

## Zusammensetzung

### Wirkstoffe

Methotrexat (als Dinatrium-Methotrexat).

### Hilfsstoffe

2,5 mg/1 ml und 25 mg/1 ml: Natriumhydroxid, Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

100 mg/1 ml: Natriumhydroxid, Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

1 Injektions-/Infusionslösung 2.5 mg/1 ml enthält 2.42 mg Natrium pro ml.

1 Injektions-/Infusionslösung 25 mg/1 ml enthält 24.22 mg Natrium pro ml.

1 Injektions-/Infusionslösung 100 mg/1 ml enthält 10.12 mg Natrium pro ml.

## Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektions-/Infusionslösung i.m. / i.v. / i.a. / i.th. / i.vt.

2,5 mg/ml: 1 ml enthält 2,5 mg Methotrexat (als Dinatrium-Methotrexat).

25 mg/ml: 1 ml enthält 25 mg Methotrexat (als Dinatrium-Methotrexat).

100 mg/ml: 1 ml enthält 100 mg Methotrexat (als Dinatrium-Methotrexat).

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Behandlung hämatologischer Neoplasien wie akute lymphatische und myeloische Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphom sowie solider Tumoren wie Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, maligne Kopf- und Halstumoren, Osteosarkom, Chorionkarzinom und andere trophoblastische Tumoren, Blasenkarzinom.

## Dosierung/Anwendung

Methotrexat-Teva onco sollte nur von Ärzten, die genauestens mit Wirkungen und Nebenwirkungen sowie mit der klinischen Anwendung dieses Arzneimittels vertraut sind, angewendet werden.

Die Dosierung hängt vom Körpergewicht resp. der Körperoberfläche des Patienten ab. Die Dosis sollte im Falle hämatologischer Suppression oder Leber- und Niereninsuffizienz reduziert werden. Die Injektionslösung von Methotrexat-Teva onco kann intramuskulär, intravenös, intraarteriell, intrathekal und intraventrikulär verabreicht werden.

### Übliche Dosierung

Dosierung bei neoplastischen Erkrankungen (Erwachsene, Jugendliche und Kinder)

Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Verabreichung	Intervall	Leucovorin-Gabe
<i>Standarddosis</i>			
15-20	i.v. als Bolus	2x pro Woche	-
30-50	i.v. als Bolus	wöchentlich	-
15x 5 Tage	i.v. als Bolus; intramuskulär	alle 2-3 Wochen	-
<i>Mittlere Dosis</i>			
150	i.v. als Bolus	alle 2-3 Wochen	-
240	i.v. als Infusion (20 min)	alle 4-7 Tage	+
500≤1000	i.v. als Infusion (36-48 h)	2-3 Wochen	+
<i>Hochdosis</i>			
1000-12000	i.v. als Infusion (1-24 h)	alle 1-3 Wochen	+

Zur Behandlung und Prophylaxe der Meningeosis leucaemica muss Methotrexat intrathekal (Konzentration 1 mg/ml) verabreicht werden (siehe «Sonstige Hinweise», «Hinweise für die Handhabung»).

Zerebrospinalflüssigkeit sollte im Volumen der verabreichten Methotrexat-Dosis entnommen werden.

Die maximale Einzeldosis beträgt 15 mg (auch bei intraventrikulärer Anwendung).

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

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

### Pädiatrie

Das folgende Dosierungsschema basiert auf dem Patientenalter anstatt auf der Körperoberfläche, da sich das Volumen der Zerebrospinalflüssigkeit eher mit dem Alter, als mit der Körperoberfläche entwickelt. An Kinder sollte eine konstante Dosis wie folgt verabreicht werden:

- <1 Jahr: 6 mg
- ≥1 Jahr: 8 mg
- ≥2 Jahre: 10 mg
- ≥3 Jahre: 12 mg
- ≥9 Jahre: 15 mg

Nähere Dosierungsanweisungen inkl. intraarterielle und intraventrikuläre Verabreichung bei malignen Erkrankungen siehe entsprechende Fachliteratur.

#### Hochdosistherapie

- Diese sollte erst bei Erholung der Werte durchgeführt werden, wenn
- Leukozyten über 1500 Zellen pro µl;
- Neutrophilenzahl über 200 Zellen pro µl;
- Thrombozyten über 75'000 pro µl;
- Serum-Bilirubin unter 1.2 mg/dl;
- Bei Therapiebeginn darf keine Mucositis bestehen;
- Pleura-, Pericardergüsse, Aszites u.a. sollten vor Therapiebeginn drainiert werden;
- Vor Therapiebeginn muss das Serumkreatinin im Normbereich liegen und die Kreatininclearance >60 ml/min sein;
- Methotrexat und seine Metaboliten sind im sauren Milieu schlecht löslich. Daher ist insbesondere bei der Hochdosistherapie auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (ev. Hydrierung) vor Beginn der Therapie und eine Alkalisierung des Harns (durch Infusion von Bicarbonatlösung) zu achten, um eine intrarenale Präzipitation zu vermeiden;
- Bei Hochdosistherapie ist eine protektive Behandlung mit Leucovorin erforderlich (Dosierung siehe Fachinformationen der Leucovorin-Präparate oder Fachliteratur).

#### Spezielle Dosierungsanweisungen

##### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei leicht bis mässig eingeschränkter Leberfunktion sollte das Behandlungsrisiko sehr sorgfältig abgewogen werden. Bei schwerer Leberinsuffizienz soll Methotrexat nicht angewendet werden (siehe «Kontraindikationen»).

##### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion muss die Dosis angepasst werden um eine Akkumulation des Arzneimittels zu vermeiden und die Behandlung sollte mit erhöhter Vorsicht erfolgen. Bei schwerer Niereninsuffizienz soll Methotrexat nicht angewendet werden (siehe «Kontraindikationen»):

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

Kreatinin-Clearance (ml/Min)	% der Dosis zur Verabreichung
> 60	100 %
30–59	50 %
< 30	Methotrexat darf nicht angewendet werden.

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

Kreatinin-Clearance (ml/Min)	% der Dosis zur Verabreichung
> 80	100 %
= ≈ 80	75 %
= ≈ 60	63 %
< 60	Methotrexat darf nicht angewendet werden.

#### Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat:

Patienten müssen in der korrekten Injektionstechnik unterwiesen und geschult werden, wenn sie sich Methotrexat selbst verabreichen. Die erste Injektion mit Methotrexat Teva Onco sollte unter direkter medizinischer Überwachung durchgeführt werden.

#### Ältere Patienten

Aufgrund der verminderten Leber- und Nierenfunktion, wie auch der eingeschränkten Speicherkapazität von Folsäure, sollte Methotrexat grundsätzlich niedrig dosiert werden. Ältere Patienten sollten eng überwacht werden, damit Symptome einer möglichen Toxizität früh erkannt werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit in der pädiatrischen Anwendung sind nur in der antineoplastischen Chemotherapie etabliert (siehe oben).

Bei intravenöser und intrathekaler Anwendung sind Überdosierungen aufgetreten (v.a. bei Jugendlichen). Die Berechnung der Dosis muss mit besonderer Sorgfalt erfolgen.

#### Art der Anwendung

##### Lösung zur parenteralen Anwendung

Siehe «Sonstige Hinweise»: «Hinweise für die Handhabung».

### **Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit auf Methotrexat oder auf einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Schwangerschaft, Stillzeit.

Schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz.

Schwere Myelodepression oder Blutbildungsstörungen.

Schwere Mucositis.

Alkoholismus, alkoholische Hepatopathie oder andere chronische Lebererkrankungen.

Immunschwächesyndrome.

Intrathekale Gabe von Methotrexat nach Lachgas Anästhesie.

Verabreichung von Methotrexat nach Lachgas Anästhesie.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Aufgrund der Möglichkeit schwerer toxischer Reaktionen (die auch tödlich verlaufen können) sollte Methotrexat nur bei neoplastischen Erkrankungen angewendet werden.

Während einer Methotrexat-Behandlung müssen die Patienten sorgfältig beobachtet werden. Methotrexat kann schwere Toxizität hervorrufen.

Eine verzögerte Methotrexat-Clearance ist einer der Hauptgründe für eine Methotrexat-Intoxikation. Es wird angenommen, dass die Toxizität von Methotrexat gegenüber normalem Gewebe mehr von der Anwendungsdauer als von den erzielten maximalen Serumspiegeln abhängt.

Die Art und Häufigkeit der toxischen Effekte ist in der Regel abhängig von der Dosierung und Dauer der Methotrexat-Behandlung. Sie wurden jedoch bei allen Dosierungen und zu jedem Zeitpunkt der Therapie beobachtet. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen sollte die Dosierung reduziert oder die Therapie unterbrochen und geeignete Gegenmassnahmen ergriffen werden. Bei Wiederaufnahme einer Methotrexat-Therapie sollte diese mit Vorsicht weitergeführt werden unter eingehender Begutachtung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöhter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten der Toxizität. Ein bestehender Folsäuremangel kann zu einer erhöhten Methotrexat-Toxizität führen.

Die Patienten sollten über den möglichen Nutzen und die Risiken (einschl. der frühen Anzeichen und Symptome der 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.

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

#### *Progressive, multifokale Leukenzephalopathie*

Enzephalopathie/Leukenzephalopathie [einschliesslich einer durch den JC-Virus ausgelösten progressiven, multifokalen Enzephalopathie (PML)] wurde bei Patienten, die eine Methotrexat-Therapie erhalten haben, beobachtet. PML ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung und sollte als Differenzialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit neu aufgetretenen oder veränderten neurologischen Symptomen in Erwägung gezogen werden.

#### *Fertilität und Fortpflanzung*

##### *Fertilität*

Es gibt Berichte darüber, dass Methotrexat beim Menschen während der Therapie und für kurze Zeit nach deren Absetzen zu Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö führt. Ausserdem kann es zur Beeinträchtigung der Fertilität führen, wobei Spermatogenese und Oogenese während der Dauer der Anwendung betroffen sind - diese Effekte scheinen nach Beendigung der Therapie reversibel zu sein.

##### *Teratogenität - Fortpflanzungsrisiko*

Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Fehlgeburten und fetalen Fehlbildungen. Daher sind die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Spontanaborte und kongenitale Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»). Vor der Anwendung von Methotrexat-Teva onco Injektion muss bestätigt werden, dass keine Schwangerschaft vorliegt. Wenn Frauen im gebärfähigen Alter behandelt werden, müssen sie während der Therapie und für mindestens sechs Monate danach eine effektive Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Für Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt «Schwangerschaft, Stillzeit».

##### *Tumorlyse*

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

##### *Lymphome*

Bei der Anwendung von niedrig dosiertem Methotrexat können maligne Lymphome auftreten. Diese können sich nach Absetzen von Methotrexat ohne Behandlung zurückbilden. Zunächst sollte beim Auftreten von Lymphomen die Therapie abgebrochen werden und erst, wenn das Lymphom nicht zurückgeht, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

##### *Infektionen*

Während der Methotrexat-Therapie können opportunistische Infektionen, einschliesslich Pneumocystis carinii Pneumonie auftreten, die tödlich verlaufen können. Methotrexat sollte bei bestehenden aktiven Infektionen nur unter äusserster Vorsicht angewandt werden.

##### *Impfungen*

Die Verabreichung von Lebend- oder attenuierten Impfstoffen bei durch eine Chemotherapie (einschliesslich Methotrexat) immunsupprimierten Patienten kann schwere oder fatale Infektionen verursachen. Die Immunisierung mit Lebendimpfstoffen sollte bei Patienten unter Methotrexat vermieden werden.

Bei Verwendung von inaktiven oder Tot-Impfstoffen ist zu berücksichtigen, dass der Impfschutz vermindert sein kann.

##### *Gastrointestinaltrakt*

Beim Auftreten von Erbrechen, Diarrhöe, ulzerativer Stomatitis und Dehydratation, sollten unterstützende Massnahmen eingeleitet und eine Unterbrechung der Therapie in Erwägung gezogen werden, da ansonsten hämorrhagische Enteritis und durch Darmperforation bedingte Todesfälle auftreten können. Methotrexat sollte nur unter strengen Vorsichtsmassnahmen bei Vorliegen von Magengeschwüren oder ulzerativer Kolitis angewendet werden.

## Haut

Über das Auftreten schwerer, gelegentlich tödlich verlaufender Hautreaktionen wie Steven-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) wurden nach einmaliger oder mehrmaliger Methotrexat-Gabe berichtet.

## Lunge

Durch Methotrexat induzierte akute oder chronische Lungenerkrankungen sowie Pleuraerguss können zu jeder Zeit der Therapie akut auftreten und wurden schon bei geringen Dosen von 7.5 mg/Woche berichtet. Diese Erkrankungen waren nicht immer vollständig reversibel und über Todesfälle ist berichtet worden. Beim Auftreten typischer Symptome wie trockener Reizhusten sollte ein sofortiger Abbruch der Therapie und eine sorgfältige Untersuchung erwogen werden.

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.

## Niere

Methotrexat kann Nierenschädigungen bis hin zum akuten Nierenversagen verursachen (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Es wird empfohlen, die Nierenfunktion aufmerksam zu beobachten. Dies beinhaltet eine adäquate Hydratation, Urin-Alkalisierung und Messung der Serum-Methotrexat Spiegel sowie der Nierenfunktion.

Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) und hoch dosiertem Methotrexat sollte vermieden werden, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

## Leberfunktionstests

Es muss besonders auf das mögliche Auftreten einer Lebertoxizität geachtet werden. Wenn anhaltende oder signifikante Auffälligkeiten in Leberfunktionstests, in Tests auf andere nichtinvasive Marker für eine Leberfibrose oder in Leberbiopsien vorliegen, darf die Behandlung nicht begonnen bzw. muss sie abgebrochen werden.

Bei 13–20 % der Patienten wurde ein vorübergehender Anstieg der Transaminasenwerte auf das Zwei- bis Dreifache der Obergrenze des Normbereichs beobachtet. Anhaltende Auffälligkeiten bei den Leberenzymen und/oder eine Abnahme des Serumalbumins können Anzeichen für eine schwere Hepatotoxizität sein.

Anhand der Enzymdiagnostik ist keine zuverlässige Vorhersage der Entwicklung einer morphologisch nachweisbaren Hepatotoxizität möglich, d.h.; dass selbst bei unauffälligen Transaminasenwerten eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose oder, in selteneren Fällen, auch eine Leberzirrhose vorliegen kann.

Zur Überwachung des Zustands der Leber sollten, je nach den lokalen klinischen Leitlinien und der Verfügbarkeit der Verfahren, nichtinvasive diagnostische Optionen in Betracht gezogen werden. Im Einzelfall sollte die Durchführung einer Leberbiopsie zur Diagnose einer Lebererkrankung erwogen werden. Dabei sind die Begleiterkrankungen des Patienten, seine Krankengeschichte und die mit der Biopsie verbundenen Risiken zu berücksichtigen. Zu den Risikofaktoren für eine Hepatotoxizität gehören übermässiger Alkoholkonsum in der Vergangenheit, dauerhaft erhöhte Leberenzyme, eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte, erbliche Lebererkrankungen in der Familie, Diabetes mellitus, Fettleibigkeit (Adipositas) und früherer Kontakt mit hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien sowie eine vorangegangene längere Behandlung mit Methotrexat.

Im Falle eines andauernden Anstiegs der Leberenzyme sollte eine Reduzierung der Dosis oder das Absetzen der Therapie in Betracht gezogen werden.

Aufgrund der potenziell toxischen Wirkung auf die Leber sollten während der Behandlung mit Methotrexat keine zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimittel gegeben werden – es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich – und der Konsum von Alkohol sollte vermieden oder stark reduziert werden (siehe Rubrik «Interaktionen»). Bei Patienten, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel anwenden (z.B. Leflunomid), sollten die Leberenzyme noch enghmaschiger kontrolliert werden.

Bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus ist generell besondere Vorsicht geboten, da sich unter der Behandlung mit Methotrexat in Einzelfällen auch ohne Anstieg der Transaminasenwerte eine Leberzirrhose entwickelt hat.

## Blut und blutbildende Organe

Methotrexat kann die Hämatopoese unterdrücken und sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit bestehender Beeinträchtigung des hämatopoetischen Systems.

Der niedrigste Wert zirkulierender Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten tritt für gewöhnlich 5 bis 13 Tage nach einem intravenösen Bolus auf, und erholt sich nach 14 bis 28 Tagen. Leukozyten und Neutrophile können zwei Tiefstwerte aufzeigen, den ersten zwischen Tag 4 und 7, den zweiten zwischen Tag 12 und 21, gefolgt von einer Erholungsphase. Klinische Spätfolgen wie Fieber, Infektionen und verschiedene Hämorrhagien können auftreten. Bei der Behandlung von Neoplasien sollte die Methotrexat-Therapie nur weitergeführt werden, wenn ein möglicher Therapieerfolg das Risiko für eine schwere Myelosuppression überwiegt.

## Intrathekale Anwendung

Es muss berücksichtigt werden, dass bei intrathekaler Gabe infolge langsamen Übertritts von Methotrexat ins Plasma über längere Zeit Plasmakonzentrationen aufrecht erhalten bleiben und eine systemische Toxizität hervorrufen können (siehe «Pharmakokinetik»).

## Hochdosis-Therapie

Die Anwendung von hochdosiertem Methotrexat bedarf einer äusserst genauen Überwachung (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Bei Patienten mit ausgeprägten Flüssigkeitsansammlungen in dritten Kompartimenten (Aszites, Pleuraerguss, Pericarderguss u.a.) ist es ratsam, diese Flüssigkeiten vor einer Methotrexat-Therapie zu entfernen und die Methotrexat-Plasmaspiegel zu beobachten (siehe «Dosierung/Anwendung», «Pharmakokinetik»).

Hohe Dosen können zur Präzipitation von Methotrexat oder seinen Metaboliten in den renalen Tubuli führen (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) trat nach Behandlung mit intravenösen Methotrexat ( $1 \text{ g/m}^2$ ) mit unerwartet erhöhter Häufigkeit eine schwere Neurotoxizität auf, die sich häufig als generalisierter oder fokaler epileptischer Anfall äusserte.

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

Leukenzephalopathie trat nach einer i.v.-Gabe von Methotrexat bei Patienten auf, die eine kraniospinale Bestrahlung erhalten hatten. Chronische Leukenzephalopathie trat auch bei Patienten auf, die eine wiederholte Methotrexat-Hochdosistherapie mit Leucovorin Rescue ohne vorausgegangene Schädelbestrahlung erhielten.

Das Absetzen von Methotrexat führt nicht immer zu einer vollständigen Wiederherstellung.

Unter hochdosierter Methotrexat-Therapie wurde auch ein vorübergehendes akutes neurologisches Syndrom beobachtet, welches sich u.a. in Verhaltensanomalien, fokalen sensomotorischen Zeichen - einschliesslich vorübergehender Erblindung - und anomalen Reflexen manifestieren kann, wobei

die genaue Ursache unbekannt ist.

Die nach intrathekalen Behandlung mit Methotrexat möglicherweise auftretende ZNS-Toxizität kann folgendermassen klassifiziert werden: akut, subakut und chronisch. Die akute Form ist eine chemische Arachnoiditis, welche sich durch Kopfweg, Rücken- oder Schulterschmerzen, Nackenstarre und Fieber charakterisiert. Die subakute Form kann Lähmungen (im Allgemeinen vorübergehend), Paraplegie und eine Dysfunktion des Kleinhirns einschliessen. Die chronische Form ist eine Leukenzephalopathie, die sich durch Erregbarkeit, Verwirrung, Ataxie, gelegentliche Konvulsionen, Demenz, Schläfrigkeit und Koma auszeichnet. Diese ZNS-Toxizität kann weiter fortschreiten und bis zum Tod führen. Es ist erwiesen, dass die Kombination von Schädelbestrahlung und intrathekalem Methotrexat die Inzidenz von Leukenzephalopathie erhöht. Nach intrathekalen Verabreichung von Methotrexat sollen die Anzeichen für Neurotoxizität (Meningenreizung, vorübergehende oder permanente Parese, Enzephalopathie) überwacht werden. Die intrathekale und die intravenöse Gabe von Methotrexat kann auch eine akute Enzephalitis und akute Enzephalopathie mit tödlichem Ausgang bewirken.

Es wurde über Patienten mit periventriculärem ZNS Lymphom berichtet, die unter der Gabe von intrathekalem Methotrexat eine Herniation entwickelten.

Fälle von schweren neurologischen unerwünschten Wirkungen, von Kopfschmerzen bis zu Lähmungen, Koma und Apoplexie-ähnlichen Vorfällen wurden meistens bei Jugendlichen beobachtet, die mit intrathekalem oder intravenösem Methotrexat in Kombination mit intravenösem Cytarabin behandelt wurden.

### *Empfohlene Kontrolluntersuchungen*

#### *Allgemein*

Vor der Behandlung sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: gesamtes Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozytenzahl, Leberenzyme, Nierenfunktionstest sowie Thorax-Röntgen.

Untersuchungen auf eine Hepatitis B- oder C-Infektion.

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

Häufigere Untersuchungen sind im Allgemeinen während der antineoplastischen Therapie erforderlich. Zu Beginn der Behandlung, bei Dosierungsänderung oder während einer Phase, in der ein erhöhtes Risiko für erhöhte Methotrexat-Spiegel besteht (z.B. Dehydratation), kann auch eine häufigere Kontrolle erforderlich sein.

Unter Hochdosistherapie ist es bei Patienten mit ausgeprägten Flüssigkeitsansammlungen in dritten Kompartimenten ratsam, diese Flüssigkeiten vor einer Methotrexat-Therapie zu entfernen und die Methotrexat-Plasmaspiegel zu beobachten (siehe «Dosierung/Anwendung», «Pharmakokinetik»).

#### *Lungenfunktionstest*

Wenn eine Erkrankung der Lunge vermutet wird (z.B. interstitielle Pneumonitis), kann die Durchführung eines Lungenfunktionstests hilfreich sein, besonders dann, wenn auch Werte vor Behandlungsbeginn verfügbar sind.

#### *Methotrexat-Spiegel*

Durch Kontrolle der Methotrexat-Serumspiegel, Anpassung der Dosis und Rescue-Massnahmen kann die Toxizität und Mortalität deutlich verringert werden.

Patienten mit bestimmten Befunden wie z.B. Pleuraerguss, Aszites, Magen-Darm-Verschluss, vorangegangener Behandlung mit Cisplatin, Dehydratation, Azidurie und eingeschränkter Nierenfunktion sind prädisponiert für die Entwicklung von erhöhten oder verlängerten Methotrexat-Serumspiegeln und profitieren von regelmässigen Kontrollen der Methotrexat-Spiegel.

Einige Patienten können eine verzögerte Methotrexat-Clearance ohne Vorhandensein der genannten Zustände haben. Es ist wichtig, dass diese Patienten innerhalb von 48 h identifiziert werden können, da die Methotrexat-Toxizität irreversibel sein kann, wenn ein entsprechender Leucovorin-Rescue erst später als 42–48 h nach der Methotrexat-Gabe durchgeführt wird.

Die Methode zur Kontrolle der Methotrexat-Serumspiegel variiert von Einrichtung zu Einrichtung. Die Beobachtung der Methotrexat-Konzentrationen sollte die Bestimmung der Methotrexat-Spiegel nach 24, 48 oder 72 h umfassen sowie eine Einschätzung der Abnahme der Methotrexat-Konzentration (um die Dauer des notwendigen Leucovorin-Rescues bestimmen zu können).

#### *Lachgas Anästhesie*

Die Verabreichung von Methotrexat nach Lachgasanästhesie ist kontraindiziert. Die Verwendung von Distickstoffmonoxid Anästhetika verstärkt den Effekt von Methotrexat auf den Folat Stoffwechsel, was zu einer erhöhten Toxizität wie schwerwiegende unvorhersehbare Myelosuppression, Stomatitis und Neurotoxizität führt (siehe «Kontraindikationen»). Schwerwiegende Neurotoxizität mit fatalem Ausgang wurde insbesondere bei intrathekalen Anwendung von Methotrexat nach Lachgas Anästhesie beobachtet. Dieser Effekt kann durch Folat-Supplementation reduziert werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen sind bei Verabreichung von Methotrexat 36 Stunden nach erfolgter Lachgasanästhesie aufgetreten. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen sind auch nach diesem Intervall noch möglich.

#### *Hinweis zu den Hilfsstoffen*

Methotrexat-Teva onco Injektions-/Infusionslösung 2.5 mg/1 ml und 100 mg/1 ml enthalten beide jeweils weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. sie sind nahezu «natriumfrei».

Methotrexat-Teva onco Injektions-/Infusionslösung 25 mg/1 ml: Dieses Arzneimittel enthält 24.22 mg Natrium pro ml, entsprechend 1,24% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

### **Interaktionen**

#### *Allgemein*

Durch die gleichzeitige Einnahme von Vitaminpräparaten, die Folsäure oder ihre Derivate enthalten, kann die Wirksamkeit von Methotrexat reduziert werden. Ein bestehender Folsäuremangel kann hingegen zu einer erhöhten Methotrexat-Toxizität führen.

NSARs sollten nicht vor oder während einer Methotrexat-Hochdosistherapie und nur mit Vorsicht zusammen mit niedrig dosiertem Methotrexat verabreicht werden. Die gleichzeitige Gabe von einigen NSARs und Methotrexat-Hochdosistherapie führte zu erhöhten und verlängerten Methotrexat-Serumspiegeln, wodurch es zu Todesfällen aufgrund schwerer hämatologischer (inklusive Myelosuppression und aplastischer Anämie) und gastrointestinaler Toxizität kam. Im Tierversuch führten NSARs einschliesslich Salicylsäure zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel. Ferner können NSARs einschliesslich Salicylate Methotrexat aus der Plasmaproteinbindung verdrängen.

Die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) könnte die Ausscheidung von Methotrexat verringern, und dadurch erhöhte Methotrexat Plasma-Spiegel mit klinischen Anzeichen und Symptomen von Toxizität verursachen. Die gleichzeitige Verabreichung von PPIs und hoch dosiertem Methotrexat sollte deshalb vermieden werden, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat und anderen leberschädigenden Arzneimitteln ist eine vermehrte Hepatotoxizität beobachtet worden. Daher sollten Patienten, die während der Methotrexat-Therapie potentiell hepatotoxische Mittel (z.B. Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin, Retinoide) einnehmen, engmaschig bzgl. eines möglichen Auftretens einer erhöhten Hepatotoxizität überwacht werden.

Bei länger andauernder Vorbehandlung mit knochenmarksschädigenden Substanzen (z.B. Sulfonamide, Pyrazolderivate, Indometacin, Phenytoin) kann die myelosuppressive Wirkung verstärkt werden.

#### *Kombination mit Zytostatika*

Bei Kombination von Hochdosis-Methotrexat mit einem potentiell nephrotoxischen Chemotherapeutikum (z.B. Cisplatin) kann es zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität kommen. Bei gleichzeitiger Gabe von intravenösem Cytarabin und intrathekalem Methotrexat sind schwere neurologische unerwünschten Wirkungen wie Kopfschmerzen, Lähmung, Koma und Apoplexie-ähnlichen Zustände aufgetreten. Methotrexat erhöht den Plasmaspiegel von Mercaptopurin. Bei Kombination von Methotrexat und Mercaptopurin kann daher eine Dosisanpassung notwendig sein. Vincaalkaloide und Etoposid können durch Steigerung der intrazellulären Akkumulation von Methotrexat und Methotrexat-Polyglutamaten die Methotrexat-Wirkung verstärken. Kortikosteroide, L-Asparaginase, Bleomycin und Penicillin können durch Hemmung der zellulären Aufnahme von Methotrexat dessen Wirkung vermindern. Hochdosiertes Leucovorin kann die Wirksamkeit von Methotrexat reduzieren. Dies ist insbesondere bei intrathekalen Methotrexat-Verabreichung zu beachten.

#### *Kombination mit Antibiotika*

Penicilline und Sulfonamide können die renale Clearance von Methotrexat reduzieren. Eine hämatologische und gastrointestinale Toxizität wurde in Kombination mit hochdosierter und niedrigdosierter Methotrexat-Gabe beobachtet.

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

Sulfonamide, Tetracycline, Penicillin, Pristinamycin und Chloramphenicol können ferner Methotrexat aus der Plasmaproteinbindung verdrängen.

Ciprofloxacin und andere Fluorchinolone sollten nicht gleichzeitig mit Hochdosis-Methotrexat verabreicht werden, da über verstärkte kutane, renale, hepatische und hämatologische Toxizität berichtet wurde. Methotrexat und Ciprofloxacin sind beide stark an Plasmaproteine gebunden und werden hauptsächlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Es kann sein, dass Ciprofloxacin mit Methotrexat durch Änderung der Plasmaproteinbindung oder Beeinträchtigung der glomerulären Filtration interagiert. Ciprofloxacin vermindert den renalen tubulären Transport. Eine gleichzeitige Verabreichung dieser Substanz mit Methotrexat sollte sorgfältig überwacht werden.

Die Kombination aus Trimethoprim/Sulfamethoxazol hat selten zu einer erhöhten Knochenmarksuppression bei mit Methotrexat behandelten Patienten geführt - möglicherweise aufgrund eines zusätzlichen Antifolateffekts.

Die gleichzeitige Einnahme des Antiprotozoikums Pyrimethamin kann den toxischen Effekt von Methotrexat aufgrund der antifolativen Wirkung verstärken.

#### *Kombination mit Antirheumatika*

Die Anwendung von Methotrexat mit Gold, Penicillamin, Hydroxychloroquin oder Sulfasalazin wurde nicht untersucht und kann zu einem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen führen.

Die Kombination von Methotrexat mit Leflunomid kann das Risiko von Panzytopenien erhöhen.

#### *Andere Kombinationen*

Durch Probenecid wird der renale tubuläre Transport eingeschränkt, es kann Methotrexat aus der Plasmaproteinbindung verdrängen, und kann durch Steigerung der intrazellulären Akkumulation von Methotrexat und Methotrexat-Polyglutamaten die Methotrexat-Wirkung verstärken. Eine gleichzeitige Anwendung von Methotrexat mit Probenecid sollte sorgfältig überwacht werden.

Triamteren kann die Dihydrofolsäurereduktase-Konzentration erhöhen und dadurch die Wirkung von Methotrexat vermindern. Myelosuppression und verringerte Folat-Spiegel wurden bei gleichzeitiger Gabe von Triamteren und Methotrexat berichtet.

Allopurinol kann durch eine Erhöhung der intrazellulären Purinkonzentration die Wirkung von Methotrexat vermindern.

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

Bei Amiodaron Verabreichung an Patienten, die Methotrexat zur Psoriasis Behandlung erhielten, wurden ulzerierende Haut Läsionen beschrieben.

Die Wirkung von Cumarinderivaten (Acenocoumarol, Phenprocoumon) kann durch Methotrexat verstärkt werden (verlängerte Prothrombinzeit durch verminderten Abbau).

Bei gleichzeitiger parenteraler Gabe von Aciclovir und intrathekalen Applikation von Methotrexat sind neurologische Störungen nicht auszuschließen.

#### *Strahlentherapie*

Die Gabe von Methotrexat während einer Radiotherapie kann zu einem erhöhten Risiko für Weichteil- und Knochennekrosen führen.

#### *Erythrozytenkonzentrate*

Erythrozytenkonzentrate sollten nur unter Vorsicht gemeinsam mit Methotrexat verabreicht werden: Patienten, welche 24-h Methotrexat Infusionen und darauffolgende Transfusionen erhalten haben, zeigten verstärkte Anzeichen von Toxizität, unter Umständen verursacht durch die Verlängerung hoher Methotrexat-Serumkonzentrationen.

#### *Psoralen plus UV-Licht (PUVA) Therapie*

Bei wenigen Patienten mit Psoriasis oder Mycosis fungoides (ein kutanes T-Zell-Lymphom), welche eine gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat und PUVA-Therapie (Methoxalen und UV-Licht) erhalten haben, ist Hautkrebs berichtet worden.

#### *Lachgas Anästhesie*

Die Verabreichung von Methotrexat nach Lachgasanästhesie ist kontraindiziert. Die Verwendung von Distickstoffmonoxid Anästhetika verstärkt den Effekt von Methotrexat auf den Folat Stoffwechsel, was zu einer erhöhten Toxizität wie schwerwiegende unvorhersehbare Myelosuppression, Stomatitis und Neurotoxizität führt (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Dieser Effekt kann durch Folat-Supplementation reduziert werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

#### *Verdrängung von Methotrexat aus der Plasmaproteinbindung*

Zusätzlich zu den bereits erwähnten Substanzen können die folgenden Methotrexat ebenfalls aus der Plasmaproteinbindung verdrängen: Doxorubicin, Bleomycin, Cyclophosphamid, Phenytoin, Barbiturate, p-Aminobenzoesäure, Sulfonylharnstoffe.

### **Schwangerschaft, Stillzeit**

#### *Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen*

Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden und müssen während und mindestens 6 Monate nach Abschluss der Therapie mit Methotrexat eine effektive Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Vor Behandlungsbeginn müssen gebärfähige Frauen über das Fehlbildungsrisiko durch Methotrexat aufgeklärt werden. Ausserdem muss eine bestehende Schwangerschaft durch geeignete Massnahmen wie einen Schwangerschaftstest mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Während der Behandlung sollten Schwangerschaftstests nach klinischem Bedarf vorgenommen werden (z.B. nach nicht erfolgter Empfängnisverhütung). Gebärfähige Patientinnen müssen über Schwangerschaftsprävention und -planung beraten werden.

#### *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.

Als Vorsichtsmassnahme sollten sexuell aktive männliche Patienten oder ihre weiblichen Partner während und mindestens 3 Monate nach Abschluss der Therapie mit Methotrexat zuverlässige Empfängnisverhütungsmassnahmen anwenden. In diesem Zeitraum sollten Männer auch keinen Samen spenden.

#### *Schwangerschaft*

Methotrexat ist bei nicht-onkologischen Indikationen während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»). Wenn während der Behandlung mit Methotrexat und bis zu 6 Monate danach eine Schwangerschaft eintritt, muss eine medizinische Beratung über das Risiko schädlicher, im Zusammenhang mit der Therapie stehender Wirkungen auf das Kind erfolgen. Ausserdem sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden, um die normale Entwicklung des Fetus zu bestätigen.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, besonders im ersten Trimenon (siehe «Präklinische Daten»). Methotrexat erwies sich beim Menschen als teratogen; es wurde beobachtet, dass es den Tod des Fetus, Fehlgeburten und/oder fetale Fehlbildungen verursacht (wie kraniofazial, kardiovaskulär, das Zentralnervensystem und die Extremitäten betreffend).

Methotrexat ist ein starkes humanes Teratogen, das bei einer Exposition während der Schwangerschaft das Risiko für Spontanaborte, intrauterine Wachstumsstörungen und kongenitale Fehlbildungen erhöht.

- Spontanaborte wurden bei 42.5% der Schwangeren unter Methotrexat 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 Methotrexat-Dosen höher als 30 mg/Woche während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten vor, aber es sind höhere Raten von Spontanaborten und kongenitaler Fehlbildungen zu erwarten. War Methotrexat vor der Empfängnis abgesetzt worden, wurde über normale Schwangerschaften berichtet.

#### *Stillzeit*

Da eine Möglichkeit für schwere Nebenwirkungen für ein mit Muttermilch gestilltes Kleinkind besteht, ist Methotrexat für stillende Mütter ebenfalls kontraindiziert. Das höchste gemessene Muttermilch/Plasma-Konzentrationsverhältnis lag bei 0,08/1.

#### *Fertilität*

Methotrexat beeinträchtigt die Spermatogenese und Oogenese und kann die Fertilität verringern. Es gibt Berichte, dass Methotrexat beim Menschen Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhoe auslöst. Diese Effekte scheinen nach Beendigung der Therapie reversibel zu sein.

#### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Einige der unter «Unerwünschte Wirkungen» aufgeführten Ereignisse (wie z.B. Schwindel und Schläfrigkeit) können die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Das Auftreten und der Schweregrad akuter Nebenwirkungen sind im Allgemeinen abhängig von der Dosierung und Häufigkeit der Anwendung. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind ulzerative Stomatitis, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Schwindel, Kopfschmerzen, Husten, Alopezie, Erschöpfung und ein Anstieg der Leberenzyme. Obschon sehr selten wurden auch anaphylaktische Reaktionen auf Methotrexat beobachtet. Andere wichtige Nebenwirkungen sind verminderte Resistenz gegenüber Infektionen, abnormale (gewöhnlich «megaloblastische») Erythrozytenmorphologie, lymphoproliferative Störungen, Unwohlsein, übermässige Erschöpfung, Schüttelfrost, Fieber und Schwindel.

Ulzerierende Mundschleimhaut ist für gewöhnlich das früheste Anzeichen einer Toxizität.

Die Suppression der Hämatopoese mit Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder Panzytopenie ist dosisabhängig.

Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen angegeben, welche unter der Anwendung von Methotrexat beschrieben wurden. Die Häufigkeiten sind dabei definiert als «sehr häufig» ( $\geq 1/10$ ), «häufig» ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), «gelegentlich» ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), «selten» ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ), «sehr selten» ( $< 1/10'000$ ), «nicht bekannt» (basierend überwiegend auf Spontanmeldungen aus der Marktüberwachung, genaue Häufigkeit kann nicht abgeschätzt werden).

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

*Gelegentlich:* opportunistische Infektionen (einschliesslich mit Todesfolge).

*Selten:* Sepsis (einschliesslich mit Todesfolge).

*Berichte von:* Infektionen wie Pneumonie, Pneumocystis carinii Pneumonie, Nokardiose, Histoplasmose, Cryptococcus-Mykose, Herpes zoster, Herpes simplex, Hepatitis, disseminierter Herpes simplex und Zytomegalievirus-Infektionen (inklusive Zytomegalievirus-Pneumonie).

Reaktivierung einer Hepatitis B Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis C Infektion.

#### *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*

*Gelegentlich:* lymphoproliferative Störungen (auch reversibel).

*Sehr selten:* Tumorsyndrom (nach i.v.-Gabe).

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

*Häufig:* Lymphadenopathie, Neutropenie, Thrombozytopenie, abnormale (megaloblastische) Erythrozytenmorphologie (megaloblastische Anämie), Leukopenie, Anämie.

*Gelegentlich:* verminderte Hämatopoese.

*Sehr selten:* aplastische Anämie, Panzytopenie, Agranulozytose, Eosinophilie.

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

*Gelegentlich:* anaphylaktoide Reaktionen.

*Sehr selten:* Hypogammaglobulinämie.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

*Häufig:* verminderter Appetit.

*Selten:* Diabetes.

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

*Selten:* Stimmungswechsel, vorübergehende kognitive Dysfunktionen.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

*Sehr häufig:* Schwindel (24%), Kopfschmerzen (24%).

*Häufig:* Parästhesie (Neurotoxizität).

*Gelegentlich:* Krämpfe (nach i.v.-Gabe), Enzephalopathie/Leukenzephalopathie (nach parenteraler Verabreichung), Hemiparese.

*Selten:* Schläfrigkeit, Parese, Sprechstörung einschliesslich Dysarthrie und Aphasie.

*Sehr selten:* ungewöhnliche kraniale Sinnesempfindung, Muskelschwäche, Parästhesie/Hypoästhesie.

*Nicht bekannt:* erhöhter intrakranialer Druck, Arachnoiditis, Paraplegie, Stupor.

#### *Augenerkrankungen*

*Häufig:* Konjunktivitis.

*Selten:* verschwommenes Sehen, schwere Sehstörung.

*Sehr selten:* vorübergehende Blindheit/Sehverlust.

#### *Herzerkrankungen*

*Sehr selten:* Perikarderguss, Perikarditis, plötzlicher Herztod.

#### *Gefässerkrankungen*

*Selten:* Hypotonie, thromboembolische Ereignisse (einschliesslich Thrombophlebitis, arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, tiefer Venenthrombose, Lungenembolie, Retina-Venenthrombose).

*Sehr selten:* Vaskulitis.

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

*Sehr häufig:* Husten (17%).

*Gelegentlich:* (chronische) interstitielle Pneumonie (zum Teil tödlich), Pneumonie, Pleuraerguss.

*Selten:* Pharyngitis, respiratorische Insuffizienz, Lungenfibrose.

*Sehr selten:* chronische obstruktive Lungenerkrankungen.

*Nicht bekannt:* Alveolitis, Brustschmerzen, Hypoxie, pulmonale Alveolarblutung (diese wurde bei Anwendung von Methotrexat in rheumatologischer und damit verwandten Indikationen berichtet).

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

*Sehr häufig:* Übelkeit (52%), Stomatitis (17%), Erbrechen (11%), Durchfall (10%).

*Gelegentlich:* Bauchbeschwerden, Pankreatitis.

*Selten:* Enteritis, gastrointestinale Ulzera und Blutung, Gingivitis, Meläna.

*Sehr selten:* Hämatemesis.

*Nicht bekannt:* intestinale Perforation, nicht-infektiöse Peritonitis, Glossitis.

#### *Affektionen der Leber und Gallenerkrankungen*

*Sehr häufig:* Anstieg der Leberenzyme (15%).

*Selten:* akute Hepatitis, chronische Leberfibrose und -zirrhose, Lebertoxizität.

*Sehr selten:* Abfall des Serumalbumins.

*Einzelberichte:* Leberversagen.

Die chronische Hepatotoxizität trat gewöhnlich nach Anwendung über einen längeren Zeitraum auf (im Allgemeinen nach zwei Jahren oder mehr) und nach einer kumulativen Gesamtdosis von mindestens 1.5 g. In Studien mit Psoriasis-Patienten wurde eine Abhängigkeit der Lebertoxizität von der kumulativen Gesamtdosis festgestellt, die durch Alkoholmissbrauch, Adipositas, Diabetes und fortgeschrittenes Alter gesteigert wird.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

*Sehr häufig:* Alopezie (13%).

*Häufig:* erythematöse Hautausschläge, Pruritus, Dermatitis, Photosensitivität, Hautulzeration.

*Gelegentlich:* Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

*Selten:* Akne, Ekchymosen, Erythema multiforme, noduläres Exanthem, schmerzhaftes Erosionen von psoriatischen Plaques, Pigmentveränderung, Urtikaria, verstärktes Auftreten von subkutanen Rheumaknötchen.

*Sehr selten:* Furunkulose, Teleangiektasien.

*Nicht bekannt:* Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis.

Psoriatische Läsionen können sich durch gleichzeitige UV-Bestrahlung verschlimmern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sog. «Recall»-Reaktionen).

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

*Selten:* Arthralgie, Myalgie, Osteoporose, Belastungsfraktur.

*Nicht bekannt:* Osteonekrose.

Die Gabe von Methotrexat während einer Radiotherapie kann zu einem erhöhten Risiko für Weichteil- und Knochennekrosen führen.

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

*Gelegentlich:* schwere Nephropathie, Niereninsuffizienz, Proteinurie.

*Selten:* Dysurie.

*Sehr selten:* Azotämie, Zystitis, Hämaturie, akutes Nierenversagen.

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse*

*Selten:* Menstruationsstörung.

*Sehr selten:* mangelhafte Ovogenese/Spermatogenese, Impotenz, Unfruchtbarkeit, Libidoverlust, vorübergehende Oligospermie, Scheidenausfluss (vaginal discharge).

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

*Sehr häufig:* Fatigue (26 %).

*Nicht bekannt:* Pyrexie, Schüttelfrost, Unwohlsein, Nekrosen an der Injektionsstelle, Ödem.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Überdosierung**

#### *Anzeichen und Symptome*

Die Symptome umfassen auch die Symptome, die nach pharmakologischen Dosen auftreten können (insbesondere hämatologische und gastrointestinale Reaktionen), wie z.B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Knochenmarkdepression, Mukositis, Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen. In einigen Fällen traten keine Symptome auf. Es gibt Berichte über Todesfälle aufgrund einer dauerhaften Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

Nach einer intrathekalen Überdosierung treten im Allgemeinen ZNS-Symptome, einschliesslich Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Anfälle oder Krämpfe und akute toxische Enzephalopathie auf. In einigen Fällen sind keine Symptome beobachtet worden, in anderen Fällen hatte die intrathekale Überdosis einen tödlichen Ausgang. In den letztgenannten Fällen wurde auch über zerebrale Hernienbildung in Verbindung mit erhöhtem intrakranialen Druck und über toxische Enzephalopathie berichtet.

#### *Behandlung*

Leucovorin ist das Antidot bei einer Methotrexat-Überdosierung. Es kann oral, intramuskulär oder i.v. (Bolusinjektion oder Infusion) verabreicht werden. Bei Patienten mit Malabsorptionssyndrom oder anderen Störungen des Magen-Darm-Traktes (Erbrechen, Diarrhoe, Subileus u.a.), bei denen eine enterale Absorption nicht gewährleistet ist, muss Leucovorin jedoch grundsätzlich parenteral gegeben werden.

Die Anwendung von Leucovorin sollte so schnell wie möglich initiiert werden. Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen Methotrexat-Gabe und Leucovorin-Anwendung nimmt die Wirksamkeit von Leucovorin als Antidot ab. Zur Bestimmung der optimalen Dosis und Dauer der Leucovorin-Gabe ist die Beobachtung der Methotrexat-Serumspiegel notwendig (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Empfohlene Kontrolluntersuchungen»).

Bei Fällen von massiver Überdosierung können Hydratation und Alkalisierung des Urins notwendig sein, um ein Ausfällen von Methotrexat und/oder seiner Metaboliten in den renalen Tubuli zu verhindern. Eine hohe Durchflussrate von Flüssigkeit sowie Alkalisierung des Urins zu pH 6.5–7.0 durch orale oder intravenöse Anwendung von Natrium-Bicarbonat (5×625 mg oral alle 3 h) oder Acetazolamid (500 mg oral 4× täglich) wird als vorbeugende Massnahme empfohlen.

Weder die Standard-Hämodialyse noch die peritoneale Dialyse verbesserten die Methotrexat-Elimination. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde jedoch durch eine akute, intermittierende Hämodialyse mit einem High-flux Dialysator erreicht.

Eine intrathekale Methotrexat-Überdosierung kann eine intensive systemische Unterstützung, eine systemische Hochdosis-Leucovorin-Gabe, eine alkalische Diurese sowie eine schnelle Drainage der Cerebrospinalflüssigkeit und eine ventriculolumbale Perfusion erforderlich machen.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code L01BA01

#### *Wirkungsmechanismus*

Methotrexat, ein Folsäurederivat, ist ein Zytostatikum der Antimetabolitenreihe.

Methotrexat dringt über einen aktiven Transporter für reduzierte Folate und aufgrund einer relativ irreversiblen Bindung in die Zelle ein. Dort wirkt es hauptsächlich während der «S-Phase» der Zellteilung durch kompetitive Hemmung der Dihydrofolsäurereductase. Dihydrofolate werden durch dieses Enzym zu Tetrahydrofolaten reduziert, welche als Carrier für Einkohlenstoff-Gruppen für die Synthese von Purin-Nukleotiden und Thymidylaten fungieren. Methotrexat hemmt damit die DNS-/RNS-Synthese, -Reparatur und Zellproliferation. Die Affinität der Dihydrofolatreduktase für Methotrexat ist wesentlich grösser als die Affinität für Fol- oder Dihydrofolsäure, Aktiv proliferierende Gewebe wie maligne Zellen, Knochenmark, fetale Zellen, Mund- und Darm-Mukosa, psoriasisbefallene Hautbereiche, Haarmatrix sowie die Zellen der Harnblase reagieren im Allgemeinen empfindlicher auf die Wirkung von Methotrexat.

#### *Pharmakodynamik*

Methotrexat weist auch eine immunsuppressive Wirkung auf.

Die Methotrexatwirkung kann durch Gabe von Leucovorin (Folinsäure, N<sup>5</sup>-Formyltetrahydrofolsäure) aufgehoben werden.

Die Anwendung von hochdosiertem Methotrexat gefolgt von Leucovorin wird als Teil einer Behandlung von Patienten mit nicht-metastasierendem Osteosarkom eingesetzt. Die ursprüngliche Rationale einer hochdosierten Methotrexat-Therapie basierte auf dem Konzept des selektiven Rescues von normalem Gewebe durch Leucovorin. Neuere Untersuchungsergebnisse lassen vermuten, dass hochdosiertes Methotrexat auch eine Methotrexat-Resistenz überwinden kann, die durch beeinträchtigten aktiven Transport, verminderte Affinität von Dihydrofolsäurereductase zu Methotrexat, erhöhte

Spiegel an Dihydrofolsäurereduktase aufgrund Genamplifikation oder verminderter Polyglutamatisierung von Methotrexat verursacht wird. Der tatsächliche Wirkmechanismus ist nicht bekannt.

#### *Klinische Wirksamkeit*

Keine Angaben.

### **Pharmakokinetik**

#### *Absorption*

Die Absorption von Methotrexat nach intramuskulärer Verabreichung ist rasch und praktisch vollständig (76–100%, maximale Serumspiegel werden nach 0.25-2 h erreicht).

#### *Distribution*

Nach intravenöser Applikation beträgt das anfängliche Verteilungsvolumen ca. 0,18 l/kg (18% des Körpergewichts) und unter Steady-State-Bedingungen ca. 0,4–0,8 l/kg (40%–80% des Körpergewichts). Methotrexat konkurriert mit reduzierten Folaten um den aktiven, Carrier-vermittelten Zellmembrantransport. Bei Serumkonzentrationen von über 100 µmol/l dominiert die passive Diffusion, durch welche wirksame intrazelluläre Konzentrationen erzielt werden können.

Die Organe mit dem höchsten Methotrexat Spiegel und der längsten Verweildauer sind Leber und Nieren.

Methotrexat wird zu ca. 50% an Serumproteine gebunden.

Die Methotrexat-Verteilung im peritonealen und pleuralen Raum erfolgt langsam. Bei Pleuraerguss oder Ascites können diese «dritten Kompartimente» als Reservoir dienen und die Elimination von Methotrexat verlangsamen, wodurch die systemische Toxizität erhöht wird.

Methotrexat durchdringt in niedrigen Dosen nur wenig die Blut-Hirn-Schranke. Nur bei intrathekaler Applikation bzw. Hochdosistherapie werden therapeutisch wirksame Dosen in der Cerebrospinalflüssigkeit erzielt.

Bei intrathekaler Verabreichung erfolgt der Übergang ins Plasma langsam, sodass Plasmakonzentrationen über einen längeren Zeitraum aufrecht erhalten bleiben.

#### *Metabolismus*

Methotrexat wird intrazellulär reversibel an Polyglutamat gebunden. Kleine Mengen an Methotrexat-Polyglutamaten können für längere Zeit im Gewebe verbleiben. Die Retention und verlängerte Wirkungszeit dieser aktiven Metaboliten variiert in den verschiedenen Geweben und Tumoren. Ein geringer Teil von Methotrexat wird zu 7-Hydroxymethotrexat metabolisiert. Bei Hochdosistherapie kann die Akkumulation dieses Metaboliten signifikant sein. Die Löslichkeit von 7-Hydroxymethotrexat in Wasser ist im Vergleich zur Ausgangssubstanz 3 bis 5-fach geringer.

#### *Elimination*

Die Elimination ist dreiphasisch.

Die terminale Halbwertszeit beträgt bei niedrigen Methotrexat-Dosen ( $\leq 30 \text{ mg/m}^2$ ) ca. 3–10 h, bei Hochdosistherapie 8–15 h.

Die renale Elimination ist der Hauptausscheidungsweg mit aktiver tubulärer Sekretion. Bei der intravenösen Verabreichung werden 80–90% der verabreichten Dosis innerhalb von 24 h unverändert im Urin ausgeschieden. Die biliäre Elimination ist beschränkt und beträgt maximal 10% der verabreichten Dosis. Eine enterohepatische Rezirkulation von Methotrexat wird angenommen.

Die Methotrexat-Clearance liegt im Mittel bei 12 l/h, wobei die Clearance-Rate grossen Schwankungen unterliegt, und im Allgemeinen bei höheren Dosierungen geringer ist.

#### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

##### *Flüssigkeitsretention*

Bei Flüssigkeitsansammlung im extrazellulären Raum wie Aszites und Pleuraerguss können die Methotrexat-Serumspiegel für längere Zeit erhöht sein.

##### *Leberfunktionsstörungen*

Untersuchungen bei Leberinsuffizienz liegen nicht vor.

##### *Nierenfunktionsstörungen*

Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann die Methotrexat-Serumspiegel merklich erhöhen. Es wurde eine Korrelation zwischen der Methotrexat-Clearance und der endogenen Kreatinin-Clearance festgestellt.

##### *Ältere Patienten*

Daten zur Pharmakokinetik bei älteren Patienten liegen nicht vor.

##### *Kinder und Jugendliche*

Bei pädiatrischen Patienten ist die orale Resorption ebenfalls dosisabhängig; es sind jedoch erhebliche Schwankungen möglich (23%-95%). Es fand sich bei Methotrexat-Dosen von  $6.3\text{--}30 \text{ mg/m}^2$  eine terminale Halbwertszeit von 0.7–5.8 h.

Kinder im Alter von 1–4 Jahren haben niedrigere Plasma-steady State Spiegel, ein höheres Verteilungsvolumen und eine grössere Clearance als ältere Kinder und Erwachsene.

### **Präklinische Daten**

Die intraperitoneale LD<sub>50</sub> von Methotrexat lag bei 94 mg/kg bei Mäusen und 6–25 mg/kg bei Ratten. Die orale LD<sub>50</sub> für Ratten war 180 mg/kg. Bei Hunden war eine intravenöse Dosis von 50 mg/kg letal. Die Zielorgane für Toxizität nach einer Einfachdosis waren das hämolympopoietische System und der Gastrointestinaltrakt.

Das Hauptziel der Toxizität von Methotrexat nach mehrfacher Anwendung in Mäusen und Ratten waren das hämolympopoietische System, der Gastrointestinaltrakt, Lungen, Leber, Nieren, Hoden und Haut. Die Toleranz von Mäusen gegenüber dauerhafter Methotrexatbehandlung stieg mit dem Alter.

##### *Karzinogenität*

In Untersuchungen zum karzinogenen Potential von Methotrexat fanden sich in einer Reihe von Tiermodellen keine eindeutigen Hinweise. In tierischen somatischen Zellen und in menschlichen Knochenmarkszellen wurden Chromosomenshäden gefunden, deren klinische Relevanz ungewiss ist.

##### *Reproduktionstoxizität*

Teratogene Wirkungen von Methotrexat sind bei Ratten, Mäusen, Kaninchen und Katzen festgestellt worden.

## **Sonstige Hinweise**

### *Inkompatibilitäten*

Andere Arzneimittel sollten nicht mit Methotrexat-Teva onco in der gleichen Infusionsflasche gemischt werden.

Inkompatibilitäten mit Cytarabin, Fluorouracil und Prednisolon-Natriumphosphat wurden berichtet.

### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

### *Haltbarkeit nach Anbruch*

Methotrexat-Teva onco ist nach Anbruch der Durchstechflasche sofort zu verwenden; aseptische Handhabung vorausgesetzt kann die angebrochene Durchstechflasche maximal 24 h im Kühlschrank (2-8°C) aufbewahrt werden.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schliesst das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

### *Besondere Lagerungshinweise*

In der Originalverpackung, vor Licht geschützt und bei Raumtemperatur (15-25°C) lagern. Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

### *Hinweise für die Handhabung*

#### *Intrathekale und intraventrikuläre Verabreichung*

Methotrexat-Teva onco muss vor Verabreichung mit einem entsprechenden, sterilen konservierungsmittelfreiem Medium, wie NaCl 0,9% auf eine Konzentration von 1 mg/ml verdünnt werden. Es wird eine Injektion über 15-30 Sekunden empfohlen.

#### *Intravenöse Verabreichung*

Methotrexat-Teva onco wird entweder unverdünnt als i.v. Bolusinjektion oder nach Verdünnung als intravenöse Infusion über 20 Minuten bis zu 48 h (je nach Indikation und Dosierung, siehe «Dosierung/Anwendung») verabreicht. Die Verdünnung erfolgt mit NaCl 0,9% oder 5% Glukoselösung.

#### *Intraarterielle Verabreichung*

Bei der intraarteriellen Verabreichung wird Methotrexat unverdünnt verabreicht.

#### *Intramuskuläre Verabreichung*

Bei der intramuskulären Verabreichung wird Methotrexat-Teva onco unverdünnt appliziert.

Dauer der Verabreichung: siehe «Dosierung/Anwendung».

### *Handhabung von Zytostatika*

Bei der Handhabung von Methotrexat-Teva onco, der Zubereitung der Lösungen und der Entsorgung sind die Richtlinien für Zytostatika zu befolgen (siehe auch «Dosierung/Anwendung»).

Methotrexat ist nicht blasenbildend, deshalb ist ein Kontakt mit der Haut nicht gefährlich, wenn es sofort mit Wasser abgewaschen wird. Jedes vorübergehende Brennen kann mit einer milden Crème behandelt werden. Bei Augenkontakt ist sofort mit viel Wasser zu spülen. Falls die Gefahr einer systemischen Absorption von grösseren Mengen Methotrexat vorliegt, sollte Leucovorin gegeben werden.

## **Zulassungsnummer**

47999 (Swissmedic).

## **Packungen**

Durchstechflasche (2 ml) zu 5 mg: 1 [A]

Durchstechflasche (2 ml) zu 50 mg: 1 [A]

Durchstechflasche (20 ml) zu 500 mg: 1 [A]

Durchstechflasche (10 ml) zu 1000 mg: 1 [A]

Durchstechflasche (50 ml) zu 5000 mg: 1 [A]

## **Zulassungsinhaber**

Teva Pharma AG, Basel.

## **Stand der Information**

Juni 2023.

Interne Versionsnummer: 11.1