# Methotrexat-GRY® Injektionslösung

**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 DES ARZNEIMITTELS

***Methotrexat-GRY® 5 mg/2 ml Injektionslösung***
***Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml Injektionslösung***

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Methotrexat-GRY® 5 mg/2 ml*
Jede Durchstechflasche mit 2 ml Injektionslösung enthält 5,48 mg Methotrexat-Dinatrium entsprechend 5 mg Methotrexat.

*Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml*
Jede Durchstechflasche mit 2 ml Injektionslösung enthält 54,84 mg Methotrexat-Dinatrium entsprechend 50 mg Methotrexat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, gelbe, wässrige Lösung, frei von Schwebstoffen

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Maligne Trophoblasttumore

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

Mammakarzinome

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

Karzinome im Kopf- und Halsbereich

- zur palliativen Monotherapie im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven.

Non-Hodgkin-Lymphome

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

- **im Kindesalter:**
  in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln.

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

***Methotrexat in hoher Dosierung (Einzeldosis > 1.000 mg/m$^2$ KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:***

Osteosarkome

- in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten und neoadjuvanten Therapie.

Non-Hodgkin-Lymphome

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

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

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

- im Kindes- und Erwachsenenalter jeweils in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln.
- Methotrexat in hoher Dosierung hat sich im Rahmen unterschiedlicher Therapieprotokolle insbesondere zur systemischen Vorbeugung und Behandlung der Meningeosis leucaemica als wirksam erwiesen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von *Methotrexat-GRY*® (Methotrexat)

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

Eine fehlerhafte Dosierung von *Methotrexat-GRY*® 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.

Allgemeine Hinweise

Methotrexat soll nur von Ärzten mit ausreichender Erfahrung in der chemotherapeutischen Tumorbehandlung angewendet werden.
Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Behandlungsprotokolls und der individuellen Therapiesituation.

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.

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

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

*Mittelhochdosierte Methotrexat-Therapie:*
Einzeldosis zwischen 100 mg/m² bis 1.000 mg/m² KOF.

*Hochdosierte Methotrexat-Therapie:*
Einzeldosis über 1.000 mg/m² KOF

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

**Systemische Anwendung:**

***Niedrig dosierte (Einzeldosis < 100 mg/m² KOF) und mittelhoch dosierte (Einzeldosis 100-1.000 mg/m² KOF) Methotrexat-Therapie***

*Maligne Trophoblasttumore:*

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

- *Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk")*
  Als Kombinationstherapie u.a. im Rahmen des EMA/CO-Protokolls:
  Methotrexat i.v. in Einzeldosen von 300 mg/m² KOF (Etoposid, Methotrexat/Calciumfolinat und Actinomycin D in Kurs A sowie Cyclophosphamid und Vincristin in Kurs B). Kurs A und B werden alternierend alle 7 Tage verabreicht (Kurs A an Tag 1, Kurs B an Tag 8, Kurs A an Tag 15, usw.).

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

*Karzinome im Kopf-Hals-Bereich:*
40-60 mg/m² KOF Methotrexat als i.v.-Bolusinjektion einmal wöchentlich als Monotherapie.

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

- **im Kindesalter:** siehe „Hochdosierte Methotrexat-Therapie".
- **im Erwachsenenalter von intermediärem und hohem Malignitätsgrad:**
  Methotrexat wird im Rahmen des ProMACE-CytaBOM-Protokolls (Kombinationstherapie mit Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat/Calciumfolinat) in Einzeldosen von 120 mg/m² KOF angewendet.

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

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

***Hoch dosierte Methotrexat-Therapie (Einzeldosis > 1.000 mg/m² KOF)***
In den verschiedenen Anwendungsgebieten der hoch dosierten Methotrexat-Therapie haben sich jeweils mehrere unterschiedliche Polychemotherapien unter Einschluss von Methotrexat als wirksam erwiesen. Keines dieser Therapieprotokolle kann gegenwärtig als Standardtherapie bezeichnet werden. Da die Applikations- und Dosierungsempfehlungen für die Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung variieren, können nur beispielhaft gebräuchliche Therapieschemata angegeben werden. Weitere Einzelheiten bitten wir der Fachliteratur bzw. den speziellen Therapieprotokollen zu entnehmen.

Zu Sicherheits- und Kontrollmaßnahmen bei hoch dosierter Methotrexat-Therapie ist Abschnitt 4.4 zu beachten.

Der Methotrexat-Serumspiegel ist während und nach einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung regelmäßig zu kontrollieren. Die Zeitpunkte für Kontrollen und die Grenzwerte für toxische Methotrexat-Serumspiegel, die Maßnahmen wie u. a. die Erhöhung der Calciumfolinat-Dosis und/oder die Erhöhung der intravenösen Flüssigkeitszufuhr erfordern, sind den einzelnen Therapieprotokollen zu entnehmen.
Im Anschluss an eine Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung ist eine Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue) durchzuführen (siehe hierzu auch Abschnitt 4.4).

*Osteosarkome:*
Methotrexat wird bei Osteosarkomen im Rahmen unterschiedlicher Kombinationstherapien in Einzeldosen im Bereich von 6 bis 12 g/m² KOF als i.v.-Infusion angewendet. Einzelheiten sind bewährten Therapieprotokollen, u. a. dem aktuellen Protokoll der Co-operative Osteosarcoma Studies COSS, zu entnehmen.

*Non-Hodgkin-Lymphome:*

**im Kindesalter:**
Dosierungsbereich: Einzeldosen von 300 mg/m² KOF bis 5 g/m² KOF als i.v.-Infusion.
Einzelheiten sind bewährten Therapieprotokollen, z. B. den aktuellen Protokollen der NHL-BFM-Studiengruppe (Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe), für die jeweiligen histologischen Typen zu entnehmen.

**Primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome:**
Zur Therapie primär im ZNS lokalisierter Lymphome kann kein einheitliches Therapie- und Dosierungsschema angegeben werden. In Studien haben sich Dosierungen von mindestens 1.500 mg/m$^2$ bis 4.000 mg/m$^2$ KOF Methotrexat i.v. als Einzeldosis über mehrere Zyklen als Monotherapie oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder intrathekal verabreichtem Methotrexat oder mit anderen chemotherapeutisch wirksamen Arzneimitteln als wirksam erwiesen. Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

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

*Akute lymphatische Leukämien:*
Methotrexat in hoher Dosierung hat sich im Rahmen unterschiedlicher Therapieprotokolle der ALL insbesondere zur systemischen Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemica als wirksam erwiesen.
Bei der Auswahl einer geeigneten und bewährten Kombinationstherapie sind die Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Risikogruppen und immunologischen Subgruppen sowie das Lebensalter zu berücksichtigen. Bei der ALL vom B-Zell Typ werden besondere Therapieprotokolle angewendet.

- **ALL im Kindesalter:**
  Übliche Einzeldosen liegen im Bereich von 1 g/m² KOF bis 5 g/m² KOF (im Rahmen der Konsolidierungstherapie).
  Einzelheiten sind bewährten Therapieprotokollen für die Behandlung der ALL im Kindesalter, z. B. dem aktuellen Protokoll ALL-BFM (der Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe) zu entnehmen.

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

**Intrathekale Anwendung**

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

Zur Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemica bzw. zur Therapie der primär zerebralen ZNS-Lymphome hat sich die intrathekale Anwendung von Methotrexat als wirksam erwiesen. Einzelheiten, z. B. zur Kombination der intrathekalen Methotrexat-Anwendung mit weiteren intrathekal oder systemisch angewandten Arzneimitteln oder mit Radiotherapie, sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

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

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

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

Nach Verdünnung des methotrexathaltigen Arzneimittels darf eine die Konzentration von 5 mg/ml Methotrexat für die intrathekale Anwendung nicht überschritten werden. Eine entsprechende Verdünnung sollte mit Wasser für Injektionszwecke, Laktat- (1/6-molar) bzw. Ringer-Laktat-Lösung oder bevorzugt Elliott-B-Lösung vorgenommen werden.

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

**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 1a: Dosisanpassung für Methotrexatdosen < 100 mg/m2 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. |

**Tabelle 1b: Dosisanpassung für Methotrexatdosen >100 mg/m$^2$ bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (mittelhoch bis hoch dosiertes Methotrexat)**

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | % der anzuwendenden Dosis |
|---|---|
| > 80 | 100 |
| = ~80 | 75 |
| = ~60 | 63 |
| < 60 | 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 angewandt 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.

Es wurden tödlich verlaufene Vergiftungen nach intravenöser und intrathekaler Anwendung, verursacht durch eine fehlerhafte Dosisberechnung, berichtet. Die Berechnung der Dosis muss mit besonderer Sorgfalt erfolgen.

Art der Anwendung

*Methotrexat-GRY®* kann intravenös, intramuskulär oder intrathekal angewendet werden. Im Rahmen der Therapie mit hohen Dosierungen wird Methotrexat als kontinuierliche i.v. Infusion angewendet (verdünnt mit Ringer-Lösung, 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung, 5%iger Glucoselösung oder mit Wasser für Injektionszwecke, siehe auch Abschnitt 6.3).

Bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat darf eine maximale Methotrexat- Konzentration von 5 mg/ml nicht überschritten werden.
Zur Verdünnung des Methotrexat-haltigen Arzneimittels dürfen keine konservierungsmittelhaltigen Lösungsmittel verwendet werden.

Es wurden tödlich verlaufene Vergiftungen nach intravenöser und intrathekaler Anwendung, verursacht durch eine fehlerhafte Dosisberechnung, berichtet. Die Berechnung der Dosis muss mit besonderer Sorgfalt erfolgen.

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

## 4.3 Gegenanzeigen

- bekannte 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 Leberfunktionseinschränkungen
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance geringer als 30 ml/min) für niedrig dosierte Methotrexat-Therapie (< 100 mg/m$^2$) (siehe Abschnitt 4.2)
- mäßige Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance geringer als 60 ml/min) für mittelhoch und hoch dosierte Methotrexat-Therapie (> 100 mg/m$^2$) (siehe Abschnitt 4.2)
- 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 Pleuraergüssen, 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. Knochenmarksbiopsien 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 potentiell **hepatotoxischen Wirkung** wird empfohlen, während der Methotrexat-Therapie keine zusätzlichen hepatotoxischen oder potentiell 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*

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

Chronische Leukenzephalopathie trat auch bei Patienten auf, die eine wiederholte Methotrexat-Hochdosistherapie mit Calciumfolinat-Rescue ohne vorausgegangene Schädelbestrahlung erhielten.

Es gibt Hinweise darauf, dass die kombinierte Anwendung von Schädelbestrahlungen zusammen mit der intrathekalen Anwendung von Methotrexat die Häufigkeit des Auftretens einer Leukenzephalopathie erhöht (siehe auch unter Abschnitt 4.8). 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.

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

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

Unter hochdosierter Methotrexat-Therapie wurde auch ein vorübergehendes **akutes neurologisches Syndrom** beobachtet, welches sich u. a. in Verhaltensanomalien, fokalen sensomotorischen Symptomen (einschließlich vorübergehender Erblindung) und anomalen Reflexen manifestieren kann. Die genaue Ursache ist unbekannt.

*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 Unterhautgewebes*

Über das Auftreten schwerer, gelegentlich tödlich verlaufender **Hautreaktionen** wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN, 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 SJS oder der 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 anwenden, 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.

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

*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).

*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 angewandten 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.

Eine **Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue)** ist im Anschluss an eine Therapie mit Methotrexat ab einer Dosierung von 100 mg/m$^2$ KOF durchzuführen. Je nach Höhe der Methotrexat-Dosis und Infusionsdauer sind unterschiedliche Calciumfolinat-Dosen erforderlich zum Schutz des normalen Wechselgewebes vor schweren toxischen Nebenwirkungen.

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

Während der Therapie mit Methotrexat muss eine **ständige Kontrolle des Blutbildes**, einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl (täglich bis einmal wöchentlich) erfolgen.
Die Leukozyten- und Thrombozytenzahl sollte vor Beginn einer Kombinationstherapie unter Einschluss von Methotrexat in hoher Dosierung über den im jeweiligen Protokoll angegebenen Mindestwerten liegen (Leukozyten 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 14-28 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- bis 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** insbesondere bei der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung wird an Tag 2 und 3 empfohlen, um eine drohende Ausscheidungsstörung von Methotrexat frühzeitig zu erkennen.

Die 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. Eine Therapie mit Methotrexat in mittelhoher und hoher Dosierung (Methotrexatdosen >100 mg/m$^2$) sollte nur bei einem Kreatininwert im Normbereich (Kreatinin-Clearance > 80 ml/min) durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).
Bei Erhöhung des Serum-Kreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Die mittelhoch dosierte und hoch dosierte Methotrexat-Therapie (Methotrexatdosen > 100 mg/m$^2$) sollte bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).
Eine Behandlung mit Methotrexat sollte nicht unter einem urinalen pH-Wert von weniger als 7,0 eingeleitet werden. Eine Alkalisierung des Urins muss mindestens für die ersten 24 Stunden nach Start der Anwendung mit Methotrexat durch wiederholende pH-Überwachung (Werte größer oder gleich 6,8) getestet werden.

Eine niedrig dosierte Methotrexat-Therapie sollte nicht bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min erfolgen. 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.

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

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

Eine **besonders strenge Überwachung des Patienten** ist bei einer vorangegangenen intensiven Strahlentherapie, reduziertem Allgemeinzustand sowie 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.
Bei **pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL)**, kann nach Behandlung mit intravenösem Methotrexat (1 g/m$^2$ KOF) eine schwere **Neurotoxizität** auftreten, die sich häufig als generalisierter oder fokaler epileptischer Anfall äußert.
Bei symptomatischen Patienten wurden in diagnostischen bildgebenden Untersuchungen gewöhnlich Leukenzephalopathie und/oder mikroangiopathische Kalzifizierungen beobachtet.

*Anwendung bei älteren Patienten*
Besondere Vorsicht ist auch bei Patienten in höherem Alter geboten. Die Patienten sollten in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden. 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.

**Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung**
*Natrium*
*Methotrexat-GRY®* enthält 0,16 mmol (3,59 mg) Natrium pro ml Injektionslösung bzw. *Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml* enthält 0,21 mmol (4,89 mg) Natrium pro ml Injektionslösung. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

**L-Asparaginase** antagonisiert bei gleichzeitiger Anwendung 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. Bei Patienten, die nach Methotrexat-Infusionen über 24 Stunden nachfolgend Bluttransfusionen erhalten, kann eine verstärkte Toxizität aufgrund verlängert anhaltender hoher Serumkonzentrationen von Methotrexat auftreten.

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 Wirk-

samkeit von Methotrexat beeinträchtigen. **Hochdosiertes Calciumfolinat** kann die Wirksamkeit von intrathekal verabreichtem Methotrexat reduzieren.

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.

**Antirheumatische Basistherapeutika (DMARD) und nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)** sollten nicht vor oder während einer **Methotrexat-Hochdosistherapie** verabreicht werden. Die gleichzeitige Anwendung von NSAIDs und hochdosiertem Methotrexat führte zu erhöhten und länger anhaltenden Methotrexat-Serumspiegeln, wodurch es zu Todesfällen aufgrund schwerer hämatologischer (wie Knochenmarksuppression und aplastische Anämie) und gastrointestinaler Toxizität kam.
Im Tierversuch führten nichtsteroidale Antiphlogistika einschließlich Salicylsäure zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel. Daher sollten **NSAIDs und niedrig dosiertes Methotrexat** nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden. 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, Ciclosporin) ist nicht untersucht worden und eine Verstärkung der toxischen Wirkungen von Methotrexat ist nicht auszuschließen.

**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** können die Ausscheidung von Methotrexat vermindern, was zu einer potenziellen Erhöhung der Toxizität führen kann.

**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.

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

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

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. Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern mit hochdosiertem Methotrexat sollte daher vermieden werden, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

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

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.

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

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. 3-7 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*** | ≥ 1/10 |
| ***Häufig*** | *≥ 1/100, < 1/10* |
| ***Gelegentlich*** | *≥ 1/1.000, < 1/100* |
| ***Selten*** | *≥ 1/10.000, < 1/1.000* |
| ***Sehr selten*** | *< 1/10.000* |
| ***Nicht bekannt*** | *Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar* |

| **SOC/Häufigkeit** | **Nebenwirkung** |
|---|---|
| **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* |
| Sehr selten: | Tumorlysesyndrom* |
| **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, Parästhesie/Hypoästhesie** |
| Gelegentlich: | Hemiparese, Verwirrtheit, Krampfanfälle (bei parenteraler Anwendung), Leukenzephalopathie/Enzephalopathie* (bei parenteraler Anwendung) |
| Selten: | Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie, Myelopathie (nach lumbaler Applikation) |
| 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, 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 Pneumonitis/Alveolitis und hierdurch bedingte Todesfälle (unabhängig von Dosis und Dauer der Behandlung mit Methotrexat) |
| | |

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | Lungenfibrose, Pleuraerguss |
| Selten: | Pharyngitis, Atemstillstand, Lungenembolie |
| Sehr selten: | chronische interstitielle obstruktive Lungenerkrankungen, 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 Gabe von Methotrexat) |
| Gelegentlich: | gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen, Pankreatitis |
| Selten: | Enteritis, Gingivitis, Melaena |
| Sehr selten: | Hämatemesis |
| Nicht bekannt: | nichtinfektiöse Peritonitis, Darmperforation, Glossitis |
| **Leber- und Gallenerkrankungen*** | |
| Sehr häufig: | Anstieg der Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], der alkalischen Phosphatase [AP]) 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 Unterhautgewebes*** | |
| 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, Lichtempfindlichkeitsreaktionen |
| Selten: | Akne, Petechien, Ekchymosen, Erythema multiforme, erythematöse Hautausschläge, verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse, Zunahme von Rheumaknoten |
| 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, Ödeme |

* Informationen zu schweren Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4

** Häufigkeit sehr selten bei niedrig dosiertem Methotrexat

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

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

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

Die intrathekale und intravenöse Anwendung von Methotrexat kann auch zu akuter Enzephalitis und akuter Enzephalopathie mit Todesfolge führen.
Es gibt Berichte über Patienten mit periventrikulären ZNS-Lymphomen, die bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat eine zerebrale Herniation entwickelten.

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

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, intramuskulärer oder intrathekaler 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 bzw. intravenösen Überdosierung folgenden Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. Es traten z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmarkdepression, Mukositis, Stomatitis, Mundgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen sowie gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen auf. In einigen Fällen gab es keine Anzeichen einer Intoxikation. Es gibt auch Berichte über Todesfälle infolge einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

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

*Therapiemaßnahmen bei Überdosierung*:
Zur Prävention und Therapie toxischer Nebenwirkungen steht als spezifisches Antidot Calciumfolinat zur Verfügung.

*a) Prävention:*
Bei einer Methotrexatdosierung ab 100 mg/m$^2$ Körperoberfläche muss dieser Behandlung die Anwendung von Calciumfolinat folgen. Für die Dosierung und Anwendungsdauer von Calciumfolinat als Antidot wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

*b) Therapie:*
Behandlung der Intoxikationserscheinungen einer niedrig dosierten Methotrexat-Therapie (Einzeldosis < 100 mg/m$^2$ KOF Methotrexat), die auf Tetrahydrofolsäuremangel zurückgeführt werden können:
Sofort 6-12 mg Calciumfolinat i.v. oder i.m. Danach mehrfach (mindestens 4-mal) die gleiche Dosis in 3- bis 6-stündigen Abständen.

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

Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen Methotrexat- 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.

Akzidentelle intrathekale Überdosierung kann intensive systemische Gegenmaßnahmen erforderlich machen:
Hohe **systemische** - **nicht intrathekale!** - Calciumfolinatgaben, alkalische Diurese, schnelle Drainage der Zerebrospinalflüssigkeit und ventrikulolumbale Perfusion.

# 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 intramuskulärer Anwendung wird Methotrexat rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumspiegel werden innerhalb von 0,25-2 h erreicht.

Die Bioverfügbarkeit beträgt bei intravenöser und intramuskulärer Anwendung 100 %.

*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 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. 3-10 Stunden. In der Hochdosistherapie beträgt die terminale Halbwertszeit 8-15 Stunden.
Bei pädiatrischen Patienten, die Methotrexat zur Behandlung der ALL erhielten (6,3-30 mg/m$^2$ 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, so dass 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 2-3 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.

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

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

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

# 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

## 6.2 Inkompatibilitäten

Die Arzneimittel dürfen, außer mit den in den Abschnitten 4.2 bzw. 6.3 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es wurde über Inkompatibilitäten zwischen Methotrexat und folgenden Substanzen berichtet: Cytarabin, Prednisolon-Natriumphosphat und evtl. Fluorouracil.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

*Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung (Verdünnung)*
Die chemische und physikalische Stabilität nach Zumischung zu 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung wurde bei Lagerung bei Raumtemperatur für 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Einzeldosisbehältnis, Restmenge verwerfen!

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 2 ml Injektionslösung
Packung mit 10 Durchstechflaschen (Bündelpackung) mit je 2 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Handhaben Sie Methotrexat nicht, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden wollen.
Alle mit Methotrexat kontaminierten Gegenstände müssen als Sondermüll behandelt und entsprechend entsorgt werden. Abfallverbrennung wird empfohlen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für Zytostatika zu beseitigen.

# 7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

# Methotrexat-GRY® Injektionslösung

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

*Methotrexat-GRY® 5 mg/2 ml*
2385.00.03

*Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml*
3190.01.00

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

*Methotrexat-GRY® 5 mg/2 ml*
Datum der Erteilung der Zulassung: 20. März 1985
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. November 2005

*Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml*
Datum der Erteilung der Zulassung: 11. April 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. November 2005

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig