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

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat “Lederle” Tabletten (Methotrexat)
Methotrexat zur Therapie von **onkologischen Erkrankungen** muss **sorgfältig und abhängig von der Körperoberfläche dosiert** werden.
Eine fehlerhafte Dosierung von Methotrexat “Lederle“ Tabletten (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und sogar zum Tod führen.
Das medizinische Personal und die Patienten sind entsprechend zu unterweisen.
Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam durch.

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/m^2 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 bis 40 mg/m² KOF Methotrexat.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Methotrexat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Dosis sollte wie folgt angepasst werden:

Tabelle 1: Dosisanpassung für Methotrexatdosen < 100 mg/m^2 bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (niedrig dosiertes Methotrexat)

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

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
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance geringer als 30 ml/min) für niedrig dosierte Methotrexat Therapie (< 100 mg/m^2) (siehe Abschnitt 4.2)
- ausgeprägten Leberfunktionseinschränkungen
- Funktionsstörungen des hämatopoetischen Systems (z. B. nach vorangegangener Radio- oder Chemotherapie)
- Immundefizienz
- erhöhtem Alkoholkonsum
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Tumortherapie 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 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

Da Methotrexat hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, werden bei einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöhte, länger anhaltende Serumkonzentrationen erwartet, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. ältere Patienten) 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). Wenn Risikofaktoren wie z. B. Nierenfunktionsstörungen einschließlich leichter Nierenbeeinträchtigungen vorliegen, ist die gemeinsame Verabreichung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika nicht empfohlen.

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.

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

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 tödlichem 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.

Hauttoxizität: Über epidermale Nekrosen, meist zusammen mit Leukopenie, Thrombozytopenie und Schleimhautläsionen, wurde unter Behandlung mit Methotrexat berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Hautreaktion kann klinisch dem Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder der toxischen epidermalen Nekrose (TEN) ähneln. Die Patienten sollten über die Zeichen und Symptome der schweren kutanen Nebenwirkungen informiert werden und sofort ihren Arzt konsultieren, wenn sie darauf hindeutende Zeichen oder Symptome beobachten. Wenn Zeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, ist Methotrexat sofort abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Als Maßnahme bei epidermaler Nekrose wurde eine Behandlung mit Folinsäure beschrieben. Die Behandlung mit Methotrexat darf erst wieder aufgenommen werden, nachdem SJS und TEN ausgeschlossen worden sind.

Photosensitivität: Bei einigen Personen, die Methotrexat einnehmen, wurde eine Photosensitivität beobachtet, die sich durch eine übertriebene Sonnenbrandreaktion manifestiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder UV-Strahlen sollte vermieden werden, sofern sie nicht medizinisch indiziert ist. Patienten sollten einen geeigneten Sonnenschutz verwenden, um sich vor intensivem Sonnenlicht zu schützen.

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 Folinsäure 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-B_{12}-Spiegel, da durch die Folatgabe insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahre ein Vitamin-B_{12}-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 bis 1.500/µl, Thrombozyten 50.000 bis 100.000/µl).
Der Tiefstwert der zirkulierenden Leukozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten tritt im Allgemeinen 5 bis 13 Tage nach i.v. Anwendung von Methotrexat auf (mit Wiederanstieg nach 14 bis 28 Tagen). Leukozyten und neutrophile Granulozyten zeigen gelegentlich zwei Absenkungen, wobei die erste nach 4 bis 7 Tagen und die zweite nach 12 bis 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- bis 3-fache der Norm werden bei 13 bis 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.

Die Nierenfunktion sollte durch Nierenfunktionstests und Urinanalysen überwacht werden. 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 Serum-Kreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serum-Kreatinin-Werten über 2 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3). Wenn die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung besteht oder 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 Nierenfunktion, 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".

Fertilität

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

Teratogenität – Risiko für die Fortpflanzung
Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Abort und fetalen Fehlbildungen. Daher sind die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Fehlgeburten und angeborene Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6).

Siehe Abschnitt 4.6 zu Ratschlägen bezüglich Empfängnisverhütung für Männer.

Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

Methotrexat "Lederle" Tabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei". Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Methotrexat „Lederle" Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Verabreichung von **Metamizol** und Methotrexat kann die hämatotoxische Wirkung von Methotrexat insbesondere bei älteren Patienten verstärken. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung zu vermeiden.

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 Vor-

liegen 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, Ciclosporin) 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 Tetrazykline, 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 Dihydrofolsäurereduktase 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, Tetrazykline, Tranquilizer, Sulfonylharnstoffe, 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 Folatspiegeln beschrieben worden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Empfängnisverhütung bei Frauen

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

Empfängnisverhütung bei Männern

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

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

Schwangerschaft

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

- Spontane Aborte wurden bei 42,5 % der Schwangeren unter Methotrexat Therapie in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) beobachtet. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, betrug die Rate gemeldeter Aborte 22,5 %.
- Schwerwiegende Geburtsfehler traten bei 6,6 % der Lebendgeburten von Frauen auf, die während der Schwangerschaft Methotrexat in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) erhalten hatten. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, waren etwa 4 % der Lebendgeburten betroffen.

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

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

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

Stillzeit

Da Methotrexat in die Muttermilch übergeht 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 abgestillt werden.

Fertilität

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

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

Da bei der Anwendung von Methotrexat zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, 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 bis 7 Tage nach Methotrexat-Anwendung auf, Leuko- und Thrombopenie 5 bis 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 bis 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:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
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
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

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
Gelegentlich:	Hemiparese, Verwirrtheit
Selten:	Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie
Sehr selten:	Muskelschwäche und Schmerzen in den Extremitäten, Parästhesie/ Hypoästhesie, 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, Blepharitis, 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 bis 48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat), Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen und Ulzerationen der Mund- und Rachenschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat)
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, Hautulzerationen
Gelegentlich:	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)*; als schwere toxische Erscheinungen: herpetiforme Hauteruptionen; Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, 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, Exfoliation der Haut/ exfoliative Dermatitis, epidermale Nekrosen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich:	Arthralgie, Myalgie, Osteoporose
Selten:	Belastungsfraktur

Nicht bekannt:	Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen)

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/ Spermatogenese*, Unfruchtbarkeit*, Zyklusstörungen, Libidoverlust, Impotenz, Scheidenausfluss, Gynäkomastie
Nicht bekannt:	urogenitale Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:	Erschöpfung, Unwohlsein
Gelegentlich:	Pyrexie
Nicht bekannt:	Schüttelfrost, Ödem

* 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. Es wurde über Fälle von Überdosierung, zum Teil mit tödlichem Ausgang, berichtet. In diesen 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 bis 12 mg Calciumfolinat i.v. oder i.m. injiziert werden, anschließend mehrfach (mindestens viermal) die gleiche Dosis in 3- bis 6-stündigen Abständen.

Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen Methotrexat- und Calciumfolinat-Anwendung nimmt die Wirksamkeit von Calciumfolinat 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 Hämoperfusion 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 Polynukleotidligase, 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, Spermatogonien 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 (Dosierungen zwischen 7,5 mg/m² und 80 mg/m² Körperoberfläche) beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit ca. 70 %, jedoch sind inter- und intraindividuell erhebliche Schwankungen möglich (25 bis 100 %). Maximale Serumkonzentrationen werden nach 1 bis 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 bis 0,8 l/kg (40 bis 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 hauptsächlichen 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-Methylpteroinsäure sowie intrazellulär zu Methotrexat-Polyglutamaten, welche durch Hydrolase-Enzymen zu Methotrexat zurückgebildet werden können, metabolisiert. Die Polyglutamat-Metaboliten sind Inhibitoren der Dihydrofolatreduktase und der Thymidylatsynthetase. 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 (≤ 30 mg/m^2 KOF) ca. 3 bis 10 Stunden. In der Hochdosistherapie beträgt die terminale Halbwertszeit 8 bis 15 Stunden.

Bei pädiatrischen Patienten, die Methotrexat zur Behandlung der ALL erhielten (6,3 bis 30 mg/m^2 KOF), fand sich eine terminale Halbwertszeit von 0,7 bis 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 bis 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- bis 24-stündigen Phase mit einer Plasmahalbwertszeit von 2 bis 3 Stunden und während einer dritten Phase mit einer Plasma-

halbwertszeit von 12 bis 24 Stunden eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Es wurde eine gute Korrelation zwischen der Methotrexat-Clearance und der endogenen Kreatinin-Clearance festgestellt. 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 [N3]
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 [N3]
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 GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

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

August 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig