte Pigmentierung der Haut, Wundheilungsstörungen

Selten: Akne, Hautulzerationen, Ekchymosen, Erythema multiforme, Nodulosis,

schmerzhafte Erosionen von psoriatischer Plaque, verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse, Zunahme von Rheumaknoten

Sehr selten: Furunkulosis, Teleangiektasie, akute Paronychie

Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie/Myalgie, Osteoporose

Selten: Belastungsfraktur

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: erniedrigte Kreatinin-Clearance
Gelegentlich: schwere Nephropathie, Nierenversagen, Zystitis mit Ulzerationen, Blasenentleerungsstörungen, Dysurie, Oligurie, Anurie

Selten: Hyperurikämie, erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum
Sehr selten: Azotämie, Hämaturie, Proteinurie

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Gelegentlich: fetale Missbildungen

Selten: Abort

Sehr selten: fetaler Tod

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: vaginale Ulzerationen und Entzündungen

Selten: Menstruationsstörungen

Sehr selten: gestörte Ovogenese/Spermatogenese, Impotenz, Unfruchtbarkeit, Libidoverlust, Scheidenausfluss, vorübergehende Oligospermie, Zyklusstörungen, Gynäkomastie

Die genannten Nebenwirkungshäufigkeiten beziehen sich auf die Anwendung in der Onkologie.

Nebenwirkungen bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat

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

- akute chemische Arachnoiditis (Entzündung der Spinnwebenhaut), die sich z. B. durch Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Nackensteifheit und Fieber äußert

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

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

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

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

Nebenwirkungen bei intramuskulärer/subkutaner Anwendung von Methotrexat

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

Die **subkutane Applikation** von Methotrexat weist eine gute lokale Verträglichkeit auf. Es wurden bisher nur mild ausgeprägte lokale Hautreaktionen beobachtet, deren Anzahl im Verlauf der Behandlung abnahm.

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

Symptome einer Überdosierung

Die Erfahrungen seit Markteinführung von



MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

Methotrexat haben gezeigt, dass eine Überdosierung insbesondere bei oraler, aber auch bei intravenöser, intramuskulärer bzw. intrathekaler Anwendung auftrat. In den Berichten zur oralen Überdosierung wurde versehentlich die Wochendosis täglich eingenommen (als Gesamtdosis oder in mehreren Einzelgaben unterteilt). Die einer oralen bzw. intravenösen Überdosierung folgenden Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. Es traten z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmarkdepression, 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 auf verbunden mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Anfällen oder Krämpfen und akuter toxischer Enzephalopathie. In einigen Fällen wurden keine Symptome beobachtet. In anderen Fällen hatte die intrathekale Überdosis einen tödlichen Ausgang, wobei im Zusammenhang damit auch über zerebrale Herniation in Verbindung mit erhöhtem intrakraniellen Druck und über akute toxische Enzephalopathie berichtet wurde.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung Für die Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie

Als spezifisches Antidot zur Neutralisation toxischer Nebenwirkungen von Methotrexat steht Calciumfolinat zur Verfügung. So können bei einem Abfall der Leukozyten unter niedriger Methotrexat-Dosierung sobald als möglich z. B. 6-12 mg Calciumfolinat i.v. oder i.m. injiziert werden, anschließend mehrfach (mindestens 4-mal) die gleiche Dosis in 3-6-stündigen Abständen.

Bei einer massiven Überdosierung kann eine Hydratation und Alkalisierung des Urins notwendig sein, um eine Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner Metaboliten in den renalen Tubuli zu vermeiden. Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination.

Für die Anwendung in der Onkologie

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

Prävention

Bei einer Methotrexat-Dosierung ab

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

Therapie

Behandlung der Intoxikationserscheinungen einer niedrigdosierten Methotrexat-Therapie (Einzeldosis < 100 mg/m² KOF Methotrexat), die auf Tetrahydrofolsäuremangel zurückgeführt werden können: sofort 6-12 mg Calciumfolinat i.v. oder i.m. Danach mehrfach (mindestens 4-mal) die gleiche Dosis in 3-6-stündigen Abständen.

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

Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen Methotrexat-Gabe und Calciumfolinat-Anwendung nimmt die Wirksamkeit von Calciumfolinat ab. Zur Bestimmung der optimalen Dosis und Dauer der Calciumfolinat-Gabe ist die Beobachtung der Methotrexat-Serumspiegel erforderlich.

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

Akzidentelle intrathekale Überdosierung kann intensive systemische Gegenmaßnahmen erforderlich machen: hohe **systemische - nicht intrathekale!** - Calciumfolinat-Gaben, alkalische Diurese, schnelle Drainage der Zerebrospinalflüssigkeit und ventrikulolumbare Perfusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel - Antimetaboliten - Folsäureanaloge
ATC-Code: L01BA01

Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase. Dihydrofolat muss durch dieses Enzym zu Tetrahydrofolat reduziert werden, bevor dieses als Carrier für C1-Gruppen bei der Synthese von Purin-Nukleotiden und Thymidylaten verwendet werden kann. Daher bewirkt Methotrexat eine Akkumulation zellulärer Folate und hemmt die DNA-Synthese, die DNA-Reparatur und Zellnachbildung. Die Thymidylatsynthese wird durch extrazelluläre Konzentrationen an freiem Methotrexat ab 10⁻⁸ mol/l und die Purinsynthese ab 10⁻⁷ mol/l gehemmt.

Aktiv proliferierende Gewebe wie maligne Zellen, das Knochenmark, fetale Zellen, Mund- und Darm-Mukosa sowie die Zellen der Harnblase reagieren im Allgemeinen empfindlicher auf diese Wirkung von Methotrexat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bioverfügbarkeit

100 % bei intravenöser und intramuskulärer Gabe.

Verteilung

Nach intravenöser Applikation beträgt das anfängliche Verteilungsvolumen ca. 0,18 l/kg (18 % des Körpergewichtes) und unter Steady-State-Bedingungen ca. 0,4-0,8 l/kg (40-80 % des Körpergewichtes). Methotrexat konkurriert mit reduzierten Folaten um den aktiven Carrier-vermittelten Zellmembrantransport. Bei Serumkonzentrationen von über 100 µmol/l wird die passive Diffusion zum hauptsächlichsten Transportweg, durch den wirksame intrazelluläre Konzentrationen erzielt werden können. 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!). Die Methotrexat-Konzentration im Liquor beträgt während einer intravenösen Infusion im Steady State ca. 1/30 der Plasmakonzentration. Bei manifester Meningeosis leucaemica nimmt der Quotient aus Liquor- und Plasmakonzentration um ca. das 10-fache zu. Nach intrathekaler Injektion altersabhängiger Dosen werden im Liquor Spitzenkonzentrationen von 100 µmol/l erreicht.

Biotransformation

Methotrexat wird intrahepatisch zu 7-Hydroxy-Methotrexat und 2,4-Diamino-10-



MTX 5 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung
MTX 10 mg HEXAL® injekt, Injektionslösung

Methylpterinsäure sowie intrazellulär zu Methotrexat-Polyglutamaten metabolisiert.

Die terminale Halbwertszeit beträgt bei der Anwendung niedriger Methotrexat-Dosen ($\leq 30 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$) ca. 3-10 Stunden. In der Hochdosistherapie beträgt die terminale Halbwertszeit 8-15 Stunden.

Bei pädiatrischen Patienten, die Methotrexat zur Behandlung der ALL erhielten ($6,3\text{-}30 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$) fand sich eine terminale Halbwertszeit von 0,7-5,8 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 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Die biliäre Elimination ist beschränkt und beträgt maximal 10 % der verabreichten Dosis. Methotrexat unterliegt einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf, sodass maximal 10 % der verabreichten Dosis über die Fäzes ausgeschieden werden.

Nach intravenöser Injektion wird Methotrexat nach einer wenige Minuten dauernden Verteilungsphase während einer zweiten 12-24-stündigen Phase mit einer Plasmahalbwertszeit von 2-3 Stunden und während einer dritten Phase mit einer Plasmahalbwertszeit von 12-24 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

Reproduktionstoxikologie

Teratogene Wirkungen sind bei 4 Spezies (Ratte, Maus, Kaninchen, Katze) festgestellt worden. Bei Rhesusaffen traten keine dem Menschen vergleichbare Fehlbildungen auf.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

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

In Langzeituntersuchungen an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben sich keine

Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Methotrexat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Natriumhydroxid
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurden Inkompatibilitäten von Methotrexat und Cytarabin, Prednisolon-Natriumphosphat und eventuell Fluorouracil berichtet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort nach Herstellung der Infusionslösung verwendet werden. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich. Dies sollte im Allgemeinen nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C erfolgen, es sei denn, die Verdünnung der Lösung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C aufbewahren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

MTX 5 mg HEXAL injekt
 Packungen mit 1 und 10 Durchstechflaschen mit je 2 ml Injektionslösung

MTX 10 mg HEXAL injekt
 Packungen mit 1 und 10 Durchstechflaschen mit je 4 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Einmalentnahme. Nach Anbruch Reste verwerfen. Entsorgungsvorschriften für Zytostatika beachten!

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

MTX 5 mg HEXAL injekt
 12887.00.00

MTX 10 mg HEXAL injekt
 12887.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

14.08.1990/02.03.2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig