

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Lösung enthält 50 mg Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium).

1 Fertigspritze mit 0,15 ml enthält 7,5 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 0,20 ml enthält 10 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 0,25 ml enthält 12,5 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 0,30 ml enthält 15 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 0,35 ml enthält 17,5 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 0,40 ml enthält 20 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 0,45 ml enthält 22,5 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 0,50 ml enthält 25 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 0,55 ml enthält 27,5 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 0,60 ml enthält 30 mg Methotrexat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung in einer Fertigspritze.  
Klare, gelblich-braune Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

metex ist angezeigt für die Behandlung von

- aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten,
- polyarthritischen Formen von schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war,
- schwerer therapieresistenter behindernder Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Phototherapie, PUVA und Retinoide anspricht, sowie schwerer Psoriasis arthropathica bei erwachsenen Patienten.
- leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei erwachsenen Patienten, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

metex sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrungen mit den verschiedenen Eigenschaften des Arzneimittels und seiner Wirkweise haben. Die Anwendung sollte üblicherweise durch medizinisches Fachpersonal erfolgen. Sofern die klinische Situation dies zulässt, kann der behandelnde Arzt die subkutane Anwendung in bestimmten Fällen dem Patienten selbst erlauben. In solchen Fällen muss der Arzt dem Patienten zuvor eine ausführliche Anleitung zur Anwendung geben. metex wird einmal wöchentlich injiziert.

Der Patient muss explizit auf den Umstand hingewiesen werden, dass metex nur einmal wöchentlich angewendet wird. Es wird empfohlen, einen geeigneten festen Wochentag für die Injektion zu vereinbaren.

Die Elimination von Methotrexat ist bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Aszites, Pleuraerguss) eingeschränkt. Diese Patienten müssen besonders sorgfältig auf Toxizitäten überwacht werden. Außerdem ist eine Dosisreduktion oder, in einigen Fällen, ein Abbruch der Behandlung mit Methotrexat erforderlich (siehe Abschnitte 5.2 und 4.4).

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat **einmal wöchentlich** als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Applikation. Je nach individueller Krankheitsaktivität und Verträglichkeit für den Patienten kann die Initialdosis schrittweise um 2,5 mg pro Woche gesteigert werden. Eine wöchentliche Dosis von 25 mg sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden. Jedoch sind Dosierungen über 20 mg/Woche mit einem signifikanten Anstieg der Toxizität verbunden, insbesondere mit Knochenmarksuppression. Mit einem Wirkungseintritt kann nach etwa 4–8 Wochen gerechnet werden. Nach Erreichen des gewünschten therapeutischen Ergebnisses sollte die Dosierung schrittweise auf die niedrigste noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis:

Die empfohlene Dosierung beträgt 10–15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) **einmal wöchentlich**. Bei therapierefraktären Fällen kann die Dosierung auf bis zu 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche **einmal wöchentlich** erhöht werden. Wenn die Dosierung erhöht wird, ist jedoch die Frequenz von Kontrolluntersuchungen zu erhöhen. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Daten zur intravenösen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist die parenterale Gabe auf die subkutane und intramuskuläre Injektion beschränkt.

Patienten mit JIA sollten stets an ein rheumatologisches Zentrum verwiesen werden, das auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen spezialisiert ist.

metex wird für die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Patienten mit Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica:

Es wird empfohlen, eine Testdosis von 5–10 mg parenteral eine Woche vor Therapiebeginn zu applizieren, um idiosynkratische Nebenwirkungen aufzuspüren. Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat **einmal wöchentlich** als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Applikation. Die Dosierung wird schrittweise gesteigert, soll jedoch im Allgemeinen eine Wochendosis von 25 mg Methotrexat nicht überschreiten. Dosierungen über 20 mg/Woche können mit einem signifikanten Anstieg der Toxizität verbunden sein, insbe-

sondere mit Knochenmarksuppression. Mit einem Wirkungseintritt kann im Allgemeinen nach etwa 2–6 Wochen gerechnet werden. Nach Erreichen des gewünschten therapeutischen Ergebnisses sollte die Dosierung schrittweise auf die niedrigste noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Die Dosis sollte nach Bedarf erhöht werden. Sie sollte im Allgemeinen aber die empfohlene wöchentliche Höchstdosis von 25 mg Methotrexat nicht übersteigen. In einigen Ausnahmefällen kann eine höhere Dosierung klinisch begründet sein. Sie sollte jedoch eine wöchentliche Höchstdosis von 30 mg Methotrexat nicht überschreiten, da sich dann die Toxizität deutlich erhöht.

Dosierung bei Patienten mit Morbus Crohn:

- Einleitung der Behandlung:  
25 mg/Woche entweder subkutan, intravenös oder intramuskulär angewendet. Ein Ansprechen auf die Behandlung kann nach etwa 8 bis 12 Wochen erwartet werden.
- Erhaltensbehandlung:  
15 mg/Woche entweder subkutan, intravenös oder intramuskulär angewendet.

Aufgrund mangelnder Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen wird metex zur Behandlung von Morbus Crohn bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

metex sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosierung sollte wie folgt angepasst werden:

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Dosierung                           |
|------------------------------|-------------------------------------|
| > 50                         | 100 %                               |
| 20–50                        | 50 %                                |
| < 20                         | metex darf nicht angewendet werden. |

Siehe Abschnitt 4.3.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit signifikanter bestehender oder vorheriger Lebererkrankung, vor allem falls diese durch Alkohol verursacht ist, sollte Methotrexat, wenn überhaupt, nur mit großer Vorsicht angewendet werden. Ist der Bilirubin-Wert > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), ist Methotrexat kontraindiziert.

Die vollständige Auflistung der Kontraindikationen siehe Abschnitt 4.3.

Anwendung bei älteren Patienten:

Bei älteren Patienten sollte aufgrund eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie geringerer Folat-Reserven, die mit steigendem Alter auftreten, eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Anwendung bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites):

Da die Halbwertszeit bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum bis um das Vierfache verlängert sein kann, kann eine Dosisreduktion oder, in einigen Fällen, ein Abbruch der Behandlung mit Methotrexat erforderlich sein (siehe Abschnitte 5.2 und 4.4).

Dauer und Art der Anwendung:

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

metex Injektionslösung kann intramuskulär, intravenös oder subkutan injiziert werden (bei Kindern und Jugendlichen nur subkutan oder intramuskulär).

Über die Gesamtdauer der Behandlung entscheidet der Arzt.

#### Anmerkung:

Bei einem Wechsel von oraler Verabreichung zu parenteraler Anwendung kann eine Dosisreduktion erforderlich werden, die durch die schwankende Bioverfügbarkeit von Methotrexat nach oraler Verabreichung bedingt ist.

Eine Folsäuresupplementierung kann gemäß aktuellen Behandlungsleitlinien erwogen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

metex darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- stark eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2),
- Alkoholabusus,
- stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4),
- vorbestehende Blutbildveränderungen wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie,
- schwere, akute oder chronische Infektionen wie Tuberkulose, HIV oder andere Immundefizienzsyndrome,
- Ulzera der Mundhöhle und bekannte Ulzera des Magen-Darm-Traktes,
- Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten müssen deutlich darauf hingewiesen werden, dass die Therapie einmal in der Woche angewendet werden muss, nicht jeden Tag.

Patienten, die eine Therapie erhalten, sollten angemessen überwacht werden, damit Anzeichen möglicher toxischer Effekte oder Nebenwirkungen ohne Verzögerung erkannt und beurteilt werden können. Daher sollte Methotrexat nur von oder unter der Aufsicht von Ärzten verabreicht werden, deren Erfahrungen und Kenntnisse die Anwendung einer Therapie mit Antimetaboliten einschließt. Aufgrund des Risikos schwerer oder sogar tödlicher toxischer Reaktionen, sollte der Patient umfassend durch den Arzt über die Risiken und die empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen informiert werden.

metex wird für die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

### Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Vorsichtsmaßnahmen

Vor Therapiebeginn oder nach Wiederaufnahme der Therapie nach einer Therapiepause:

Großes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten, Leberenzymen, Bilirubin, Serumalbumin, Thoraxröntgen und Nierenfunktionstests. Falls klinisch indiziert Ausschluss von Tuberkulose und Hepatitis.

Während der Therapie (während der ersten 6 Monate mindestens monatlich und anschließend mindestens vierteljährlich):

Eine höhere Kontrollfrequenz sollte auch bei Erhöhung der Dosis in Betracht gezogen werden.

1. Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
2. Großes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten. Hämatopoetische Suppression ausgelöst durch Methotrexat kann abrupt und bei augenscheinlich sicheren Dosen auftreten. Bei jeglichem deutlichem Abfall der Leukozyten oder der Thrombozyten ist die Therapie sofort abbrechen und eine entsprechende supportive Therapie ist einzuleiten. Patienten sollen dazu aufgefordert werden, alle Anzeichen und Symptome mitzuteilen, die auf eine Infektion hindeuten. Bei Patienten, die gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel einnehmen (z. B. Leflunomid), sollten Blutbild und Thrombozyten engmaschig überwacht werden.
3. Leberfunktionstests: Besondere Aufmerksamkeit sollte auf das Auftreten von Leberschäden gelegt werden. Die Behandlung sollte nicht begonnen oder sollte unterbrochen werden, wenn Abweichungen von der Norm bei Leberfunktionstests oder Leberbiopsien vorhanden sind oder sich während der Therapie entwickeln. Diese Abweichungen sollten sich innerhalb von zwei Wochen normalisieren. Anschließend kann die Therapie nach Ermessen des Arztes weitergeführt werden. Bei rheumatologischen Indikationen gibt es keine Hinweise, die die Durchführung von Leberbiopsien zur Überwachung der Lebertoxizität unterstützen. Bei Psoriasis-Patienten ist die Notwendigkeit der Durchführung einer Leberbiopsie vor und während der Therapie umstritten. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um festzustellen, ob eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte oder das Propeptid des Kollagen Typ III Lebertoxizität in ausreichender Weise anzeigen kann. Die Entscheidung sollte von Fall zu Fall getroffen werden. Zudem sollte zwischen Patienten ohne Risikofaktoren und Patienten mit Risikofaktoren wie vorherigem exzessivem Alkoholkonsum, persistierender Erhöhung der Leberenzyme, Anamnese mit Lebererkrankungen, Familienanamnese mit erblichen Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Übergewicht und zurückliegendem relevanten Kontakt mit hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien sowie längerfristiger Behandlung mit Methotrexat oder kumulativen Dosen von 1,5 g oder mehr unterschieden werden.

Untersuchung der leberbezogenen Enzyme im Serum: Über einen temporären Anstieg der Transaminasen auf das Zwei- oder Dreifache des oberen Normwerts ist mit einer Häufigkeit von 13–20 % berichtet worden. Im Falle eines konstanten Anstiegs der leberbezogenen Enzyme ist eine Dosisreduktion oder Therapieabbruch in Erwägung zu ziehen.

Aufgrund der potenziell toxischen Wirkung auf die Leber sollten während der Behandlung mit Methotrexat keine zusätzlich hepatotoxischen Arzneimittel gegeben werden, **es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich**, und der Konsum von Alkohol sollte vermieden oder stark reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid) einnehmen, sollte eine engmaschigere Kontrolle der Leberenzyme durchgeführt werden. Dasselbe sollte beachtet werden, wenn gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel angewendet werden (z. B. Leflunomid).

4. Die Nierenfunktion sollte mit Nierenfunktionsprüfungen und Urinanalyse kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Da Methotrexat überwiegend renal ausgeschieden wird, können im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöhte Serumkonzentrationen erwartet werden, die schwere Nebenwirkungen auslösen können.

Bei möglicherweise eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. bei älteren Patienten) sollte die Überwachung engmaschiger erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika) oder potenziell zu Blutbildungsstörungen führen können. Dehydratation kann ebenfalls die Toxizität von Methotrexat steigern.

5. Untersuchung des respiratorischen Systems: Aufmerksam auf Symptome einer beeinträchtigten Lungenfunktion achten und, falls erforderlich, Lungenfunktions-test. Eine Affektion der Lunge erfordert eine schnelle Diagnose und das Absetzen von Methotrexat. Pulmonale Symptome (vor allem trockener Reizhusten) oder unspezifische Lungenentzündung, die während der Methotrexat-Therapie auftreten, können auf eine potenziell gefährliche Schädigung hinweisen und machen eine Unterbrechung der Therapie sowie eine sorgfältige Untersuchung erforderlich. Akute oder chronische interstitielle Pneumonie, die oft mit Bluteosinophilie einhergeht, kann auftreten und es wurden Todesfälle berichtet. Auch wenn das klinische Bild variiert, zeigt der typische Patient mit Methotrexat-induzierter Lungenerkrankung Fieber, Husten, Dyspnoe, Hypoxämie und ein Infiltrat auf dem Röntgenbild des Brustkorbs. Infektionen müssen ausgeschlossen werden. Eine Affektion der Lunge erfordert eine schnelle Diagnose und das Absetzen der Methotrexat-Therapie.

Diese Läsion kann bei allen Dosierungen auftreten.

6. Methotrexat kann aufgrund seiner Wirkung auf das Immunsystem das Ansprechen auf Impfungen beeinträchtigen und das Ergebnis immunologischer Tests beeinflussen. Besondere Vorsicht ist bei Bestehen inaktiver chronischer Infektionen (z.B. Herpes Zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C) geboten, da diese eventuell reaktiviert werden können. Impfungen mit Lebendimpfstoffen dürfen während der Behandlung mit Methotrexat nicht durchgeführt werden.

Maligne Lymphome können bei Patienten auftreten, die niedrig dosiertes Methotrexat erhalten, so dass Methotrexat abgesetzt werden muss. Sollten sich die Lymphome nicht spontan zurückbilden, ist die Einleitung einer zytotoxischen Therapie erforderlich.

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Gabe von Folatantagonisten wie Trimethoprim/Sulfamethoxazol in seltenen Fällen eine akute megaloblastische Panzytopenie verursachen kann.

Durch Bestrahlung verursachte/r Dermatitis oder Sonnenbrand können unter der Behandlung mit Methotrexat wieder auftreten (Recall-Reaktion). Psoriatische Läsionen können sich bei Bestrahlung mit UV-Licht und gleichzeitiger Gabe von Methotrexat verschlimmern.

Bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen wie Aszites oder Pleuraerguss („third space“) ist die Elimination von Methotrexat eingeschränkt. Diese Patienten müssen besonders sorgfältig auf Toxizitäten überwacht werden. Außerdem ist eine Dosisreduktion oder, in einigen Fällen, ein Abbruch der Behandlung mit Methotrexat erforderlich. Pleuraergüsse und Aszites müssen vor dem Beginn der Methotrexat-Behandlung drainiert werden. (siehe Abschnitt 5.2).

Diarrhö und Stomatitis ulcerosa können toxische Wirkungen sein und erfordern eine Unterbrechung der Therapie. Andernfalls können hämorrhagische Enteritis oder Tod durch Darmperforation die Folge sein.

Vitaminpräparate oder andere Produkte, die Folsäure, Folsäure oder deren Derivate enthalten, können die Wirkung von Methotrexat vermindern.

Bei der Behandlung von Psoriasis sollte Methotrexat auf schwere therapieresistente beeinträchtigende Psoriasis beschränkt bleiben, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen anspricht, jedoch nur, wenn die Diagnose mittels einer Biopsie und/oder durch einen Dermatologen gestellt wurde.

Bei onkologischen Patienten wurde unter der Methotrexattherapie über Enzephalopathie/Leukenzephalopathie berichtet. Das Auftreten einer Enzephalopathie/Leukenzephalopathie kann während einer Methotrexattherapie außerhalb onkologischer Anwendungsgebiete nicht ausgeschlossen werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Eine Schwangerschaft ist vor der Behandlung mit metex auszuschließen. Methotrexat ist embryotoxisch und verursacht Abort und fötale Defekte bei Menschen. Während Methotrexat angewendet wird, beeinflusst es die Spermatogenese und Oogenese, was zur Beeinträchtigung der Fertilität führen kann. Diese Wirkungen scheinen nach Absetzen der Therapie reversibel zu sein. Männer und Frauen müssen während und mindestens sechs Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die möglichen Risiken von Auswirkungen auf die Fortpflanzung sollten mit Patientinnen im gebärfähigen Alter besprochen und ihre Partner sollten entsprechend beraten werden (siehe Abschnitt 4.6).

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol, hepatotoxische Arzneimittel, hämatotoxische Arzneimittel

Die Wahrscheinlichkeit, dass Methotrexat hepatotoxische Effekte auslöst, wird durch regelmäßigen Alkoholkonsum und die gleichzeitige Einnahme weiterer hepatotoxischer Arzneimittel erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die gleichzeitig weitere hepatotoxische Arzneimittel (z.B. Leflunomid) einnehmen, sollten besonders aufmerksam überwacht werden. Dies sollte auch berücksichtigt werden, wenn gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel (z.B. Leflunomid, Azathioprin, Retinoide, Sulfasalazin) eingenommen werden. Die Inzidenz von Panzytopenie und Hepatotoxizität kann erhöht sein, wenn Leflunomid mit Methotrexat kombiniert wird.

Die kombinierte Behandlung mit Methotrexat und Retinoiden wie Acitretin oder Etretinat erhöht das Hepatotoxizitätsrisiko.

Orale Antibiotika

Orale Antibiotika wie Tetracykline, Chloramphenicol und nicht resorbierbare Breitbandantibiotika können den enterohepatischen Kreislauf durch Hemmung der Darmflora oder Hemmung der bakteriellen Metabolisierung beeinflussen.

Antibiotika

Antibiotika wie Penicilline, Glykopeptide, Sulfonamide, Ciprofloxacin und Cefalotin können in einzelnen Fällen die renale Clearance von Methotrexat reduzieren, so dass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten könnten.

Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung

Methotrexat ist plasmaproteingebunden und kann durch andere proteingebundene Arzneimittel wie Salicylate, Hypoglykämika, Diuretika, Sulfonamide, Diphenylhydantoine, Tetracykline, Chloramphenicol und p-Aminobenzoesäure sowie saure antiinflammatorische Substanzen verdrängt werden, was bei gleichzeitiger Anwendung zu erhöhter Toxizität führen kann.

Probenecid, schwache organische Säuren, Pyrazole und nichtsteroidale Antiphlogistika

Probenecid, schwache organische Säuren wie Schleifendiuretika und Pyrazole (Phenyl-

butazon) können die Ausscheidung von Methotrexat herabsetzen, und es kann angenommen werden, dass höhere Serumkonzentrationen entstehen, die zu einer höheren hämatologischen Toxizität führen. Das Risiko erhöhter Toxizität besteht auch, wenn niedrig dosiertes Methotrexat mit nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Salicylaten kombiniert wird.

Arzneimittel mit Nebenwirkungen auf das Knochenmark

Bei Behandlung mit Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark haben können (z.B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin) ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Blutbildung zu beachten.

Arzneimittel, die Folatmangel verursachen

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die Folatmangel verursachen (z.B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol), kann zu erhöhter Methotrexat-Toxizität führen. Besondere Vorsicht ist daher bei einem bereits bestehenden Folsäuremangel geboten.

Produkte, die Folsäure oder Folsäure enthalten

Vitaminpräparate oder andere Produkte, die Folsäure, Folsäure oder deren Derivate enthalten, können die Wirkung von Methotrexat vermindern.

Andere Antirheumatika

Ein Anstieg der Toxizität von Methotrexat ist im Allgemeinen nicht zu erwarten, wenn metex gleichzeitig mit anderen Antirheumatika (z.B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Cyclosporin) angewendet wird.

Sulfasalazin

Obwohl die Kombination von Methotrexat und Sulfasalazin wegen der Hemmung der Folsäure-Synthese durch Sulfasalazin eine Wirkungsverstärkung von Methotrexat und damit vermehrt Nebenwirkungen verursachen kann, wurden solche Nebenwirkungen in mehreren Untersuchungen nur in seltenen Einzelfällen beobachtet.

Mercaptopurin

Methotrexat erhöht die Mercaptopurin-Plasmaspiegel. Die Kombination von Methotrexat und Mercaptopurin kann daher eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Protonenpumpenhemmer

Die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol oder Pantoprazol kann zu Wechselwirkungen führen: Gleichzeitige Gabe von Methotrexat und Omeprazol führte zu einer Verzögerung der renalen Elimination von Methotrexat. In Kombination mit Pantoprazol wurde über einen Fall von Hemmung der renalen Elimination des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat mit Myalgie und Schüttelfrost berichtet.

Theophyllin

Methotrexat kann die Theophyllin-Clearance herabsetzen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat sollten die Theophyllinspiegel überwacht werden.

Koffein- oder theophyllinhaltige Getränke

Übermäßiger Genuss koffein- oder theophyllinhaltiger Getränke (Kaffee, koffeinhaltige Softdrinks, schwarzer Tee) sollte während



der Methotrexat-Therapie vermieden werden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

metex ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Tierexperimentelle Studien mit Methotrexat haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Methotrexat beim Menschen teratogen wirkt; es wurde berichtet, dass es den Tod des Fötus und/oder kongenitale Anomalien verursacht. Die Exposition einer begrenzten Anzahl schwangerer Frauen (42) führte zu einer erhöhten Inzidenz (1:14) von Missbildungen (kranial, kardiovaskulär und die Extremitäten betreffend). Wurde Methotrexat vor der Konzeption abgesetzt, wurde über normale Schwangerschaften berichtet. Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden. Falls während der Therapie eine Schwangerschaft eintritt, sollte eine medizinische Beratung zum Risiko unerwünschter Wirkungen für das Kind im Zusammenhang mit einer Methotrexat-Behandlung in Anspruch genommen werden. Daher müssen Patienten im geschlechtsreifen Alter (Frauen und Männer) während der Behandlung mit metex und noch mindestens sechs Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss das Vorliegen einer Schwangerschaft vor Beginn der Behandlung durch entsprechende Untersuchungen (z.B. Schwangerschaftstest) sicher ausgeschlossen werden.

##### Stillzeit

Methotrexat geht in derartigen Konzentrationen in die Muttermilch über, dass ein Risiko für den Säugling besteht. Somit sollte vor der Behandlung abgestellt und während der Behandlung nicht gestillt werden.

##### Fertilität

Da Methotrexat das Erbgut schädigen kann, wird allen Frauen, die schwanger werden wollen, geraten, möglichst vor Beginn der Behandlung eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen. Männer sollten sich vor Beginn der Behandlung über die Möglichkeit der Spermakonservierung beraten lassen.

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

Während der Behandlung können Symptome des zentralen Nervensystems wie Müdigkeit und Schwindel auftreten. metex hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind eine Beeinträchtigung des hämatopoetischen Systems und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Sehr selten: Es wurde über einzelne Fälle von Lymphomen berichtet, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Behandlung mit Methotrexat zurückgebildet haben. Eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Lymphomen bei einer Methotrexat-Behandlung konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden.

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie.

Gelegentlich: Panzytopenie.

Sehr selten: Agranulozytose, schwere Verläufe von Knochenmarkdepression.

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Manifestation eines Diabetes mellitus.

##### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit.

Gelegentlich: Schwindel, Verwirrtheit, Depressionen.

Sehr selten: Sehstörungen, Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesien in den Extremitäten, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Krampfanfälle, Meningismus, Lähmungen.

Nicht bekannt: Leukenzephalopathie

##### Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen.

Sehr selten: Retinopathie.

##### Herzerkrankungen

Selten: Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade.

##### Gefäßerkrankungen

Selten: Hypotonie, thromboembolische Ereignisse.

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

Häufig: Pneumonie, interstitielle Alveolitis/Pneumonitis, oft verbunden mit Eosinophilie. Symptome, die auf potenziell schwere Lungenschädigungen (interstitielle Pneumonitis) hinweisen, sind: trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit und Fieber.

Selten: Lungenfibrose, *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie, Kurzatmigkeit und Asthma bronchiale, Pleuraerguss.

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Stomatitis, Dyspepsie, Übelkeit, Appetitlosigkeit.

Häufig: Ulzerationen der Mundschleimhaut, Diarrhö.

Gelegentlich: Pharyngitis, Enteritis, Erbrechen.

Selten: Ulzerationen des Magen-Darm-Traktes.

Sehr selten: Hämatemesis, Hämatorrhö, toxisches Megakolon.

##### Leber- und Gallenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr häufig: Anstieg der Transaminasen.

Gelegentlich: Leberzirrhose, Leberfibrose und Leberverfettung, Verminderung von Serumalbumin.

Selten: Akute Hepatitis.

Sehr selten: Leberversagen.

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exantheme, Erytheme, Pruritus.

Gelegentlich: Photosensibilität, Haarausfall, Zunahme von Rheumaknoten, Herpes Zoster, Vaskulitis, herpetiforme Hauteruptionen, Urtikaria.

Selten: Verstärkte Pigmentierung, Akne, Ekchymose.

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), verstärkte Pigmentierung der Nägel, akute Paronychie, Furunkulose, Telangiektasie.

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

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose.

##### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen der Harnblase, Nierenfunktionsstörungen, Blasenentleerungsstörungen.

Selten: Niereninsuffizienz, Oligurie, Anurie, Elektrolytstörungen.

##### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen der Vagina.

Sehr selten: Libidoverlust, Impotenz, Gynäkomastie, Oligospermie, Menstruationsstörungen, vaginaler Ausfluss.

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, allergische Vaskulitis, Fieber, Konjunktivitis, Infektion, Sepsis, Wundheilungsstörungen, Hypogammaglobulinämie. Sehr selten: Lokale Schädigungen (Bildung von sterilem Abszess, Lipodystrophie) an der Injektionsstelle nach intramuskulärer oder subkutaner Anwendung.

Das Auftreten und der Schweregrad von Nebenwirkungen hängen von der Höhe der Dosierung und der Häufigkeit der Anwendung ab. Da es jedoch auch bei niedrigerer Dosierung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich.

Bei intramuskulärer Anwendung von Methotrexat kann es an der Injektionsstelle häufig zu lokalen Nebenwirkungen (brennendes Gefühl) oder Schäden (sterile Abszessbildung, Untergang von Fettgewebe) kommen. Die subkutane Anwendung von Methotrexat ist lokal gut verträglich. Es wurden nur leichte örtliche Hautreaktionen beobachtet, die im Laufe der Behandlung abnahmen.

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung  
Toxische Nebenwirkungen von Methotrexat betreffen hauptsächlich das hämatopoetische System.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung  
Das spezifische Antidot zur Neutralisation toxischer Nebenwirkungen von Methotrexat ist Calciumfolinat.

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung sollte eine der schädlichen Methotrexatdosis identische oder eine höhere Dosis Calciumfolinat intravenös oder intramuskulär innerhalb von einer Stunde gegeben werden und es sollte weiter dosiert werden, bis die Methotrexat-Serumspiegel unter  $10^{-7}$  mol/l liegen.

Im Falle einer massiven Überdosierung kann Hydrierung sowie Alkalisierung des Urins erforderlich sein, um die Präzipitation von Methotrexat und/oder seiner Metabolite in den renalen Tubuli zu verhindern. Weder für Hämodialyse noch für Peritonealdialyse konnte der Nachweis erbracht werden, dass sie die Methotrexat-Elimination verbessert. Eine effektive Methotrexat-Clearance ist für akute, intermittierende Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysiergerät berichtet worden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Folsäure-Analoga, ATC-Code: L01BA01  
Antirheumatisches Arzneimittel zur Behandlung von chronischen, entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis.  
Immunmodulierende und entzündungshemmende Substanz zur Behandlung von Morbus Crohn.

##### Wirkmechanismus

Methotrexat ist ein Folsäure-Analogon, der zur Gruppe der zytotoxischen Substanzen der sogenannten Antimetabolite gehört. Er wirkt über die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert somit die DNS-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung der Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, chronischen Polyarthrit und des Morbus Crohn auf einer anti-inflammatorischen oder immunsuppressiven Wirkung beruht und in welchem Ausmaß ein Methotrexat-induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration zu diesen Effekten beiträgt.

Internationale klinische Richtlinien beinhalten die Anwendung von Methotrexat als Therapie zweiter Wahl bei Morbus Crohn-Patienten, die eine Therapie erster Wahl mit immunmodulierenden Substanzen wie Azathioprin (AZA) oder 6-Mercaptopurin (6-MP)

nicht vertragen oder darauf nicht angesprochen haben.

Die Nebenwirkungen, die in den Morbus Crohn-Studien mit Methotrexat bei kumulativen Dosen beobachtet wurden, zeigen im Vergleich zum bereits bekannten Profil kein verändertes Sicherheitsprofil für Methotrexat. Daher muss Methotrexat bei der Behandlung von Morbus Crohn genauso vorsichtig angewendet werden wie bei anderen rheumatischen und nicht-rheumatischen Indikationen von Methotrexat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Verteilung

Nach oraler Anwendung wird Methotrexat vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. Im Falle einer niedrigen Dosierung (Dosierungen zwischen  $7,5 \text{ mg/m}^2$  und  $80 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche), beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit etwa 70 %, jedoch sind beträchtliche inter- und intraindividuelle Abweichungen möglich (25–100 %). Die maximalen Serumkonzentrationen werden nach 1–2 Stunden erreicht.

##### Biotransformation

Die Bioverfügbarkeit bei subkutaner, intravenöser und intramuskulärer Injektion ist vergleichbar und beträgt fast 100 %.

##### Elimination

Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt etwa 50 %. Nach der Verteilung in die Körpergewebe sind hohe Konzentrationen in Form von Polyglutamaten vor allem in Leber, Niere und Milz nachweisbar, die wochen- bis monatelang retiniert werden können. Bei niedriger Dosierung tritt Methotrexat in minimalen Mengen in den Liquor über. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Mittel 6–7 Stunden und weist eine erhebliche Schwankungsbreite auf (3–17 Stunden). Bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertszeit bis um das Vierfache verlängert sein.

Etwa 10 % der angewendeten Methotrexat-Dosis werden hepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend unverändert renal durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus. Etwa 5–20 % Methotrexat und 1–5 % 7-Hydroxymethotrexat werden biliär eliminiert. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf.

Die Elimination verläuft bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich verzögert. Eine verminderte Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion ist derzeit nicht bekannt.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Methotrexat die Fertilität beeinträchtigt und embryo- und fetotoxisch sowie teratogen ist. Methotrexat wirkt *in vivo* und *in vitro* mutagen. Da konventionelle Karzinogenitätsstudien nicht durchgeführt wurden und die Datenlage aus chronischen Toxizitätsstudien an Nagetieren uneinheitlich ist, gilt Methotrexat in Bezug auf seine Karzinogenität für den Menschen als nicht klassifizierbar.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid  
Natriumhydroxid zur pH-Einstellung  
Wasser für Injektionszwecke

#### 6.2 Inkompatibilitäten

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

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

##### Art des Behältnisses:

Fertigspritzen aus farblosem Glas (Typ I) mit 1 ml Fassungsvermögen und eingeklebter Injektionsnadel. Kolbenartige Stopfen aus Chlorobutyl-Kautschuk (Typ I) und auf den Stopfen aufgesetzte Polystyrol-Stäbe, die den Spritzenkolben bilden

oder

Fertigspritzen aus farblosem Glas (Typ I) mit 1 ml Fassungsvermögen und beigefügter Injektionsnadel. Kolbenartige Stopfen aus Chlorobutyl-Kautschuk (Typ I) und auf den Stopfen aufgesetzte Polystyrol-Stäbe, die den Spritzenkolben bilden.

##### Packungsgrößen:

Fertigspritzen mit 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml oder 0,60 ml Lösung erhältlich in Packungen zu 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 oder 24 Spritzen mit eingeklebter s.c.-Injektionsnadel und Alkoholtupfern

oder

Fertigspritzen mit 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml oder 0,60 ml Lösung erhältlich in Packungen zu 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 oder 24 Spritzen mit beigefügter s.c.-Injektionsnadel und Alkoholtupfern.

Für die i.m.- und i.v.-Verabreichung muss eine für diese Arten der Anwendung geeignete Nadel verwendet werden: Die in der Packung mitgelieferte Nadel eignet sich ausschließlich für die s.c.-Anwendung.

Alle Packungsgrößen sind mit Skalierung erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Art der Handhabung und Entsorgung muss der anderer zytotoxischer Zubereitungen entsprechen, in Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen. Medizinisches Fachpersonal, das schwanger ist, sollte nicht mit metex umgehen und/oder es verabreichen.

Methotrexat sollte nicht mit der Hautoberfläche oder den Schleimhäuten in Berührung kommen. Im Falle einer Verunreinigung müssen die betroffenen Bereiche sofort mit reichlich Wasser abgespült werden.

Nur zur einmaligen Anwendung. Jegliche nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

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

#### **Hinweise zur subkutanen Anwendung**

Für die Injektion eignen sich die folgenden Stellen am besten:

- oberer Bereich des Oberschenkels,
  - Bauch mit Ausnahme des Nabelbereichs.
1. Den Bereich der gewählten Injektionsstelle säubern (z.B. mithilfe des beigefügten Alkoholtupfers).
  2. Die Plastikschutzkappe gerade von der Spritze abziehen.
  3. Durch leichtes Zusammendrücken der Haut an der Injektionsstelle eine Hautfalte bilden.
  4. Die Haut muss bis zum Herausziehen der Spritze nach erfolgter Injektion zusammengedrückt bleiben.
  5. Die Nadel in einem 90-Grad-Winkel ganz in die Haut einstechen.
  6. Den Kolben langsam herunterdrücken und die Flüssigkeit unter die Haut injizieren. Die Spritze im 90-Grad-Winkel aus der Haut herausziehen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate  
mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

70930.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung  
18. Dezember 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung  
02. Oktober 2013

#### **10. STAND DER INFORMATION**

01.2016

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt