

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.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Methotrexat-Dinatrium

1 ml Injektionslösung enthält 8,22 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 7,5 mg Methotrexat.

1 Durchstechflasche mit 1 ml Injektionslösung, entsprechend 7,5 mg Methotrexat.

1 Durchstechflasche mit 1,34 ml Injektionslösung, entsprechend 10 mg Methotrexat.

1 Durchstechflasche mit 2 ml Injektionslösung, entsprechend 15 mg Methotrexat.

1 Durchstechflasche mit 2,67 ml Injektionslösung, entsprechend 20 mg Methotrexat.

1 Durchstechflasche mit 3,34 ml Injektionslösung, entsprechend 25 mg Methotrexat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

metex Injektionslösung 7,5 mg/ml ist eine klare, gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis)

a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird.

b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen“) Formen der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis).

Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, und der Psoriasis arthropathica.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Injektion von metex erfolgt **einmal wöchentlich**. Auf die Besonderheit der einmal wöchentlichen Gabe ist der Patient/die Patientin ausdrücklich hinzuweisen! Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Injektion ausdrücklich festzulegen.

Aufgrund der im Alter verminderten Leber- und Nierenfunktionsleistungen und niedriger Folatreserven sollen in höherem Lebensalter relativ niedrige Dosierungen angewandt werden.

Dosierung bei rheumatoider Arthritis

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich oral, als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Applikation (s. Abschnitt Art und Dauer der Anwendung).

Je nach Krankheitsaktivität kann bei guter Verträglichkeit die Initialdosis schrittweise um 2,5 mg gesteigert werden. Eine Wochendosis von 25 mg Methotrexat soll nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte – soweit möglich – die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

Dosierung bei schwersten Formen der 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 oder orale Gabe. Die Dosierung wird schrittweise gesteigert, soll jedoch im Allgemeinen eine Wochendosis von 30 mg Methotrexat nicht überschreiten. Ein Therapieergebnis kann im Allgemeinen nach ca. 2–6 Wochen erwartet werden. Nach Erreichen des gewünschten therapeutischen Resultats sollte die Dosierung schrittweise auf die niedrigste noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Kreatinin-Clearance (ml/min)

> 50 100 %

20–50 50 %

< 20 Methotrexat darf nicht angewendet werden.

Art und Dauer der Anwendung

metex kann intramuskulär oder intravenös injiziert werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die Methotrexat-Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis vulgaris und der Psoriasis arthropathica stellt eine längerfristige Behandlung dar.

Rheumatoide Arthritis

Mit einem Ansprechen auf die Therapie bei rheumatoider Arthritis ist etwa nach 4–8 Wochen zu rechnen. Nach Absetzen der Behandlung kann es zu einem Wiederauftreten der Symptome kommen.

Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica

Ein Ansprechen der Therapie tritt im Allgemeinen nach 2–6 Wochen ein. Danach wird die Therapie entsprechend dem klinischen Bild und den Laborparameterveränderungen weitergeführt oder abgesetzt.

4.3 Gegenanzeigen

metex darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min).
- Leberschäden.
- Erkrankungen des blutbildenden Systems.
- erhöhtem Alkoholkonsum.
- schweren, akuten oder chronischen Infektionen wie Tuberkulose und HIV.
- Ulzera (Geschwüre) des Magen-Darm-Trakts.
- Schwangerschaft, Stillzeit (s.a. Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen seiner potenziell hepatotoxischen Wirkung sollte auf regelmäßigen Alkoholkonsum während der Therapie mit Methotrexat verzichtet werden. Durch Einnahme anderer potenziell leberschädigender Mittel wird die lebertoxische Wirkung von Methotrexat verstärkt. Patienten, die während der Methotrexat-Therapie potenziell hepatotoxische Mittel (z.B. Leflunomid) einnehmen, sollten diesbezüglich engmaschig überwacht werden. Analoges ist bei der gleichzeitigen Gabe von potenziell hämatotoxischen Mitteln (z.B. Leflunomid) zu berücksichtigen.

Wegen seiner potenziell lebertoxischen Wirkung wird empfohlen, während der Methotrexat-Therapie keine zusätzlich leberschädigenden Arzneimittel einzunehmen und auf Alkohol zu verzichten bzw. den Alkoholkonsum deutlich einzuschränken.

Bei Vorliegen von Risikofaktoren wie z.B. einer – auch grenzwertig – eingeschränkten Nierenfunktion wird von der gleichzeitigen Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika abgeraten (Verstärkung der Toxizität möglich).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte aufgrund einer bei diesen Patienten verzögerten Methotrexat-Elimination die Methotrexat-Therapie nur mit erhöhter Vorsicht und niedriger Dosierung durchgeführt werden (s. Abschnitt 4.2).

Auch Zustände (Erbrechen, Diarrhöe, Stomatitis), die zu Dehydratation führen, können die Toxizität von Methotrexat aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel steigern. In solchen Fällen sollte die Anwendung mit Methotrexat

bis zum Sistieren der Symptome unterbrochen werden.

Methotrexat wird nur langsam aus pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen (sog. „third space“), wie Aszites oder Pleuraergüsse, ausgeschieden, was zu einer verlängerten Plasmaeliminations-Halbwertszeit und unerwarteter Toxizität führt.

Besondere Vorsicht ist geboten bei bestehendem insulinpflichtigen Diabetes mellitus sowie bei einer Einschränkung der Lungenfunktion.

Methotrexat kann aufgrund seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem Impf- und Testergebnisse (immunologische Testverfahren zur Erfassung der Immunreaktivität) verfälschen. Während einer Therapie mit Methotrexat sollen keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden.

Weiterhin ist bei Vorliegen einer inaktiven, chronischen Infektion (z. B. Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C) besondere Vorsicht aufgrund einer möglichen Aktivierung geboten.

Psoriatische Läsionen können sich durch UV-Bestrahlung unter gleichzeitiger Methotrexat-Therapie verschlimmern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sog. „Recall“-Reaktionen).

Anwendung bei älteren Menschen

Ferner sollten insbesondere ältere Patienten in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden (s. Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Eine metex-Therapie sollte bei Kindern und Jugendlichen nur von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der betreffenden rheumatischen Erkrankung verfügen.

Hinweise

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 zu unterrichten, beim Auftreten von Nebenwirkungen unmittelbar den Arzt aufzusuchen sowie über die nachfolgend notwendige Überwachung der Nebenwirkungen (einschließlich regelmäßiger Labortests) zu informieren. Ein möglicher Einfluss auf die Fortpflanzungsfähigkeit sollte sowohl mit männlichen als auch mit weiblichen Patienten, die mit Methotrexat behandelt werden, besprochen werden.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

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

Vor Therapiebeginn:

- Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten

- Leberenzyme (ALT [GPT], AST [GOT], AP), Bilirubin
- Serumalbumin
- Nierenretentionsparameter (ggf. mit Kreatinin-Clearance)
- Hepatitis-Serologie (A, B, C)
- ggf. Tuberkulose-Ausschluss
- ggf. Thorax-Röntgen

Während der Therapie (während der ersten 6 Monate mindestens monatlich, danach mindestens vierteljährlich): Eine höhere Kontrollfrequenz sollte bei Erhöhung der Dosis in Betracht gezogen werden.

1. Inspektionen der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
2. Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten.
3. Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum: Vorübergehende Anstiege der Transaminasen auf das zwei- bis dreifache der Norm werden in einer Häufigkeit von 13–20 % der Patienten angegeben. Anhaltende Anomalien der leberbezogenen Enzyme und/oder ein Abfall des Serumalbumins können Anzeichen für eine schwere Lebertoxizität sein. Die Enzymbestimmung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer morphologisch fassbaren Leberschädigung, d. h., auch bei normalen Transaminasen kann eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose, seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktionen bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden. Für schwerste Formen der Psoriasis s. a. Pkt. 6. Leberbiopsie.
4. Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatinin-Werte im Serum:
Bei Erhöhung des Serum-Kreatinins 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. im höheren Alter) sollte die Überwachung häufiger (engmaschig) erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nicht-steroidale Antiphlogistika) oder potenziell zu Blutbildungsstörungen führen können.
5. Befragung bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung.
6. Bei der längerfristigen Behandlung schwerster Formen der Psoriasis mit Methotrexat sollten aufgrund des hepatotoxischen Potenzials Leberbiopsien durchgeführt werden. Es hat sich als sinnvoll erwiesen, zwischen Patienten mit normalem und erhöhtem Risiko für Leberschäden zu unterscheiden.

a) Patienten ohne Risikofaktoren:

Eine Leberbiopsie vor dem Erreichen einer Kumulativdosis von 1,0–1,5 g ist nach gegenwärtigem medizinischem Wissensstand nicht erforderlich.

b) Patienten mit Risikofaktoren:

Dazu gehören primär:

- Anamnestischer Alkoholabusus
- Persistierende Erhöhung der Leberenzyme
- Anamnestische Lebererkrankung einschließlich chronische Hepatitis B oder C
- Familienanamnese einer erblichen Lebererkrankung

Und in zweiter Linie (mit wahrscheinlich geringerer Relevanz):

- Diabetes mellitus
- Adipositas
- Anamnestische Exposition gegenüber hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien

Für diese Patienten wird eine Leberbiopsie bei bzw. kurz nach der Initiierung einer Therapie mit Methotrexat empfohlen. Da ein kleiner Prozentsatz der Patienten aus verschiedenen Gründen die Therapie nach 2–4 Monaten abbricht, kann die erste Biopsie bis zu einem Zeitpunkt nach dieser Initialphase aufgeschoben werden. Sie sollte dann erfolgen, wenn eine längerfristige Therapie angenommen werden kann.

Wiederholte Leberbiopsien nach Erreichen einer Kumulativdosis von jeweils 1,0–1,5 g werden empfohlen.

In den folgenden Fällen kann von einer Leberbiopsie abgesehen werden:

- Ältere Patienten
- Patienten mit einer akuten Erkrankung
- Patienten mit Kontraindikation für eine Leberbiopsie (z. B. kardiale Instabilität, Veränderung der Blutgerinnungsparameter)
- Patienten mit geringer Lebenserwartung

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich werden

- während der Initialphase der Behandlung.
- bei Dosiserhöhung.
- während Episoden eines größeren Risikos für erhöhte Methotrexat-Blutspiegel (z. B. Dehydratation, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzlicher oder erhöhter Dosis gleichzeitig verabreichter Arzneimittel, wie z. B. nicht-steroidale Antiphlogistika).

metex sollte nur von Ärzten verordnet werden, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung der betreffenden Krankheit mit Methotrexat verfügen.

metex Injektionslösung 7,5 mg/ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme anderer Mittel (einschließlich Alkohol) mit einer potenziell lebertoxischen Wirkung muss vermieden werden. Patienten, die während der Methotrexat-Therapie potenziell hepatotoxische Mittel (z. B. Leflunomid) einnehmen, sollten diesbezüglich engmaschig überwacht werden. Analoges ist bei der gleichzeitigen Gabe von potenziell hämatotoxischen Mitteln (z. B. Leflunomid) zu berücksichtigen.

Salicylate, Phenylbutazon, Phenytoin, Barbiturate, Tranquilizer, orale Kontrazeptiva, Tetrazykline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide und p-Aminobenzoesäure verdrängen

Methotrexat vom Serumalbumin und steigern so die biologische Verfügbarkeit (indirekte Dosiserhöhung).

Penicilline können die renale Clearance von Methotrexat im Einzelfall reduzieren, so dass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten können.

Orale Antibiotika wie Tetracykline, Chloramphenicol und nicht resorbierbare Breitbandantibiotika können die intestinale Resorption von Methotrexat herabsetzen oder den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, indem sie die Darmflora und die Metabolisierung von Methotrexat durch Bakterien hemmen.

Probenecid und schwache organische Säuren können die Ausscheidung von Methotrexat herabsetzen und damit ebenfalls eine indirekte Dosiserhöhung bewirken.

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die einen Folatmangel verursachen (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol) kann zu erhöhter Methotrexat-Toxizität führen. Besondere Vorsicht ist deshalb auch bei einem bereits bestehenden Folsäuremangel geboten. Andererseits kann die gleichzeitige Verabreichung von folsäure- oder folinsäurehaltigen Arzneimitteln sowie folsäurehaltigen Vitaminzubereitungen die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Methotrexat und anderen Basistherapeutika (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Cyclosporin) ist mit einer Verstärkung der toxischen Wirkungen von Methotrexat im Allgemeinen nicht zu rechnen.

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

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

Übermäßiger Genuss koffein- oder theophyllinhaltiger Getränke (Kaffee, koffeinhaltige Kaltgetränke, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie vermieden werden, da es über eine mögliche Interaktion zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an Adenosin-Rezeptoren zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Methotrexat kommen kann.

Methotrexat führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Mercaptopurinen. Die Kombination von beiden kann deshalb eine Dosisanpassung erfordern.

Während einer Therapie mit Methotrexat sollen keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenblockern wie Omeprazol und Pantoprazol kann zu Interaktionen führen. Bei Omeprazol wurde eine Verzögerung der renalen Elimination von Methotrexat beschrieben. Bei Pantoprazol wurde über einen Fall einer Hemmung der renalen Elimination des 7-Hydroxymethotrexats mit Myalgie und Schüttelfrost berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

metex ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (s. Abschnitt 4.3). In Studien an Tieren hat Methotrexat Reproduktionstoxizität gezeigt, vor allem im ersten Trimenon (s. Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Methotrexat beim Menschen teratogen wirkt; es wurde berichtet, dass es den Tod des Fötus und/oder congenitale Anomalien verursacht. Die Exposition einer begrenzten Anzahl schwangerer Frauen (42) resultierte in einer erhöhten Inzidenz (1 : 14) von Missbildungen (kranial, kardiovaskulär und die Extremitäten betreffend). Im Falle des Absetzens von Methotrexat vor der Konzeption 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) einen wirksamen Empfängnischutz während der Behandlung mit metex sowie noch mindestens 6 Monate danach praktizieren (s. Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Methotrexat wird in derartigen Konzentrationen in der Milch ausgeschieden, dass ein Risiko für den Säugling besteht. Somit sollte vor der Behandlung abgestellt und während der Behandlung nicht gestillt werden.

Fertilität

Methotrexat kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Methotrexat behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und 3–6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit schwerwiegender Störungen der Spermatogenese durch die Therapie über eine Spermakonservierung beraten zu lassen. Frauen dürfen während und mindestens 6 Monate nach der Therapie mit Methotrexat nicht schwanger werden.

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

Da bei der Anwendung von metex zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein (s. Ab-

schnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Das Auftreten und der Schweregrad von unerwünschten Arzneimittelwirkungen hängen ab von der Höhe der Dosierung und der Häufigkeit der Anwendung von metex. Da es jedoch auch bei niedriger Dosierung 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. Bei Auftreten dieser Nebenwirkungen sollte die Dosierung reduziert oder die Therapie unterbrochen und geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden (s. Abschnitt 4.9). Bei Wiederaufnahme einer Methotrexat-Therapie sollte diese mit Vorsicht weitergeführt werden unter eingehender Begutachtung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöhter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten von Toxizität.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)
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)

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Perikarderguss, Perikardtamponade

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie

Gelegentlich: Panzytopenie, Störungen der Hämatopoese

Selten: Megaloblastäre Anämien

Sehr selten: Agranulozytose, schwere Verläufe von Knochenmarksdepression, aplastische Anämie

Erste Anzeichen für diese potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, Ulzerationen der Mundschleimhaut, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Die Anwendung von Methotrexat sollte sofort unterbrochen werden, wenn es zu einer signifikant verminderten Zahl von Blutzellen kommt.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit

Gelegentlich: Schwindel, Verwirrtheit, Krampfanfälle

Selten: Schwerwiegende Sehstörungen

Sehr selten: Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesien (Kribbeln) in den Extremitäten, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Meningismus, Lähmungen, Erbrechen, akute aseptische Meningitis

Augenerkrankungen

Konjunktivitis wurde beobachtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-
raums und Mediastinums

Häufig: Unabhängig von Dosierung und Dauer der Behandlung mit Methotrexat kann es zu Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Alveolitis/Pneumonie kommen.

Typische Symptome können sein: Trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit bis hin zur Ruhedyspnoe, Brustschmerzen, Fieber. Bei Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzubrechen.

Gelegentlich: Pleuraerguss

Selten: Pharyngitis, Atemstillstand, Lungenfibrose

Sehr selten: *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie, Luftnot, Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Ferner wurde das Auftreten von Infektionen einschließlich Pneumonie beobachtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Entzündungen und Ulzerationen (Geschwüre) der Mundschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Gabe von Methotrexat)

Häufig: Durchfall (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Gabe von Methotrexat)

Gelegentlich: Erbrechen

Selten: Enteritis, Melaena, Ulzerationen und Blutungen des Magen-Darm-Trakts, Gingivitis

Sehr selten: Hämatemesis

Bei Auftreten von Diarrhoen oder Ulzerationen im Mund- und Rachenbereich kann wegen der Gefahr einer gastrointestinalen Perforation oder hämorrhagischen Enteritis eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Da Methotrexat vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Niereninsuffizienz mit erhöhten, länger anhaltenden Serumkonzentrationen zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können.

Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen (Geschwüre) im Bereich der Harnblase (evtl. mit Hämaturie), Dysurie

Selten: Erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Konzentration im Serum, Azotämie

Sehr selten: Proteinurie

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-
zellgewebes

Häufig: Exantheme (Hautausschläge), Erytheme (Hautrötungen), Juckreiz

Gelegentlich: Urtikaria, Photosensibilität (Lichtüberempfindlichkeit der Haut), Haar-
ausfall, Zunahme von Rheumaknoten, Zoster, schmerzhafte Erosionen von psoriatischen Plaques, Vaskulitis oder herpetiforme Hauteruptionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), allergische Vaskulitis

Selten: Verstärkte Pigmentierung der Haut, verstärkte Pigmentierung der Nägel, Akne, Petechien, Ekchymosen, Erythema multiforme

Sehr selten: Akute Paronychie, Furunkulose, Teleangiektasie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und
Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose

Selten: Belastungsfraktur

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Diabetische Stoffwechsella

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sepsis

Ferner wurden beobachtet – opportunistische Infektionen, die teilweise tödlich verlaufen, Nokardiose, Histoplasma- und Cryptococcus-Mykose und disseminierter Herpes simplex.

Gutartige, bösartige und unspezifische
Neubildungen (einschließlich Zysten und
Polypen)

Selten: Es wurde über das Auftreten von Lymphomen berichtet, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben. Eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Lymphomen bei einer Methotrexat-Behandlung konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden. Beim Auftreten von Lymphomen sollte daher zunächst die Methotrexat-Therapie abgebrochen werden und erst, wenn das Lymphom nicht zurückgeht, eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypotonie, thrombo-embolische Ereignisse (einschließlich arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose, Retina-Venenthrombose und Lungenembolie)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden
am Verabreichungsort

Häufig: Lokale Nebenwirkungen (brennendes Gefühl) oder Schäden (sterile Abszessbildung, Untergang von Fettgewebe) bei intramuskulärer Anwendung an der Injektionsstelle.

Gelegentlich: Fieber, Wundheilungsstörungen

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Immunsuppression (Infektionsbegünstigung), Hypogammaglobulinämie

Selten: Schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Anstieg der leberbezogenen Enzyme (ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase und Bilirubin)

Gelegentlich: Entwicklung von Leberverfettung, -fibrosen und -zirrhosen (in diesen Fällen häufig trotz regelmäßig überwachter, normaler Werte der leberbezogenen Enzyme), Abfall des Serumalbumins

Selten: Akute Hepatitis, Hepatotoxizität

Sehr selten: Reaktivierung einer chronischen Hepatitis, akuter Leberzerfall, Leberinsuffizienz (s. a. Hinweise zur Leberbiopsie im Abschnitt 4.4), Herpes-simplex-Hepatitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und
der Brustdrüse

Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen (Geschwüre) im Bereich der Scheide

Selten: Oligospermie sowie Menstruationsstörungen, die sich jedoch nach Ende der Behandlung zurückbilden

Sehr selten: Libidoverlust, Impotenz, mangelhafte Ovogenese oder Spermatogenese

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen

Selten: Stimmungsschwankungen

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

Als spezifisches Antidot zur Neutralisation toxischer Nebenwirkungen von Methotrexat steht Calciumfolinat (Rescuvolin) zur Verfügung.

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung sollte eine der schädlichen Methotrexat-Dosis identische oder höhere Dosis Calciumfolinat intravenös oder intramuskulär innerhalb von 1 Stunde gegeben werden und es sollte weiter dosiert werden, bis die Methotrexat-Serumspiegel unter 10^{-7} mol/l liegen.

Im Falle einer massiven Überdosierung sollte versucht werden, mittels Hydrierung sowie Alkalisierung des Urins die Präzipitation von Methotrexat und/oder seiner Metaboliten in den renalen Tubuli zu minimieren. Weder für Hämodialyse noch für Peritonealdialyse konnte der Nachweis erbracht werden, dass die Methotrexat-Elimination verbessert wurde. Eine effektive Methotrexat-Clearance ist für akute, intermittierende Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysegerät berichtet worden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Folsäureanalogon aus der Gruppe der Antimetabolite, ATC-Code: L01BA01

Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetabolite. Es wird verwendet als Basistherapeutikum chronisch entzündlicher rheumatischer Erkrankungen. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert die DNS- und RNS-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis) auf einem antiproliferativen oder immunsuppressiven Effekt beruht.

Bei der Psoriasis vulgaris ist die Produktionsrate von Epithelzellen der Haut stark erhöht gegenüber der normalen Haut. Diese unterschiedliche Proliferationsrate bildet die Basis für die Anwendung von Methotrexat zur Kontrolle des psoriatischen Prozesses.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Methotrexat aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei niedrigdosierter Gabe (Dosierungen zwischen 7,5 mg/m² und 80 mg/m² Körperoberfläche) beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit ca. 70 %, jedoch sind inter- und intraindividuell erhebliche Schwankungen möglich (25–100 %). Maximale Serumkonzentrationen werden nach 1–2 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit der intravenösen und der intramuskulären Applikation ist gleich.

Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt ca. 50 %. Bei der Verteilung erfolgt eine Anreicherung vor allem in Leber, Niere und Milz in Form von Polyglutamaten, die zum Teil wochen- bis monatelang retiniert werden können. Methotrexat tritt in niedriger Dosierung nur in minimalen Mengen in den Liquor über, bei hoher Dosierung (300 mg/kg Körpergewicht) wurden im Liquor Konzentrationen zwischen 4 mg/ml und 7 mg/ml gemessen. Methotrexat passiert bei Ratten und Affen die Plazentaschranke. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Mittel 6–7 Stunden, sie weist eine erhebliche Schwankungsbreite (3–17 Stunden) auf. Bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertszeit bis um das Vierfache verlängert sein.

Ca. 10 % der verabreichten Methotrexat-Dosis werden intrahepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend unverändert renal durch Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus.

Ca. 5–20 % Methotrexat und 1–5 % 7-Hydroxymethotrexat werden biliär eliminiert. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf.

Die Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion verläuft deutlich verzögert. Einschränkungen der Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion sind derzeit nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die LD₅₀ beträgt:

Orale Gabe:

Ratte: 317 mg/kg Körpergewicht;

Hund: 120 mg/kg Körpergewicht;

Maus: 65–70 mg/kg Körpergewicht;

Intravenöse Gabe:

Maus: 65–70 mg/kg Körpergewicht;

Hund: 15–60 mg/kg Körpergewicht;

Intraperitoneale Gabe:

Maus: 36–90 mg/kg Körpergewicht;

Ratte: 80–100 mg/kg Körpergewicht;

Subkutane Gabe:

Ratte: 58 mg/kg Körpergewicht.

b) Subakute und chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Maus, Ratte und Hund zeigten sich toxische Effekte in Form von gastrointestinalen Läsionen, Knochenmarksdepression und Hepatotoxizität.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

In Langzeituntersuchungen an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Methotrexat. Methotrexat induziert *in vitro* und *in vivo* Gen- und Chromosomenmutationen. Es besteht der Verdacht einer mutagenen Wirkung beim Menschen.

d) Reproduktionstoxikologie

Methotrexat hat nach Verabreichung im ersten Trimester der Schwangerschaft beim Menschen teratogene Wirkungen (kraniofaziale, kardiovaskuläre und Extremitäten-Fehlbildungen) gezeigt. Aus den bisher bekannten exponierten 42 Schwangerschaften ergibt sich ein Fehlbildungsrisiko von ca. 1:14. Bei Beendigung der Methotrexat-Therapie vor der Konzeption sind normale Schwangerschaften beschrieben worden. Teratogene Wirkungen sind bei vier Spezies (Ratte, Maus, Kaninchen, Katze) festgestellt worden. Bei Rhesusaffen traten keine mit dem Menschen vergleichbaren Fehlbildungen auf.

Methotrexat geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Nach Gaben von 22,5 mg/Tag wurde ein Milch/Plasma-Konzentrationsverhältnis von 0,08 gefunden. Sollte eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich werden, ist abzustillen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 30 Monate.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Die Injektionslösungen sind zur Einmalentnahme bestimmt – restliche Lösung verworfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Durchstechflasche mit 1 ml Injektionslösung, entsprechend 7,5 mg Methotrexat
10 × 1 Durchstechflasche mit je 1 ml Injektionslösung, entsprechend 7,5 mg Methotrexat

1 Durchstechflasche mit 1,34 ml Injektionslösung, entsprechend 10 mg Methotrexat

10 × 1 Durchstechflasche mit je 1,34 ml Injektionslösung, entsprechend 10 mg Methotrexat

1 Durchstechflasche mit 2 ml Injektionslösung, entsprechend 15 mg Methotrexat

10 × 1 Durchstechflasche mit je 2 ml Injektionslösung, entsprechend 15 mg Methotrexat

1 Durchstechflasche mit 2,67 ml Injektionslösung, entsprechend 20 mg Methotrexat
10 × 1 Injektionsflasche mit je 2,67 ml Injektionslösung, entsprechend 20 mg Methotrexat

1 Durchstechflasche mit 3,34 ml Injektionslösung, entsprechend 25 mg Methotrexat
10 × 1 Durchstechflasche mit je 3,34 ml Injektionslösung, entsprechend 25 mg Methotrexat

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tel.: (0) 4103 80 06-0
Fax: (0) 4103 80 06-1 00

8. ZULASSUNGSNUMMER

28905.01.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13.11.1992

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt