

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

metex® PEN 7,5 mg Fertigpen
 metex® PEN 10 mg Fertigpen
 metex® PEN 12,5 mg Fertigpen
 metex® PEN 15 mg Fertigpen
 metex® PEN 17,5 mg Fertigpen
 metex® PEN 20 mg Fertigpen
 metex® PEN 22,5 mg Fertigpen
 metex® PEN 25 mg Fertigpen
 metex® PEN 27,5 mg Fertigpen
 metex® PEN 30 mg Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

1 Fertigpen mit 0,15 ml enthält 7,5 mg Methotrexat.
 1 Fertigpen mit 0,20 ml enthält 10 mg Methotrexat.
 1 Fertigpen mit 0,25 ml enthält 12,5 mg Methotrexat.
 1 Fertigpen mit 0,30 ml enthält 15 mg Methotrexat.
 1 Fertigpen mit 0,35 ml enthält 17,5 mg Methotrexat.
 1 Fertigpen mit 0,40 ml enthält 20 mg Methotrexat.
 1 Fertigpen mit 0,45 ml enthält 22,5 mg Methotrexat.
 1 Fertigpen mit 0,50 ml enthält 25 mg Methotrexat.
 1 Fertigpen mit 0,55 ml enthält 27,5 mg Methotrexat.
 1 Fertigpen mit 0,60 ml enthält 30 mg Methotrexat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen.
 Klare, gelblich-braune Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

metex PEN 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat:
 Methotrexat zur Therapie von **rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen darf nur 1 x wöchentlich** eingenommen/angewendet werden.

Fehlerhafte Dosierung von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich tödlich verlaufender führen. Das medizinische Personal und die Patienten sind entsprechend zu unterweisen.

metex PEN sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrungen mit den verschiedenen Eigenschaften des Arzneimittels und seiner Wirkweise haben. Die Behandlung mit metex PEN sollte unter Aufsicht eines Arztes begonnen werden. Die Patienten müssen hinsichtlich der korrekten Injektionstechnik geschult werden. metex PEN wird subkutan appliziert. Die erste metex PEN-Injektion sollte unter unmittelbarer medizinischer Aufsicht durchgeführt werden. Wenn Patienten sich selbst metex PEN injizieren möchten, müssen sie entsprechend geschult werden und die Möglichkeit haben, fachlichen Rat einzuholen. metex PEN wird **einmal wöchentlich** injiziert.

Der Patient muss explizit auf den ungewöhnlichen Umstand hingewiesen werden, dass metex PEN **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 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/m² Körperoberfläche (KOF) **einmal wöchentlich**. Bei therapierefraktären Fällen kann die Dosierung auf bis zu 20 mg/m² 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 Injektion beschränkt.

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

metex PEN 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 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, insbesondere 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.

Wöchentliche Höchstdosis

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.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierung
≥ 60	100 %
30–59	50 %
< 30	metex PEN 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 PEN Injektionslösung, Fertipen kann nur subkutan injiziert werden.

Über die Gesamtdauer der Behandlung entscheidet der Arzt.

Eine Anleitung zur Anwendung von metex PEN Injektionslösung, Fertipen ist in der Gebrauchsinformation zu finden.

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 PEN darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2),
- Alkoholabusus,
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 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 die Behandlung mit Methotrexat nur von Ärzten und unter deren Aufsicht begonnen 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 PEN 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 VorsichtsmaßnahmenVor 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 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 Leberer-

krankungen, 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 Zweifache 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 zusätzlichen 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 Niereninsuffizienz 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 Lungen-

erkrankung Fieber, Husten, Dyspnoe, Hypoxämie und ein Infiltrat auf dem Röntgenbild des Brustkorbs. Infektionen müssen ausgeschlossen werden. 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.

Enzephalopathie/Leukenzephalopathie wurde bei Patienten in onkologischen Indikationen unter Methotrexat-Therapie beobachtet und kann für nicht-onkologische Indikationen nicht ausgeschlossen werden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertipgen.

Eine Schwangerschaft ist vor der Behandlung mit metex PEN 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 Etretnat erhöht das Hepatotoxizitätsrisiko.

Orale Antibiotika

Orale Antibiotika wie Tetrazykline, 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, Tetrazykline, 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 (Phenylbutazon) 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 nicht-steroidalen 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 PEN 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 PEN 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 fetale Missbildungen 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 PEN 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. Es wurde berichtet, dass Methotrexat Fehlgeburten verursachen kann.

Stillzeit

Methotrexat wird in die Muttermilch ausgeschieden. Da gestillte Kinder möglicherweise schwere Nebenwirkungen erleiden können, ist Methotrexat während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Daher muss das Stillen vor und während der Behandlung unterbrochen 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 PEN 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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Pharyngitis.

Selten: Infektionen einschließlich Reaktivierung inaktiver chronischer Infektionen, Sepsis Konjunktivitis.

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.

Nicht bekannt: Eosinophilie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Hypogammaglobulinämie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Manifestation eines Diabetes mellitus.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen, Verwirrtheit.

Selten: Stimmungsschwankungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit.

Gelegentlich: Schwindel.

Selten: Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie.

Sehr selten: Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesien in den Extremitäten, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Krampfanfälle, Meningismus, akute aseptische Meningitis, Lähmungen. Nicht bekannt: Enzephalopathie/Leukenzephalopathie.

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Schleiersehen).

Sehr selten: Sehverschlechterung, Retinopathie.

Herzkrankungen

Selten: Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade.

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypotonie, thromboembolische Ereignisse einschließlich arterieller und zere-

braler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie.

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.

Nicht bekannt: Nasenbluten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Stomatitis, Dyspepsie, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen.

Häufig: Ulzerationen der Mundschleimhaut, Diarrhö.

Gelegentlich: Ulzerationen und Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Enteritis, Erbrechen, Pankreatitis.

Selten: Gingivitis.

Sehr selten: Hämatemesis, Hämatorrhö, toxisches Megakolon.

Leber- und Gallenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr häufig: Abnorme Leberfunktionstests (Anstieg von ALAT, ASAT, Alkalische Phosphatase und Bilirubin).

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

Selten: Akute Hepatitis.

Sehr selten: Leberversagen.

Nicht bekannt: Leberinsuffizienz.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exantheme, Erytheme, Pruritus.

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

Selten: Verstärkte Pigmentierung, Akne, Petechien, Ekchymose, allergische Vaskulitis.

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

Nicht bekannt: Hautblutungen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie und Osteoporose.

Selten: Belastungsfraktur.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Selten: Nierenversagen, Oligurie, Anurie, Elektrolytstörungen.

Nicht bekannt: Proteinurie.

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: Fieber, Wundheilungsstörungen.
Nicht bekannt: Grippeartige Beschwerden, Asthenie.

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.

Die subkutane Anwendung von Methotrexat ist lokal gut verträglich. Es wurden nur leichte örtliche Hautreaktionen beobachtet (z.B. Brennen, Erytheme, Schwellungen, Verfärbungen, Pruritus, starker Juckreiz, Schmerzen), die im Laufe der Behandlung abnehmen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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, andere Immunsuppressiva
ATC-Code: L01BA01
Antirheumatisches Arzneimittel zur Behandlung von chronischen, entzündlichen rheu-

matischen Erkrankungen und polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis.

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 und chronischen Polyarthritiden auf einer anti-inflammatorischen oder immunsuppressiven Wirkung beruht und in welchem Ausmaß ein Methotrexat-induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosinkonzentration zu diesen Effekten beiträgt.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Nach oraler Anwendung wird Methotrexat vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. Im Falle einer niedrigen Dosierung (Dosierungen zwischen 7,5 mg/m² und 80 mg/m² 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.

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

Verteilung

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.

Biotransformation

Etwa 10% der angewendeten Methotrexat-Dosis werden hepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat.

Elimination

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 Karzinogeni-

tätsstudien 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 Fertigpens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des BehältnissesArt des Behältnisses:

Fertigpens, die eine farblose Fertigspritze (Glas) mit kolbenartigem Stopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und eingeklebter Injektionsnadel enthalten. Außen ist die Spritze mit einer Vorrichtung zur Selbstverabreichung (Pen) ausgestattet.

Packungsgrößen:

Fertigpens 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, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 oder 24 Fertigpens und Alkoholtupfern.

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 in Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen erfolgen. Medizinisches Fachpersonal, das schwanger ist, sollte nicht mit metex PEN 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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
D-22880 Wedel

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

86737.00.00
86738.00.00
86739.00.00
86740.00.00
86741.00.00
86742.00.00
86743.00.00
86744.00.00
86745.00.00
86746.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt