

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

Bendatrexat 25 mg/ml
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Methotrexat

1 Durchstechflasche mit 2 ml Injektionslösung enthält 50 mg Methotrexat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

Methotrexat zur parenteralen Anwendung (i.v., i.m., i.t.), nur onkologische Anwendungsgebiete

4.1 Anwendungsgebiete

Methotrexat in niedriger (Einzeldosis < 100 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100–1000 mg/m² KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:

Maligne Trophoblastumoren

- als Monotherapie bei Patientinnen mit guter Prognose („low risk“)
- in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln bei Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk“)

Mammakarzinome

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

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich

- zur palliativen Monotherapie im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven

Non-Hodgkin-Lymphome

- im Erwachsenenalter:

Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln

- im Kindesalter:

in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

Methotrexat in niedriger Dosierung wird angewendet zur Behandlung akuter lymphatischer Leukämien im Kindes- und Erwachsenenalter im Rahmen komplexer Therapieprotokolle in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur remissions-erhaltenden Therapie (bei systemischer Anwendung).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung für die Anwendungsgebiete in der Onkologie

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

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

Methotrexat kann intravenös oder intramuskulär oder intrathekal angewendet werden. Bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat dürfen keine konservierungsmittelhaltigen Lösungsmittel verwendet werden und es sollte eine Darreichungsform mit niedriger Konzentration 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.

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

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

Niedrigdosierte Methotrexat-Therapie:

Einzeldosis unter 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF)

Mittelhochdosierte Methotrexat-Therapie:

Einzeldosis zwischen 100 mg/m² bis 1000 mg/m² KOF

Hochdosierte Methotrexat-Therapie:

Einzeldosis über 1000 mg/m² KOF

Calciumfolinat

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

Dosierung bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion:

Die Methotrexat-Dosierungen sind bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Methotrexat-Serumspiegel zu reduzieren.

Durch die Anwendung von Methotrexat kann sich die Nierenfunktion verschlechtern. Da Methotrexat vorwiegend renal eliminiert wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance mit erhöhten, länger anhaltenden Serumkonzentrationen zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können. Die entsprechenden Dosierungsschemata sollten daher bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Verlauf des

Methotrexat-Serumspiegels wie folgt angepasst werden:

Kreatinin-Clearance > 80 ml/min

angegebene Standarddosis

Kreatinin-Clearance = 80 ml/min

75 % der angegebenen Standarddosis

Kreatinin-Clearance = 60 ml/min

63 % der angegebenen Standarddosis

Kreatinin-Clearance < 60 ml/min

Anwendung einer Alternativtherapie

Dosierung bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen:

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

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

Dosierung bei Patienten in höherem Lebensalter:

Die klinische Pharmakologie von Methotrexat ist bei Patienten in höherem Lebensalter nicht vollständig untersucht. Ältere Patienten sollten unter der Behandlung mit Methotrexat besonders engmaschig überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. Da aufgrund des höheren Alters die Leber- und Nierenfunktionsleistungen vermindert und die körpereigenen Folatreserven reduziert sein können, sollten hier relativ niedrige Dosierungen von Methotrexat angewandt werden. Für Patienten höheren Alters (ab 55 Jahren) werden teilweise modifizierte Therapieprotokolle z. B. zur Behandlung der ALL angewendet.

Dosierung bei Kindern:

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

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen:

Hierzu ist Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zu beachten.

Während einer Methotrexatbehandlung müssen Patienten engmaschig überwacht werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können.

Die Applikations- und Dosierungsempfehlungen für die Anwendung von Methotrexat in den verschiedenen Anwendungsgebieten variieren stark. Im Folgenden werden

BENDATREXAT 25 mg/ml



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.

a) Intravenöse und intramuskuläre

Anwendung von Methotrexat:

in der Tumor-Therapie:

Niedrigdosierte (Einzeldosis < 100 mg/m² KOF) und

Mittelhochdosierte (Einzeldosis 100 mg/m² KOF – 1000 mg/m² KOF)

Methotrexat-Therapie

Maligne Trophoblasttumoren

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

Methotrexat in einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht (KG) i. m. an Tag 1 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 Methotrexattherapie
- **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.

b) Intrathekale Anwendung:

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

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

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

- Kinder unter 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 sollte die Konzentration von maximal 5 mg/ml Methotrexat für die intrathekale Anwendung nicht überschritten werden. Eine entsprechende Verdünnung sollte mit Wasser für Injektionszwecke, 0,9 %iger Natriumchloridlösung oder 5 %iger Glucoselösung vorgenommen werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Bendatrexat 25 mg/ml darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- schweren und/oder bestehenden aktiven Infektionen

- Stomatitiden, Ulzera des Magen-Darm-Traktes
- ausgeprägten Leberfunktionseinschränkungen
- ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Funktionsstörungen des hämatopoetischen Systems (z. B. nach vorangegangener Radio- oder Chemotherapie)
- Immundefizienz
- erhöhtem Alkoholkonsum
- Stillzeit (siehe auch Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit)
- Schwangerschaft, es sei denn, es liegt eine vitale Indikation vor (siehe auch Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

Das Absetzen von Methotrexat führt nicht immer zu einer vollständigen Rückbildung aufgetretener Nebenwirkungen.

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

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

Beim Auftreten von **ulzerativer Stomatitis** oder **Diarrhöen, Hämatemesis, Schwarzfärbung des Stuhls** oder **Blut im Stuhl** ist

die Therapie zu unterbrechen, da ansonsten eine hämorrhagische Enteritis und durch Darmperforation bedingte Todesfälle auftreten können.

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

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.

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

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

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

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

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pulmonale Komplikationen, Alveolitis oder Pneumonitis mit Symptomen wie trockener Reizhusten, Fieber, Husten, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Hypoxämie und Infiltraten im Thoraxröntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung mit möglichem tödlichem Ausgang sein. Lungenbiopsien erbrachten unterschiedliche Befunde (z. B. interstitielles Ödem, mononukleäre Infiltrate oder nicht-verkäsende Granulome). Bei Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzusetzen und eine

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

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

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

Unter zytostatischer Therapie ist nach **Impfung mit Lebendimpfstoffen** das Risiko einer Infektion erhöht. Impfungen mit Lebendvakzinen sollten daher bei Patienten unter Methotrexat-Therapie vermieden werden. Es gibt Berichte über disseminierte Kuhpocken-Infektionen nach der Pockenschutzimpfung von Patienten unter Methotrexat-Therapie.

Zytostatika können die Antikörperbildung nach Influenzaimpfung mindern.

Methotrexat kann wegen seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem Impf- und Testergebnisse (immunologische Verfahren zur Erfassung der Immunreaktion) verfälschen. Während einer Methotrexat-Therapie durchgeführte Impfungen können wirkungslos sein.

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

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 und daher keine Behandlung mit Zytostatika erforderten. Beim Auftreten von Lymphomen sollte daher erst die Methotrexat-Therapie abgebrochen werden und erst, wenn das Lymphom nicht zurückgeht eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Lymphomen bei einer Methotrexat-Behandlung konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden.

Folgende **Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen** werden empfohlen (insbesondere bei der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung):

Vor Therapiebeginn sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: komplettes Blutbild mit Differentialblutbild, Leukozyten und Thrombozyten, Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP), Bilirubin, Serumalbumin, Nierenretentionstest (ggf. mit Kreatinin-Clearance), Hepatitis-Serologie

BENDATREXAT 25 mg/ml



(A,B,C), ggf. Tuberkulose-Ausschluss sowie Thorax-Röntgen. Lungenfunktionstests können bei Vermutung einer Lungenerkrankung bzw. 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 Überdosierung). Hierdurch kann die Toxizität und mögliche Mortalität einer Methotrexat-Behandlung erheblich verringert werden.

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

Eine **Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue)** ist im Anschluss an eine Therapie mit Methotrexat ab einer Dosierung von 100 mg/m² KOF durchzuführen. Je nach Höhe der Methotrexat-Dosis und Infusionsdauer sind unterschiedliche Calciumfolinat-Dosen erforderlich zum Schutz des normalen Wechselgewebes vor schweren toxischen Nebenwirkungen.

Eine adäquate Calciumfolinat-Rescue muss innerhalb von 42 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 1000 bis 1500/μl, Thrombozyten 50000 bis 100000/μl).

Leukopenie und Thrombopenie treten im Allgemeinen 4 bis 14 Tage nach Gabe von Methotrexat auf. Selten kommt es 12 bis 21 Tage nach Anwendung von Methotrexat zu einer zweiten leukopenischen Phase. Bei der Behandlung neoplastischer Erkrankungen sollte die Methotrexat-Therapie nur fortgesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko einer schweren Myelosuppression überwiegt.

Erste Anzeichen für diese lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, Ulzerationen der Mundschleimhaut, grippeartige Beschwerden,

starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

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

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

Vorübergehende **Anstiege der Transaminasen** auf das 2–3fache 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 ein Anzeichen für eine schwere Lebertoxizität sein. Bei anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme ist eine Dosisreduktion bzw. eine Unterbrechung der Therapie zu erwägen. Bei Patienten mit länger bestehenden Leberfunktionsstörungen sollte Methotrexat in jedem Fall abgesetzt werden.

Die Enzymbestimmung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer morphologisch fassbaren Leberschädigung, d. h. auch bei normalen Transaminasen kann eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose oder seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden.

Um eine vorbestehende Lebererkrankung bei Patienten mit früheren Hepatitis B- oder C-Infektionen beurteilen zu können, sollten Laboruntersuchungen auf eine Hepatitis B oder C-Infektion durchgeführt werden.

Durch die Anwendung von Methotrexat kann sich die **Nierenfunktion** verschlechtern.

Die **Kontrolle von Kreatinin, Harnstoff und Elektrolyten** insbesondere bei der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung wird an Tag 2 und 3 empfohlen, um eine drohende Ausscheidungsstörung von Methotrexat frühzeitig zu erkennen.

Die Therapie mit Methotrexat kann ein **akutes Nierenversagen** mit Oligurie/Anurie und Anstieg des Kreatininwertes zur Folge haben. Dies ist wahrscheinlich durch Präzipitation von Methotrexat und seiner Metabolite in den renalen Tubuli bedingt.

Liegen Hinweise auf eine **Einschränkung der Nierenfunktion** vor (z. B. ausgeprägte Nebenwirkungen einer vorausgegangenen Methotrexat-Therapie oder Harnabflussstörung), ist die Kreatinin-Clearance zu bestimmen. Eine Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung sollte nur bei einem Kreatininwert im Normbereich durchgeführt werden. Da Methotrexat vorwiegend renal eliminiert wird, ist bei eingeschränkter Kreatinin-Clearance mit einer verzögerten Elimination zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Bei Erhöhung des Kreatinin-Wertes sollte die Dosis reduziert werden, bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen. Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. in höherem Alter) sollte die Überwachung häufiger er-

folgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, die Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.

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

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

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 Gabe gleichzeitig verabreichter Medikamente wie z. B. nichtsteroidale Antirheumatika).

Anwendung bei Kindern

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

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

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

Anwendung bei älteren Patienten

Besondere Vorsicht ist auch bei Patienten in höherem Alter geboten. Die Patienten sollten in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden. Die klinische Pharmakologie von Methotrexat im höheren Lebensalter ist noch nicht vollständig untersucht. Die Dosierung von Methotrexat sollte an die aufgrund des höheren Alters verminderten Leber- und Nierenfunktionsleistungen angepasst werden. Für Patienten höheren Alters (ab 55 Jahren) sind teilweise modifizierte Therapieprotokolle z. B. zur Behandlung der ALL entwickelt worden.

Anwendung bei Männern

Bendatrexat 25 mg/ml kann **erbgutschädigend** wirken. Männern, die mit Methotrexat behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen. Da eine Behandlung mit Methotrexat zu schwerwiegenden und möglicherweise irreversiblen Störungen der Spermatogenese führen kann, sollten sich Männer vor Therapiebeginn über die Möglichkeit einer **Spermakonservierung** beraten lassen.

Bendatrexat 25 mg/ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium proml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Arzneimittel, die einen Folatmangel verursachen und/oder die tubuläre Sekretion herabsetzen, wie z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol haben bei gleichzeitiger Methotrexat-Behandlung in seltenen Fällen zu einer erhöhten Toxizität (Knochenmarksuppression) von Methotrexat geführt. Besondere Vorsicht ist daher auch bei bereits bestehendem Folsäuremangel geboten, da Folat-Mangelzustände die Methotrexat-Toxizität erhöhen können. Andererseits kann die gleichzeitige Verabreichung von **Vitaminpräparaten, die Folsäure oder ihre Derivate enthalten**, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen (z. B. „Over-Rescue“). **Hochdosiertes Calciumfolinat** kann die Wirksamkeit von intrathekal verabreichtem Methotrexat reduzieren.

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

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

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

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

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAs) sollten nicht vor oder während einer **Methotrexat-Hochdosistherapie** verabreicht werden. Die gleichzeitige Gabe von einigen NSAs und Methotrexat Hochdosistherapie führte zu erhöhten und länger anhaltenden Methotrexat-Serumspiegeln, wodurch es zu Todesfällen aufgrund schwerer hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität kam. Im Tierversuch führten nichtsteroidale Antiphlogistika einschließlich Salicylsäure zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel. Daher sollten **NSAs und niedrig dosiertes Methotrexat** nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

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

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

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 Dihydrofolsäurereductase durch diese Substanzen und Methotrexat (Interaktionen zwischen Sulfonamiden und Methotrexat s.o.).

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

Die gleichzeitige Gabe von **Protonenpumpenhemmern** (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) kann zu einer Verzögerung oder Hemmung der renalen Elimination von Methotrexat und damit zu einer indirekten Dosiserhöhung führen.

Patienten, die gleichzeitig mit **Retinoiden**, z. B. Etreinat, und Methotrexat behandelt

werden, sollten engmaschig auf eine möglicherweise erhöhte Hepatotoxizität untersucht werden.

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

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

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

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

Eine **Verminderung der tubulären Sekretion** und infolge dessen eine Steigerung der Toxizität von Methotrexat insbesondere im niedrigen Dosierungsbereich können folgende Arzneimittel bewirken: para-Aminohippursäure, nicht-steroidale 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 potentiell nephrotoxischen Chemotherapeutikum (z. B. Cisplatin) auftreten.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Methotrexat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da Hinweise auf ein teratogenes Risiko (kraniofaziale, kardiovaskuläre und Extremitäten-Fehlbildungen) beim Menschen vorliegen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte deshalb vor Beginn der Therapie mit geeigneten Maßnahmen z. B. Schwangerschaftstests eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden.

BENDATREXAT 25 mg/ml



Da Frauen während und mindestens 3 Monate nach einer Behandlung mit Methotrexat nicht schwanger werden dürfen, sollte eine wirksame **Empfängnisverhütung** praktiziert werden.

Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, oder ist die Behandlung einer schwangeren Patientin unbedingt erforderlich, sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen und die Behandlung nur begonnen werden, wenn der Nutzen das Risiko für den Fötus aufwiegt.

Da Methotrexat erbgutschädigend wirken kann, wird allen Frauen, die einen Kinderwunsch haben, empfohlen, möglichst bereits vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle aufzusuchen.

Stillzeit

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Da bei der Anwendung von Methotrexat zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeugs und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von Dosierung, Anwendungsart und Dauer der Methotrexat-Behandlung. Da es jedoch auch unter niedriger Dosierung und jederzeit während der Therapie zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Einige der u. g. schwerwiegenden Nebenwirkungen können jedoch in sehr seltenen Fällen einen plötzlichen Tod zur Folge haben.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen sollten je nach deren Schweregrad und Intensität ggf. die Dosierung reduziert oder die Therapie unterbrochen und geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.9 Absatz Therapiemaßnahmen bei Überdosierung). Bei Wiederaufnahme einer Methotrexattherapie sollte diese mit Vorsicht weitergeführt werden unter eingehender Begutachtung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöhter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten von Toxizität.

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

trexat-Anwendung auf, Leuko- und Thrombopenie 4–14 Tage nach Methotrexat-Anwendung.

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

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Herzerkrankungen

Selten:	Hypotonie.
Sehr selten:	Perikarderguss, Perikardtamponade, Perikarditis.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Selten:	Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Schleiersehen), schwerwiegende Sehstörungen von unbekannter Ätiologie.
---------	--

Sehr selten:	Periorbitale Ödeme, Blepharitis, Epiphora und Photophobie, Konjunktivitis, vorübergehende Erblindung, Sehverlust.
--------------	---

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig:	Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Pneumonitis, Alveolitis, die zum Tod führen können. (siehe auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
Gelegentlich:	Lungenfibrose, Pleuraerguss.
Selten:	Pharyngitis.
Sehr selten:	Chronische interstitielle obstruktive Lungenerkrankungen, Asthma bronchiale-ähnliche Reaktionen mit Husten, Dyspnoe und pathologischem Befund im Lungenfunktionstest, Pneumocystis-carinii-Pneumonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:	Stomatitis, Bauchschmerzen, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Gabe von Methotrexat).
Häufig:	Diarrhöe.
Gelegentlich:	Gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen, Pancreatitis.
Selten:	Enteritis, Gingivitis, Melaena.
Sehr selten:	Hämatemesis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig:	Erniedrigte Kreatinin-Clearance.
Gelegentlich:	Schwere Nephropathie, Nierenversagen, Zystitis mit Ulzerationen, Blasenentleerungsstörungen, Dysurie, Oligurie, Anurie.
Selten:	Hyperurikämie, erhöhte Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Serum.
Sehr selten:	Azotämie, Hämaturie, Proteinurie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Exantheme, Erytheme, Juckreiz.
Gelegentlich:	Alopezie, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), herpetiforme Hauteruptionen, Photosensibilität, Urtikaria, verstärkte Pigmentierung der Haut, Wundheilungsstörungen.
Selten:	Akne, Hautulzerationen, Ekchymosen, Erythema multiforme, Nodulosis, schmerzhaftes Erosionen von psoriasischer Plaque, verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse, Zunahme von Rheumaknoten.
Sehr selten:	Furunkulose, Teleangiektasie, akute Paronychie. Psoriasisische Läsionen können durch UV-Bestrahlung unter

gleichzeitiger Methotrexat-Therapie verschlechtern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sog. „Recall“-Reaktionen).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und der Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie/Myalgie, Osteoporose.

Selten: Belastungsfraktur.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Diabetes mellitus.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Herpes zoster.

Gelegentlich: Opportunistische Infektionen, die tödlich verlaufen können, einschließlich Lungenentzündungen.

Selten: Sepsis.

Sehr selten: Nokardiose, Histoplasma-Mykose, Cryptococcus-Mykose, Herpes simplex-Hepatitis, disseminierter Herpes simplex, tödlich verlaufende Sepsis, Cytomegalievirus-Infektionen (u. a. Pneumonien).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

Gelegentlich: Maligne Lymphome (siehe auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Sehr selten: Tumorlysesyndrom.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis (als schwere toxische Erscheinung).

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

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Gelegentlich: Fetale Missbildungen.

Selten: Abort.

Sehr selten: Fetal Tod.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, allergische Vaskulitis, Fieber, Immunsuppression.

Sehr selten: Hypogammaglobulinämie.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

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

Selten: Hepatotoxizität, akute Hepatitis.

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

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Vaginale Ulzerationen und Entzündungen.

Selten: Menstruationsstörungen.

Sehr selten: Gestörte Oogenese/Spermatogenese, Impotenz, Unfruchtbarkeit, Libidoverlust, vorübergehende Oligospermie, Scheidenausfluss, Zyklusstörungen, Gynäkomastie.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen.

Selten: Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen.

Nebenwirkungen bei intrathekalen

Anwendung von Methotrexat:

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

- Akute chemische Arachnoiditis (Entzündung der Spinnwebhaut), 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 Spinalnervenzwurzeln) 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 intrathekalen Verabreichung von Methotrexat sollen mögliche Anzeichen für Neurotoxizität (Meningenreizung, vorübergehende oder permanente Lähmung, Enzephalopathie) engmaschig überprüft werden.

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

Es gibt Berichte über Patienten mit periventriculären ZNS-Lymphomen, die bei intrathekalen 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).

4.9 Überdosierung

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome einer Überdosierung:

Die Erfahrungen seit Markteinführung von Methotrexat haben gezeigt, dass eine Überdosierung insbesondere bei oraler Anwendung, aber auch bei intravenöser, intramuskulärer bzw. intrathekalen Anwendung auftrat. In den 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 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 Hernienbildung 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/m² Körperoberfläche muss dieser Behandlung die Gabe von Calciumfolinat folgen. Für die Dosierung und Anwendungsdauer von Calciumfolinat als Antidot wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

b) Therapie:

Behandlung der Intoxikationserscheinungen einer niedrigdosierten Methotrexat-Therapie (Einzeldosis < 100 mg/m² KOF Methotrexat), die auf Tetrahydrofolsäuremangel zurückgeführt werden können: Sofort 6–12 mg Calciumfolinat i. v. oder i. m. Danach mehrfach (mindestens 4mal) die gleiche Dosis in 3–6stündigen 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 zeitlichen Abstand zwischen Methotrexat-Gabe und Calciumfolinat-Anwendung nimmt die Wirksamkeit von Calciumfolinat ab. Zur Bestimmung der

BENDATREXAT 25 mg/ml



optimalen Dosis und Dauer der Calciumfolinat-Gabe ist die Beobachtung der Methotrexat-Serumspiegel erforderlich.

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

Akzidentelle intrathekale Überdosierung kann intensive systemische Gegenmaßnahmen erforderlich machen:

Hohe **systemische – nicht intrathekale** – Calciumfolinatgaben, alkalische Diurese, schnelle Drainage der Cerebrospinalflüssigkeit und ventriculolumbare Perfusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel – endokrine Therapie – Antimetabolite – Folsäure-Analoga – Methotrexat

ATC-Code: L01BA01

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bioverfügbarkeit

100 % bei intravenöser und intramuskulärer Gabe

Verteilung

Nach intravenöser Applikation beträgt das anfängliche Verteilungsvolumen ca. 0,18 l/kg (18 % des Körpergewichtes) und unter Steady-State-Bedingungen ca. 0,4–0,8 l/kg (40 %–80 % des Körpergewichtes). Methotrexat konkurriert mit reduzierten Folaten um den aktiven Carrier-vermittelten Zellmembrantransport. Bei Serumkonzentrationen von über 100 µmol/l wird die passive Diffu-

sion 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. Bei manifestem Meningeosis leucaemica nimmt der Quotient aus Liquor- und Plasmakonzentration um ca. das 10fache zu. Nach intrathekaler Injektion altersabhängiger Dosen werden im Liquor Spitzenkonzentrationen von 100 µmol/l erreicht.

Metabolismus

Methotrexat wird intrahepatisch zu 7-Hydroxy-Methotrexat und 2,4-Diamino-10-Methylpteroinsäure sowie intrazellulär zu Methotrexatpolyglutamaten metabolisiert. Die terminale Halbwertszeit beträgt bei der Anwendung niedriger Methotrexat-Dosen (≤ 30 mg/m² KOF) ca. 3–10 Stunden. In der Hochdosis-therapie beträgt die terminale Halbwertszeit 8–15 Stunden.

Bei pädiatrischen Patienten, die Methotrexat zur Behandlung der ALL erhielten (6,3–30 mg/m² KOF) fand sich eine terminale Halbwertszeit von 0,7–5,8 Stunden.

Elimination

Die Elimination von Methotrexat erfolgt überwiegend renal durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus und ist abhängig von der Dosierung und Anwendungsart. Nach intravenöser Gabe werden 80–90 % der verabreichten Dosis unverändert innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Die biliäre Elimination ist beschränkt und beträgt maximal 10 % der verabreichten Dosis. Methotrexat unterliegt einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf, so dass maximal 10 % der verabreichten Dosis über die Faeces ausgeschieden werden.

Nach intravenöser Injektion wird Methotrexat nach einer wenige Minuten dauernden Verteilungsphase während einer zweiten 12- bis 24-stündigen Phase mit einer Plasma-halbwertszeit von 2 bis 3 Stunden und während einer dritten Phase mit einer Plasma-halbwertszeit von 12 bis 24 Stunden eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Es wurde eine gute Korrelation zwischen der Methotrexat-Clearance und der endogenen Kreatinin-Clearance festgestellt. Einschränkungen der Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion sind derzeit nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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 tumor erzeugendes Potential von Methotrexat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid, Natriumchlorid, Salzsäure 3,1 %, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Inkompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis:

2 Jahre

Nach Anbruch Rest des Arzneimittels verwerfen

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 30 Tage bei +25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im unversehrten Behältnis:

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 1 Durchstechflasche zu 2 ml Methotrexat [N 1]

Originalpackung mit 6 Durchstechflaschen zu 2 ml Methotrexat [N 1]

Originalpackung mit 10 Durchstechflaschen zu 2 ml Methotrexat [N 2]

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Tel.: (089) 45080878-70
Fax: (089) 45080878-80
E-Mail: info@bendalis.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Bendatrexat 25 mg/ml (Abfüllgröße 50 mg):
45379.01.00

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

14.08.2001

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt