

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® 2,5 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Methotrexat-Dinatrium

1 Tablette metex 2,5 mg enthält 2,74 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 2,5 mg Methotrexat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Gelbe, leicht gesprenkelte, runde, bikonvexe Tabletten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis)

- 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.
- 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

Dieses Arzneimittel darf nur **einmal wöchentlich** eingenommen werden. Auf die Besonderheit der einmal wöchentlichen Gabe ist der Patient/die Patientin ausdrücklich hinzuweisen! Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf der Verordnung vermerken.

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 intramuskuläre oder intravenöse Applikation.

Die orale Dosis kann auch auf drei Einzeldosen zu je 2,5 mg Methotrexat verteilt werden, die einmal wöchentlich jeweils im Abstand von 12 Stunden genommen werden.

Je nach Krankheitsaktivität kann bei guter Verträglichkeit die Initialdosis schrittweise um 2,5 mg gesteigert werden. Eine Wochen-

dosis von 20 mg Methotrexat sollte im Allgemeinen 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

Als Initialdosis (bezogen auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht) wird eine einmalige Testdosis von 2,5–5 mg zur Abschätzung der Toxizität empfohlen.

Bei unveränderten Laborparametern erfolgt eine Woche später eine Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosierung wird unter Überwachung der Laborparameter schrittweise (in Schritten von 5–7,5 mg pro Woche) gesteigert, bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird. Eine Wochendosis von 30 mg Methotrexat sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte, soweit möglich, die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten beim einzelnen Patienten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

#### Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei verminderter Nierenfunktionsleistung sollte die Methotrexat-Dosis wie folgt angepasst werden:

Kreatinin-Clearance > 80 ml/min

angegebene Standarddosis

Kreatinin-Clearance = 80 ml/min

75 % der angegebenen Standarddosis

Kreatinin-Clearance = 60 ml/min

63 % der angegebenen Standarddosis

Kreatinin-Clearance < 60 ml/min

Verwendung einer Alternativtherapie

#### Art und Dauer der Anwendung

metex 2,5 mg Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (Wasser, keine Milchprodukte) vorzugsweise am Abend und möglichst nicht zu den Mahlzeiten eingenommen.

Die orale Dosis kann auch auf drei Einzeldosen verteilt werden, die einmal wöchentlich jeweils im Abstand von 12 Stunden genommen 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 2,5 mg Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min).
- Leberschäden.
- Erkrankungen des blutbildenden Systems.
- erhöhtem Alkoholkonsum.
- Immundefizienz.
- schweren Infektionen.
- Ulzera (Geschwüre) des Magen-Darm-Trakts.
- Schwangerschaft, Stillzeit (s. a. Abschnitt 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass es wichtig ist, dieses Arzneimittel nicht öfter als **einmal wöchentlich** einzunehmen. Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf der Verordnung vermerken.

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).

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.

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).

Ferner sollten insbesondere ältere Patienten in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden.

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 Vergiftungserscheinungen unmittelbar den Arzt aufzusuchen sowie über die nachfolgend notwendige Überwachung der Vergiftungserscheinungen (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

##### **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 (in den ersten beiden Wochen wöchentlich, dann zweiwöchentlich für den nächsten Monat, danach, abhängig von der Leukozytenzahl und der Stabilität des Patienten, ca. monatlich):*

Bei einer Dosierungsänderung oder aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel (z. B. durch Dehydratation) kann es zu gesteigerter Toxizität von Methotrexat kommen und eine häufigere Untersuchung erforderlich sein.

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. 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 Kumulativedosis von 1,0–1,5 g ist nach gegenwärtigem medizinischem Wissensstand nicht erforderlich.

##### b) Patienten mit Risikofaktoren:

Dazu gehören primär:

- Anamnestischer Alkoholabus
- 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 Kumulativedosis 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).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten metex 2,5 mg Tabletten nicht einnehmen.

metex 2,5 mg Tabletten sollten nur von Ärzten verordnet werden, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung der betreffenden Krankheit mit Methotrexat verfügen.

#### Anwendung bei Kindern

Zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern liegen bisher keine ausreichenden klinischen Daten und Erfahrungen vor.

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

Die Wahrscheinlichkeit einer lebertoxischen Wirkung von Methotrexat wird durch regelmäßigen Alkoholkonsum und die Einnahme anderer leberschädigender Mittel erhöht.

Phenytoin, Barbiturate, Tranquilizer, orale Kontrazeptiva, Tetrazykline und Sulfonamide 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.

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 folinsäurehaltigen Arzneimitteln 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.

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

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### *Schwangerschaft*

Methotrexat darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da Hinweise auf ein teratogenes Risiko beim Menschen vorliegen. Frauen dürfen während einer Behandlung mit Methotrexat nicht schwanger werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, oder ist die Behandlung einer schwangeren Patientin unbedingt erforderlich, sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

##### *Stillzeit*

Da Methotrexat in die Muttermilch übergeht, darf während der Behandlung nicht gestillt werden.

##### *Fertilität*

Methotrexat kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Methotrexat behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und 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 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 2,5 mg Tabletten 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. Abschnitt 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 2,5 mg Tabletten. Da es jedoch auch bei niedriger Dosierung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine

regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/100$ )

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)

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

##### Herzkrankungen

**Gelegentlich:** Perikarderguss, Perikardtamponade

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

**Häufig:** Leukozytopenie, Thrombozytopenie  
**Gelegentlich:** Panzytopenie, Agranulozytose

**Selten:** Megaloblastäre Anämien

**Sehr selten:** Schwere Verläufe von Knochenmarksdepression

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

##### Erkrankungen des Nervensystems

**Häufig:** Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit

**Gelegentlich:** Schwindel, Verwirrtheit

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

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

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

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

**Gelegentlich:** Lungenfibrose, Pleuraerguss

**Sehr selten:** *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie, Luftnot, Asthma bronchiale

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

**Sehr häufig:** Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen (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), Entzündungen und Ulzerationen (Geschwüre) der Mundschleimhaut

**Gelegentlich:** Ulzerationen des Magen-Darm-Trakts

##### 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, wie Störungen der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen.

**Gelegentlich:** Entzündungen und Ulzerationen (Geschwüre) im Bereich der Harnblase

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

**Gelegentlich:** Photosensibilität (Lichtüberempfindlichkeit der Haut), Haarausfall, Zunahme von Rheumaknoten, Zoster; als schwere toxische Erscheinungen: Vaskulitis oder herpetiforme Hauteruptionen, allergische Vaskulitis, Urtikaria, verstärkte Pigmentierung der Haut

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

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

**Gelegentlich:** Arthralgie, Myalgie, Osteoporose

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

**Gelegentlich:** Diabetische Stoffwechsellaage

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

**Gelegentlich:** Sepsis

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

**Sehr 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.

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

**Gelegentlich:** Fieber, Wundheilungsstörungen

##### Erkrankungen des Immunsystems

**Gelegentlich:** Allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, Immunsuppression (Infektionsbegünstigung), Hypogammaglobulinämie

##### Leber- und Gallenerkrankungen

**Sehr häufig:** Anstieg der leberbezogenen Enzyme

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

**Sehr selten:** Akute Hepatitis, Reaktivierung einer chronischen Hepatitis, akuter Leberzerfall

Siehe auch Hinweise zur Leberbiopsie im Abschnitt 4.4.



Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

**Gelegentlich:** Entzündungen und Ulzerationen (Geschwüre) im Bereich der Scheide  
**Selten:** Oligospermie (Störungen der Samenbildung) sowie Menstruationsstörungen, die sich jedoch nach Ende der Behandlung zurückbilden

**Sehr selten:** Libidoverlust, Impotenz, mangelhafte Ovogenese oder Spermatogenese

Psychiatrische Erkrankungen

**Gelegentlich:** Depressionen

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 über das 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

Die Erfahrung seit Markteinführung zeigte, dass eine Methotrexat-Überdosierung im Allgemeinen nach oraler Anwendung, aber auch nach intravenöser oder intramuskulärer Anwendung auftrat. Es liegen Berichte über Überdosierung auf Grund irrtümlicher täglicher Einnahme von Methotrexat an Stelle von wöchentlicher Einnahme vor – manchmal mit tödlichem Ausgang. In diesen Fällen betrafen die häufig berichteten Symptome hämatologische und gastrointestinale Reaktionen. Es traten z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Knochenmarkdepression, Mukositis, Stomatitis, Mundgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Ulzerationen und gastrointestinale Blutungen auf. In einigen Fällen gab es keine Anzeichen einer Intoxikation. Es gibt Berichte über Todesfälle aufgrund einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

## b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Als spezifisches Antidot zur Neutralisation toxischer Nebenwirkungen von Methotrexat steht Calciumfolinat zur Verfügung. So können bei einem Abfall der Leukozyten unter niedriger Methotrexat-Dosierung sobald als möglich z. B. 6–12 mg Calciumfolinat intravenös oder intramuskulär injiziert werden, anschließend mehrfach (mindestens viermal) die gleiche Dosis in drei- bis sechsstündigen Abständen.

**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.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach oraler Applikation wird Methotrexat aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei niedrigdosierter Gabe (Dosierungen zwischen 7,5 mg/m<sup>2</sup> und 80 mg/m<sup>2</sup> 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 LD<sub>50</sub> 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 (kraniofasziale, 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**

Lactose, Maisquellstärke, Magnesiumstearat

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

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

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 Tabletten  
 14 Tabletten  
 15 Tabletten  
 18 Tabletten  
 20 Tabletten  
 22 Tabletten  
 29 Tabletten  
 30 Tabletten  
 50 Tabletten  
 100 Tabletten

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.: 04103 80 06-0  
Fax: 04103 80 06-1 00

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

3002182.00.00

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

24.08.2004

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt