

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat:

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

Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2,5 mg
Methotrexat „Lederle“ Tabletten 10 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2,5 mg

1 Tablette enthält:

2,74 mg Methotrexat-Dinatrium entsprechend 2,5 mg Methotrexat

Methotrexat „Lederle“ Tabletten 10 mg

1 Tablette enthält:

10,96 mg Methotrexat-Dinatrium entsprechend 10 mg Methotrexat

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2,5 mg

1 Tablette enthält 62,86 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Methotrexat „Lederle“ Tabletten 10 mg

1 Tablette enthält 251,44 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2,5 mg

Runde, konvexe, gelbe und leicht gesprenkelte Tabletten mit Gravuren vorderseitig „2.5“ sowie rückseitig „M“ oberhalb und „1“ unterhalb einer Kerbe.

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

Methotrexat „Lederle“ Tabletten 10 mg

Runde, konvexe, gelbe und leicht gesprenkelte Tabletten mit vorderseitiger Gravur „10“ und rückseitiger Kerbe.

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Methotrexat in niedriger Dosierung (Einzeldosis < 100 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:

- Maligne Trophoblasttumoren
- Akute lymphatische Leukämien (ALL) im Kindes- und Erwachsenenalter im Rahmen komplexer Therapieprotokolle in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur remissionserhaltenden Therapie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Maligne Trophoblasttumoren

15 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Tag 1 bis 5, Wiederholung nach 3 Wochen.

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“).

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosierung sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden.

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, länger anhaltenden Serumkonzentrationen zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können. In der folgenden Tabelle sind empfohlene Anfangsdosen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgeführt; aufgrund ausgeprägter interindividueller pharmakokinetischer Variabilität kann eine weitere Dosisanpassung nötig sein.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	% der angegebenen Standarddosis
> 80	100
~ 60–80	~ 63–75
< 60	Anwendung einer Alternativtherapie

Ältere Patienten

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 angewendet werden. Für Patienten höheren Alters (ab 55 Jahren) werden teilweise modifizierte Therapieprotokolle z. B. zur Behandlung der ALL angewendet.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut mit reichlich Wasser vorzugsweise am Abend und möglichst nicht zu den Mahlzeiten einzunehmen.

Es stehen auch Methotrexat-Darreichungsformen für subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Anwendung zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen

Methotrexat „Lederle“ darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schweren und/ oder bestehenden aktiven Infektionen
- Stomatitiden, Ulzera des Magen-Darm-Trakts
- ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- ausgeprägten Leberfunktionseinschränkungen
- Funktionsstörungen des hämatopoetischen Systems (z. B. nach vorangegangener Radio- oder Chemotherapie)
- Immundefizienz
- erhöhtem Alkoholkonsum
- Stillzeit (siehe auch Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Tumorthherapie erfahrenen Arzt mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung mit Methotrexat durchgeführt werden.

Toxizität

Während einer Behandlung mit Methotrexat müssen die Patienten wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (die tödlich sein können) engmaschig beobachtet werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können.

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

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.

Methotrexat wird nur langsam aus **pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen** (sog. „third space“), wie Aszites oder Pleuraergüsse, ausgeschieden, was zu einer verlängerten Plasmaeliminationshalbwertszeit und unerwarteter

Methotrexat „Lederle“ Tabletten



Toxizität führt. Diese Flüssigkeitsansammlungen sind vor einer Methotrexat-Therapie möglichst durch Punktion zu entfernen.

Gastrointestinale Erkrankungen

Beim Auftreten von **ulzerativer Stomatitis** oder **Diarrhöen, Hämatemesis, Schwarzfärbung des Stuhls** oder **Blut im Stuhl** ist die Therapie zu unterbrechen, da ansonsten eine hämorrhagische Enteritis und durch Darmperforation bedingte Todesfälle auftreten können.

Blut- und Lymphsystem

Methotrexat kann die **Hämatopoese** unterdrücken und dadurch Anämie, aplastische Anämie, Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie und/ oder Thrombozytopenie hervorrufen. Erste Anzeichen für diese lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, Ulzerationen der Mundschleimhaut, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Bei der Behandlung neoplastischer Erkrankungen sollte die Methotrexat-Therapie nur fortgesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko einer schweren Myelosuppression überwiegt.

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

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

Bei länger dauernder Therapie mit Methotrexat sind ggf. Knochenmarkbiopsien durchzuführen.

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

Leberfunktion

Wegen seiner potenziell **hepatotoxischen Wirkung** wird empfohlen, während der Methotrexat-Therapie keine zusätzlichen hepatotoxischen oder potenziell hepatotoxischen Arzneimittel einzunehmen und auf Alkohol zu verzichten bzw. den Alkoholkonsum deutlich einzuschränken.

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.

Methotrexat verursachte die **Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion** oder **Verschlechterung von Hepatitis-C-Infektionen**, die in einigen Fällen zum Tod führten. Einige Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung traten nach dem Absetzen von Methotrexat auf. Um eine vorbestehende

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

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

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

Nierenfunktion

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

Unter einer Therapie mit Methotrexat kann sich eine Verschlechterung der Nierenleistung mit einem Anstieg bestimmter Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum) entwickeln und ein **akutes Nierenversagen** mit Oligurie/ Anurie zur Folge haben. Dies ist wahrscheinlich durch Präzipitation von Methotrexat und seiner Metaboliten in den renalen Tubuli bedingt.

Zustände, die zur **Dehydratation** führen, wie Erbrechen, Diarrhö, Stomatitis, können die Toxizität von Methotrexat aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel steigern. In diesen Fällen sollte eine unterstützende Therapie eingeleitet und eine Unterbrechung der Anwendung von Methotrexat bis zum Sistieren der Symptome erwogen werden.

Nervensystem

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

Lungenfunktion

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

Pulmonale Komplikationen, Pleuraerguss, Alveolitis oder Pneumonitis mit Symptomen wie trockener Reizhusten, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Husten, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Hypoxämie und Infiltraten im Thorax-Röntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung mit möglichem tödlichen Ausgang sein. Lungenbiopsien erbrachten unterschiedliche Befunde (z. B. interstitielles Ödem, mononukleäre Infiltrate oder nicht verkäsende Granulome). Bei Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzusetzen und eine sorgfältige Untersuchung, u. a. zum Ausschluss von Infektionen und

Tumoren erforderlich. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie akut auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und wurden schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/Woche berichtet.

Außerdem wurde von pulmonaler alveolärer Blutung bei der Anwendung von Methotrexat bei rheumatologischen und ähnlichen Indikationen berichtet. Dieses Ereignis kann auch mit Vaskulitis und anderen Komorbiditäten in Verbindung stehen. Es sollte eine sofortige Untersuchung in Betracht gezogen werden, wenn Verdacht auf eine pulmonale alveoläre Blutung besteht, um die Diagnose zu bestätigen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

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

Immunsystem

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

Methotrexat kann aufgrund seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem **Impf- und Testergebnisse** (immunologische Testverfahren zur Erfassung der Immunreaktivität) verfälschen. Während einer Methotrexat-Therapie durchgeführte Impfungen können wirkungslos sein. Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos sollten während einer Therapie mit Methotrexat keine **Impfungen mit Lebendvakzinen** durchgeführt werden.

Neubildungen

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

Gelegentlich wurde bei der Anwendung von niedrig dosiertem Methotrexat über das **Auftreten von malignen Lymphomen** berichtet, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben. Beim Auftreten von Lymphomen sollte daher 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.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Folsäure-Supplementierung

Folatmangelzustände können die Methotrexat-Toxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Fol- oder Folsäure kann die Toxizität von Methotrexat (gastrointestinale Symptome, Stomatitis, Alopezie und Anstieg der Leberenzyme) verringern.

Vor der Einnahme von Folsäurepräparaten empfiehlt sich eine Kontrolle der Vitamin-B₁₂-Spiegel, da durch die Folatgabe insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahre ein Vitamin-B₁₂-Mangelzustand maskiert werden kann.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Vor Therapiebeginn sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild, Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP), Bilirubin, Serumalbumin, Nierenretentionsparameter (ggf. mit Kreatinin-Clearance), Hepatitis-Serologie (A, B, C), ggf. Tuberkulose-Ausschluss sowie Thorax-Röntgen. Lungenfunktionstests können bei Vermutung einer Lungenerkrankung (z. B. interstitielle Pneumonie), insbesondere bei Vorliegen entsprechender Referenzwerte aus der Eingangsuntersuchung, von Nutzen sein.

Regelmäßige **Kontrollen des Methotrexat-Serumspiegels** sind in Abhängigkeit von der Dosierung bzw. dem angewendeten Therapieprotokoll erforderlich, insbesondere während und nach einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung (siehe auch Abschnitt 4.9). Durch Anpassung der Methotrexat-Dosis und Implementierung geeigneter Rescue-Maßnahmen kann die Toxizität und mögliche Mortalität einer Methotrexat-Behandlung erheblich verringert werden.

Patienten, die an pleuralen Ergüssen, Aszites, Verschluss im Gastrointestinaltrakt, vorangegangener Cisplatin-Therapie, Dehydrierung, erniedrigtem Harn-pH oder beeinträchtigter Nierenfunktion leiden, sind besonders gefährdet, erhöhte oder nur verzögert sinkende Methotrexat-Spiegel zu entwickeln, und müssen besonders streng überwacht werden. Einige Patienten können auch ohne die genannten erkennbaren Gründe eine verzögerte Methotrexat-Ausscheidung haben. Es ist wichtig, diese Patienten innerhalb von 48 Stunden nach der Therapie zu identifizieren, da sonst die Methotrexat-Toxizität irreversibel sein kann.

Während der Therapie mit Methotrexat muss eine **ständige Kontrolle des Blutbildes**, einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl (täglich bis einmal wöchentlich) erfolgen.

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

Der Tiefstwert der zirkulierenden Leukozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten tritt im Allgemeinen 5–13 Tage nach i. v. Anwendung von Methotrexat auf (mit Wiederanstieg nach 14–28 Tagen). Leukozyten und neutrophile Granulozyten zeigen gelegentlich zwei Absenkungen, wobei die erste nach 4–7 Tagen und die zweite nach 12–21 Tagen auftritt, gefolgt von einem Wiederanstieg.

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

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

Die **Kontrolle von Kreatinin, Harnstoff und Elektrolyten** wird an Tag 2 und 3 empfohlen, um eine drohende Ausscheidungsstörung von Methotrexat frühzeitig zu erkennen.

Liegen Hinweise auf eine **Einschränkung der Nierenfunktion** vor (z. B. ausgeprägte Nebenwirkungen einer vorausgegangenen Methotrexat-Therapie oder Harnabflussstörung), ist die Kreatinin-Clearance zu bestimmen. Bei Erhöhung des Kreatinin-Werts sollte die Dosis reduziert werden, bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen. Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. in höherem Alter) sollte die Überwachung engmaschig erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.

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 jugendlichem 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 Nieren-

funktion, zusätzliche oder erhöhte Dosis gleichzeitig verabreichter Medikamente wie z. B. nichtsteroidale Antirheumatika).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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.

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. Siehe auch Abschnitt 4.2 unter „Ältere Patienten“.

Fortpflanzung

Methotrexat beeinflusst die Spermatogenese und Oogenese während der Anwendungszeit, was zur Beeinträchtigung der Fertilität führen kann. Diese Effekte scheinen nach Absetzen der Therapie reversibel zu sein. Männliche und weibliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter sollten auf mögliche Auswirkung auf die Fortpflanzungsfähigkeit vor Behandlungsbeginn hingewiesen werden.

Da Methotrexat erbgutschädigend wirken kann, sollten Männer während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zeugen und sich bereits vor Therapiebeginn bezüglich der Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten lassen. Frauen mit Kinderwunsch sollten bereits vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle konsultieren.

Kontrazeption

Da Methotrexat beim Menschen Embryotoxizität, Aborte und fetale Defekte induziert, sollte eine Schwangerschaft vor einer Behandlung mit Methotrexat ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Methotrexat und noch mindestens 6 Monate danach sollte von Frauen und Männern ein wirksamer Empfängnischutz praktiziert werden.

Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Methotrexat „Lederle“ Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anästhetika auf Stickoxidbasis potenzieren die Wirkung von Methotrexat auf den Folsäuremetabolismus und verursachen erhöhte Toxizität wie schwere, nicht voraussehbare Myelosuppression und Stomatitis. Dies kann durch Anwendung 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.

Methotrexat „Lederle“ Tabletten



Bei gleichzeitiger Anwendung von **Erythrozytenkonzentraten** und Methotrexat ist eine besondere Überwachung des Patienten erforderlich, da eine verstärkte Toxizität aufgrund verlängert anhaltender hoher Serumkonzentrationen von Methotrexat auftreten kann.

Die gleichzeitige Anwendung von **Arzneimitteln, die einen Folatmangel verursachen** (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann zu erhöhter Methotrexat-Toxizität führen. Besondere Vorsicht ist daher auch bei bereits bestehendem Folsäuremangel geboten. Andererseits kann die gleichzeitige Anwendung von **Folinsäurehaltigen Arzneimitteln sowie Vitaminzubereitungen, die Folsäure oder ihre Derivate enthalten**, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Die **Hepatotoxizität** von Methotrexat kann bei regelmäßigem Alkoholkonsum oder der Anwendung anderer hepatotoxischer Arzneimittel, z. B. **Azathioprin, Leflunomid, Retinoide, Sulfasalazin**, erhöht sein. Patienten, die zusätzlich hepatotoxische Arzneimittel einnehmen, sollten engmaschig überwacht werden. Alkoholkonsum sollte während der Behandlung mit Methotrexat vermieden werden.

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

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

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

Im Tierversuch führten **nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) einschließlich Salicylsäure** zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel. Daher sollten diese Arzneimittel und niedrig dosiertes Methotrexat nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Todesfällen, darunter unerwartet starke Knochenmarksuppression, aplastische Anämie und gastrointestinale Toxizität sind bei gleichzeitiger Anwendung von NSAIDs und insbesondere hoch dosiertem Methotrexat berichtet worden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie z. B. einer – auch grenzwertig – eingeschränkten Nierenfunktion, wird von der gleichzeitigen Anwendung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika abgeraten.

Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und **Basistherapeutika** (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Cyclosporin) ist nicht untersucht worden und eine Verstärkung der toxischen Wirkungen von Methotrexat ist nicht auszuschließen.

Obwohl die Kombination von Methotrexat und **Sulfasalazin** wegen der Hemmung der Folsäuresynthese durch Sulfasalazin eine Wirkungsverstärkung von Methotrexat

und damit vermehrt Nebenwirkungen verursachen kann, wurden solche in mehreren Untersuchungen an Patienten nur in seltenen Einzelfällen beobachtet.

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

Penicilline und Sulfonamide können die renale Clearance von Methotrexat im Einzelfall reduzieren, sodass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten können.

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

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 s. o.).

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

Methotrexat kann die **Theophyllin-Clearance** reduzieren. Daher sollten bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat die Theophyllin-Spiegel überwacht werden.

Durch **Verdrängung von Methotrexat aus der Plasmaeiweißbindung** können folgende Arzneimittel die biologische Verfügbarkeit von Methotrexat steigern (indirekte Dosiserhöhung) und dessen Toxizität erhöhen: Amidopyrinderivate, para-Aminobenzoesäure, Barbiturate, Doxorubicin, orale Kontrazeptiva, Phenylbutazon, Phenytoin, Probenecid, Salizylate, Sulfonamide, Tetracykline, Tranquilizer, Sulfonharnstoffe, Penicilline, Pristinamycin und Chloramphenicol. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

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

Bei einer **(Vor-)Behandlung mit Arzneimitteln, die mögliche Nebenwirkungen auf das Knochenmark aufweisen** (z. B. Amidopyrin-Derivate, Chloramphenicol, Phenytoin, Pyrimethamin, Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Zytostatika), ist

die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Hämatopoese durch die Therapie mit Methotrexat zu beachten.

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

Während einer Therapie mit Methotrexat sollen keine **Impfungen mit Lebendimpfstoffen** durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Methotrexat in nicht onkologischen Indikationen ist während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert, da Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für fetalen Tod, Embryotoxizität, Fehlgeburt und teratogene Effekte (kraniofaziale, kardiovaskuläre und Extremitäten-Fehlbildungen) beim Menschen vorliegen. Aus diesem Grund sollte Methotrexat auch in der Tumorthherapie während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss deshalb eine bestehende Schwangerschaft vor Beginn der Therapie mit geeigneten Maßnahmen, z. B. einem Schwangerschaftstest, sicher ausgeschlossen werden. Paare sollten über die schwerwiegenden Risiken für den Fötus im Falle einer Schwangerschaft während der Behandlung umfassend aufgeklärt werden.

Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden und geschlechtsreife Patienten (Frauen und Männer) müssen während der Behandlung mit Methotrexat und für mindestens 6 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Nur Frauen, die eine onkologische Chemotherapie erhalten, sollte empfohlen werden, erst 1 bis 2 Jahren nach Behandlungsende eine Schwangerschaft zu planen. Sollte es in diesem Zeitraum dennoch zu einer Schwangerschaft kommen oder ist die Behandlung einer schwangeren Patientin unbedingt erforderlich, sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädlichen Wirkungen auf das Kind erfolgen. Weiterführende Ultraschalluntersuchungen zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten sollten durchgeführt werden.

Da Methotrexat erbgutschädigend wirken kann, wird Paaren mit Kinderwunsch empfohlen, bereits vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle aufzusuchen und sich über die Risiken von Wirkungen auf die Reproduktion aufklären zu lassen.

Stillzeit

Da Methotrexat in die Muttermilch übergeht und toxische Wirkungen bei gestillten Kindern verursachen kann, ist die Therapie während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte eine Anwendung während der Stillzeit notwendig werden, muss vor Behandlungsbeginn abgestellt werden.

Fertilität

Methotrexat beeinflusst die Spermatogenese und Oogenese während der Anwendungszeit, was zur Beeinträchtigung der Fertilität führen kann. Diese Effekte scheinen nach Absetzen der Therapie reversibel zu sein. Da Methotrexat genotoxische Wirkungen haben kann, wird allen Frauen, die eine Schwangerschaft anstreben, angeraten, eine genetische Beratungsstelle bereits vor Therapiebeginn zu konsultieren. Männer sollten sich bezüglich der Möglichkeit der Spermakonservierung beraten lassen, bevor sie mit der Therapie beginnen.

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, können im Einzelfall die Verkehrstüchtigkeit und/ oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Inzidenz und Schweregrad von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von der Dosierung und der Dauer der Methotrexat-Behandlung. Da es jedoch auch bei 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 u. g. schwerwiegenden Nebenwirkungen können jedoch in sehr seltenen Fällen einen plötzlichen Tod zur Folge haben.

Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollten je nach deren Schweregrad und Intensität die Dosis reduziert oder die Therapie unterbrochen und geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.9). Bei Wiederaufnahme einer Methotrexat-Therapie sollte diese mit Vorsicht unter eingehender Begutachtung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöhter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten von Toxizität weitergeführt werden.

Myelosuppression und Mukositis stellen im Allgemeinen die dosisbegrenzenden toxischen Wirkungen dar. Ihre Schwere ist abhängig von der Dosierung, der Art und der Dauer der Anwendung von Methotrexat. Mukositis tritt ca. 3–7 Tage nach Methotrexat-Anwendung auf, Leuko- und Thrombopenie 5–13 Tage nach Methotrexat-Anwendung.

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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Thrombozytopenie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Schwindel, Husten, Appetitlosigkeit, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen und Ulzerationen der Mund- und Rachenschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten

24–48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat), Anstieg der Leberenzyme und des Bilirubins, Alopezie, erniedrigte Kreatinin-Clearance, Erschöpfung und Unwohlsein.

Ulzerationen der Mundschleimhaut sind gewöhnlich die ersten klinischen Anzeichen von Toxizität.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
 Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
 Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
 Selten: $\geq 1/10.000$ 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
 Selten: Sepsis (einschließlich tödlich verlaufende)
 Sehr selten: Herpes-simplex-Hepatitis, Kryptokokkose, Histoplasmose, Zytomegalievirus-Infektionen (einschließlich Pneumonie), disseminierter Herpes simplex, Nokardiose, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie*
 Nicht bekannt: Pneumonie, Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion

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

Gelegentlich: maligne Lymphome*

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

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

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, Immunsuppression
 Sehr selten: Hypogammaglobulinämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Diabetes mellitus

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen
 Selten: Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

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

Augenerkrankungen

Häufig: Konjunktivitis
 Selten: Sehstörungen, z. T. schwerwiegend, Retina-Venenthrombose
 Sehr selten: periorbitale Ödeme, Bлеpharitis, Epiphora, Photophobie, vorübergehende Erblindung, Sehverlust

Herzerkrankungen

Sehr selten: Perikarditis, Perikardtamponade, Perikarderguss

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis, allergische Vaskulitis
 Selten: Hypotonie, thromboembolische Ereignisse (einschließlich arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Sehr häufig: Husten
 Häufig: Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Alveolitis/ Pneumonitis und hierdurch bedingte Todesfälle (unabhängig von Dosis und Dauer der Behandlung mit Methotrexat)
 Gelegentlich: Lungenfibrose, Pleuraerguss
 Selten: Pharyngitis, Atemstillstand, Lungenembolie
 Sehr selten: chronische interstitielle Lungenerkrankung, Asthma bronchiale-ähnliche Reaktionen mit Husten, Dyspnoe, pathologischer Befund im Lungenfunktionstest
 Nicht bekannt: Brustschmerzen, Hypoxie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Sehr häufig: Appetitlosigkeit, Diarrhö (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat), Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen und Ulzerationen der Mund- und Rachenschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat)

Methotrexat „Lederle“ Tabletten



Gelegentlich: gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen, Pankreatitis
 Selten: Enteritis, Gingivitis, Meläna
 Sehr selten: Hämatemesis
 Nicht bekannt: nichtinfektiöse Peritonitis, Darmperforation, Glossitis

Leber- und Gallenerkrankungen*

Sehr häufig: Anstieg der Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalische Phosphatase) und des Bilirubins
 Gelegentlich: Hepatotoxizität, hepatische Steatose, chronische Leberfibrose und Leberzirrhose, Abfall des Serumalbumins
 Selten: akute Hepatitis
 Sehr selten: akute Lebernekrose, akuter Leberzerfall, Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Sehr häufig: Alopezie
 Häufig: Exantheme, Erytheme, Juckreiz, Photosensibilität, Hautulzerationen
 Gelegentlich: Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)*; als schwere toxische Erscheinungen: herpetiforme Hauteruptionen; Urtikaria, verstärkte Pigmentierung der Haut, Nodulosis, Wundheilungsstörungen
 Selten: Akne, Petechien, Ekchymosen, Erythema multiforme, erythematöse Hautausschläge, verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse
 Sehr selten: Furunkulose, Teleangiektasie, akute Paronychie
 Nicht bekannt: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [DRESS]), Dermatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose
 Selten: Belastungsfraktur
 Nicht bekannt: Osteonekrose

Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Sehr häufig: erniedrigte Kreatinin-Clearance
 Gelegentlich: Nephropathie, Nierenversagen, Zystitis mit Ulzerationen (evtl. mit Hämaturie), Blasenentleerungsstörungen, Dysurie, Oligurie, Anurie
 Selten: Hyperurikämie, erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum, Azotämie
 Sehr selten: Hämaturie, Proteinurie

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Gelegentlich: fetale Missbildungen
 Selten: Abort
 Sehr selten: fetaler Tod

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: vaginale Ulzerationen und Entzündungen
 Selten: vorübergehende Oligospermie, vorübergehende Menstruationsstörungen
 Sehr selten: gestörte Oogenese/ Spermato-genese*, Unfruchtbarkeit*, Zyklusstörungen, Libido-verlust, Impotenz, Scheidenausfluss, Gynäkomastie
 Nicht bekannt: urogenitale Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Erschöpfung, Unwohlsein
 Gelegentlich: Pyrexie
 Nicht bekannt: Schüttelfrost
 * Informationen zu schweren Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 Erfahrung seit Markteinführung zeigte, dass eine Methotrexat-Überdosierung im Allgemeinen nach oraler, aber auch nach intravenöser oder intramuskulärer Anwendung auftrat. In den Berichten zur oralen Überdosierung wurde versehentlich die Wochendosis täglich eingenommen (als Gesamtdosis oder in mehrere Einzelgaben unterteilt).

Die einer oralen 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 auch Berichte über Todesfälle infolge einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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 viermal) die gleiche Dosis in 3–6-stündigen Abständen.

Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen Methotrexat- und Calciumfolinat-Anwendung nimmt die Wirksamkeit von Cal-

ciumfolinat ab. Zur Bestimmung der optimalen Dosis und Dauer der Calciumfolinat-Anwendung ist die Beobachtung der Methotrexat-Serumspiegel erforderlich.

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. 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. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine Hämodialyse mit einem High-flux-Dialysator erreicht. Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel – Antimetaboliten – Folsäureanaloga – Methotrexat
 ATC-Code: L01BA01

Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es wird z. T. über ein aktives Transportsystem für reduzierte Folsäure in die Zelle aufgenommen und dort fest gebunden. Methotrexat hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert somit die DNS- und RNS-Synthese. 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. Die Affinität der Dihydrofolat-Reduktase zu Methotrexat ist erheblich größer als die Affinität zu Folsäure oder Dihydrofolsäure, sodass auch große Mengen an gleichzeitig zu Methotrexat gegebener Folsäure nicht die Effekte von Methotrexat umkehren. Außerdem scheint Methotrexat einen Anstieg an intrazellulärem Deoxyadenosintriphosphat zu verursachen, welches vermutlich die Ribonukleotidreduktion und die Polynukleotidylgase, ein Enzym, das an der DNA-Synthese und -Reparatur beteiligt ist, hemmt.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Methotrexat aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei niedrig dosierter Anwendung (Dosierung zwischen $7,5 \text{ mg/m}^2$ und 80 mg/m^2 Kör-

peroberfläche) beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit ca. 70 %, jedoch sind inter- und intraindividuell erhebliche Schwankungen möglich (25–100 %). Maximale Serumkonzentrationen werden nach 1–2 Stunden erreicht.

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung 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 hauptsächlichlichen 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 sog. „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 und liegt damit unterhalb der therapeutischen Schwelle. Bei manifester Meningeosis leucaemica nimmt der Quotient aus Liquor- und Plasmakonzentration um ca. das 10-Fache zu. Nach intrathekaler Anwendung altersabhängiger Dosen werden im Liquor Spitzenkonzentrationen von 100 µmol/l erreicht.

Geringe Mengen an Methotrexat wurden im Speichel und in der Muttermilch gefunden, zudem passiert es die Plazentaschranke.

Biotransformation

Bei niedriger Dosierung scheint Methotrexat keinem bedeutenden Metabolismus zu unterliegen. Nach hohen Dosen wird Methotrexat intrahepatisch zu 7-Hydroxy-Methotrexat und 2,4-Diamino-10-Methylpterinsäure sowie intrazellulär zu Methotrexat-Polyglutamaten, welche durch Hydrolase-Enzymen zu Methotrexat zurückgebildet werden können, metabolisiert. Die Polyglutamat-Metaboliten sind Inhibitoren der Dihydrofolatreduktase und der Thymidylat-synthetase. Kleine Mengen an Methotrexat-Polyglutamaten können für eine längere Zeit im Gewebe verbleiben. Die Retention und verlängerte Wirkung dieser aktiven Metaboliten variieren zwischen verschiedenen Zellen, Geweben und Tumoren.

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 Anwendung 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 Faeces ausgeschieden werden.

Nach intravenöser Anwendung 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. Die Gesamt-Methotrexat-Clearance beträgt durchschnittlich 12 l/h, variiert jedoch stark und ist bei höheren Dosen im Allgemeinen erniedrigt. Verzögerte Elimination ist einer der Hauptgründe für die Toxizität von Methotrexat. Einschränkungen der Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion sind derzeit nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

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

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

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

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

Reproduktionstoxikologie

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC-Aluminium) mit 10 Tabletten

Packungsgrößen:

Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2,5 mg
10 Tabletten

20 Tabletten

30 Tabletten N 3

50 Tabletten

100 Tabletten

Klinikpackungen mit 5 × 100 Tabletten

Klinikpackungen mit 10 × 100 Tabletten

Klinikpackungen mit 50 × 100 Tabletten

Methotrexat „Lederle“ Tabletten 10 mg
10 Tabletten

20 Tabletten

30 Tabletten N 3

50 Tabletten

Klinikpackungen mit 5 × 50 Tabletten

Klinikpackungen mit 10 × 50 Tabletten

Klinikpackungen mit 50 × 50 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhaben Sie Methotrexat nicht, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden wollen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für Zytostatika zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2,5 mg:
1974.00.01

Methotrexat „Lederle“ Tabletten 10 mg:
1974.01.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
04. Januar 1985
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 24. November 2008

10. STAND DER INFORMATION

März 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig