

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Methotrexat AL 25 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält 25 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 0,3 ml Injektionslösung enthält 7,5 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 0,4 ml Injektionslösung enthält 10 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 0,6 ml Injektionslösung enthält 15 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 0,8 ml Injektionslösung enthält 20 mg Methotrexat.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Das Arzneimittel enthält maximal 5,21 mg Natrium pro ml Lösung (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Das Arzneimittel ist eine klare, gelbliche Injektionslösung mit einem pH von 7,0–9,0.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Aktive rheumatoide Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Behandlung mit Basistherapeutika (sog. Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs) indiziert ist
- Polyarthritische Formen von schwerer aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) inadäquat war
- Bei schweren Formen von Psoriasis vulgaris, vor allem vom Plaquetyp, die nicht ausreichend mit konventionellen Therapie-Methoden wie Phototherapie, PUVA-Therapie und Retinoiden behandelt werden können, sowie bei schwerer Psoriasis arthropathica bei erwachsenen Patienten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Methotrexat sollte nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Methotrexat haben und denen die Risiken einer Behandlung mit Methotrexat vollumfänglich bekannt sind. Die Verabreichung sollte routinemäßig von medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden. Sollte es die klinische Situation erlauben, kann der behandelnde Arzt in bestimmten Fällen die Verabreichung der Patientin bzw. dem Patienten selbst überlassen. In diesen Fällen muss der Arzt genaue Anweisungen zur Verabreichung geben. Patienten müssen in der korrekten Injektionstechnik unterwiesen und geschult werden, wenn sie sich Methotrexat selbst verabreichen. Die erste Injektion von Methotrexat AL sollte unter direkter medizinischer Überwachung durchgeführt werden.

Dosierung

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat AL (Methotrexat)

Methotrexat AL (Methotrexat) darf zur Behandlung von aktiver rheumatoider Arthritis, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis vulgaris oder Psoriasis arthropathica **nur einmal wöchentlich angewendet werden**. Eine fehlerhafte Dosierung von Methotrexat AL (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden, Nebenwirkungen führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam.

Methotrexat AL wird einmal wöchentlich injiziert! Patienten müssen unmissverständlich davon in Kenntnis gesetzt werden, dass Methotrexat AL **nur einmal wöchentlich** verabreicht werden darf! Es wird empfohlen, einen bestimmten Wochentag als so genannten „Injektionstag“ festzulegen.

Ältere Patienten

Methotrexat sollte bei älteren Patienten mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Aufgrund der mit zunehmendem Alter verminderten Leber- und Nierenfunktion sowie geringerer Folatreserven sollte eine Reduzierung der Dosis in Erwägung gezogen werden.

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat, die einmal wöchentlich subkutan oder intramuskulär verabreicht wird (siehe unten Abschnitt „Art und Dauer der Anwendung“).

Je nach individueller Krankheitsaktivität und der Verträglichkeit durch den Patienten kann die Dosis schrittweise um 2,5 mg pro Woche erhöht werden. Eine wöchentliche Dosis von 25 mg sollte nicht überschritten werden.

Dosen über 20 mg/Woche können jedoch mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, einhergehen. Ein Ansprechen auf die Therapie kann nach ca. 4–8 Wochen erwartet werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Kinder und Jugendliche

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 10–15 mg/m² Körperoberfläche (KOF)/einmal wöchentlich. Bei therapierefraktären Fällen kann die wöchentliche Dosierung auf bis zu 20 mg/m² Körperoberfläche/einmal wöchentlich erhöht werden. Sollte die Dosis erhöht werden, ist jedoch eine erhöhte Frequenz von Kontrolluntersuchungen angebracht.

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

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

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit schweren Formen von Psoriasis und Psoriasis arthropathica

Es empfiehlt sich, eine Testdosis von 5–10 mg parenteral eine Woche vor Therapiebeginn zu verabreichen, um idiosynkratische Nebenwirkungen nachzuweisen.

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat, die einmal wöchentlich entweder subkutan oder intramuskulär verabreicht wird.

Die Dosis sollte bei Bedarf erhöht werden, sollte aber eine maximale wöchentliche Dosis von 30 mg Methotrexat nicht übersteigen.

Ein Ansprechen auf die Therapie kann im Allgemeinen nach ca. 2–6 Wochen erwartet werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Methotrexat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewandt werden. Die Dosis sollte wie folgt angepasst werden:

Kreatinin-Clearance (ml/min)

- > 50: 100% der Dosis
- 20–50: 50% der Dosis
- < 20: Methotrexat darf nicht verabreicht werden

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit signifikanter, bestehender oder früherer Lebererkrankung, besonders wenn diese auf Alkohol zurückzuführen ist, sollte Methotrexat, wenn überhaupt, nur mit größter Vorsicht verabreicht werden. Wenn der Bilirubinwert > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) beträgt, ist Methotrexat kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art und Dauer der Anwendung

Methotrexat kann subkutan oder intramuskulär angewendet werden.

Für den einmaligen Gebrauch.

Die Gesamtdauer der Therapie wird vom Arzt festgelegt.

Die Methotrexat AL Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis, der schweren Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica stellt eine Langzeittherapie dar.

Rheumatoide Arthritis

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kann ein Ansprechen auf die Therapie nach 4–8 Wochen erwartet werden. Nach dem Aussetzen der Behandlung können die Symptome wieder auftreten.

Schwere Formen von Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica

Ein Ansprechen auf die Therapie kann im Allgemeinen nach ca. 2–6 Wochen erwartet werden. In Abhängigkeit vom Krankheitsbild und von Änderungen der Labor-

werte kann die Therapie fortgesetzt oder abgesetzt werden.

Besonderer Hinweis

Wenn von der oralen Einnahme zur parenteralen Anwendung gewechselt wird, kann wegen der variablen Bioverfügbarkeit von Methotrexat nach der oralen Einnahme eine Verringerung der Dosis notwendig sein.

Eine Folsäure- oder Folinsäure-Substitution kann gemäß aktueller Therapierichtlinien in Erwägung gezogen werden.

Jeglicher Kontakt von Methotrexat mit der Haut oder der Schleimhaut muss vermieden werden! Bei Kontamination müssen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden! Siehe Abschnitt 6.6.

Vor der Anwendung muss die Lösung visuell geprüft werden. Die Lösung sollte nur dann verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist und das Behältnis nicht beschädigt ist.

4.3 Gegenanzeigen

Methotrexat AL ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2),
- Alkoholmissbrauch,
- Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance geringer als 20 ml/min, siehe Abschnitt 4.2),
- vorbestehenden Blutdyskrasien, wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie,
- schweren, akuten oder chronischen Infektionen, wie Tuberkulose und HIV,
- Geschwüren in der Mundhöhle und bekannten aktiven gastrointestinalen Geschwür-Erkrankungen,
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- gleichzeitiger Impfung mit Lebendimpfstoffen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten müssen unmissverständlich darüber informiert werden, dass Methotrexat AL nur **einmal wöchentlich** verabreicht werden darf und nicht jeden Tag. Dem Patienten sollte bewusst gemacht werden, dass es wichtig ist, sich unbedingt an die einmal wöchentliche Anwendung zu halten und dass eine falsche tägliche Anwendung zu schwerwiegenden toxischen Reaktionen führen kann. Besonders bei älteren Patienten wurden nach der **versehentlich täglichen Anwendung der Wochendosis** Todesfälle gemeldet.

Patienten müssen während einer Therapie angemessen überwacht werden, damit Anzeichen für mögliche toxische Effekte oder Nebenwirkungen mit geringstmöglicher Verzögerung erkannt und ausgewertet werden können. Dementsprechend sollte Methotrexat nur von Ärzten, deren Wissen und Erfahrung die Therapie mit Antimetaboliten einschließt, oder unter deren Aufsicht verabreicht werden. Aufgrund der Möglichkeit von schweren oder sogar fatalen toxischen

Reaktionen muss der Patient umfassend über die bestehenden Risiken und die empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen aufgeklärt werden. Dennoch können Dosen über 20 mg/Woche mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, in Verbindung gebracht werden.

Fertilität und Fortpflanzung

Fertilität

Berichten zufolge verursacht Methotrexat beim Menschen während und für einen kurzen Zeitraum nach Absetzen der Behandlung Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö und beeinträchtigt während des Verabreichungszeitraums die Fertilität, da es die Spermatogenese und Oogenese beeinflusst. Nach Beendigung der Behandlung scheinen diese Auswirkungen reversibel zu sein.

Teratogenität – Risiko für die Fortpflanzung

Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Abort und fetalen Fehlbildungen. Daher sollte das potenzielle Risiko von Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Fehlgeburten und angeborene Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6). Vor der Anwendung von Methotrexat AL muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Werden Frauen im gebärfähigen Alter behandelt, so ist während der Behandlung und für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden.

Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern, siehe Abschnitt 4.6.

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

Empfohlene Untersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen:

Vor dem Therapiebeginn mit Methotrexat oder der Wiederaufnahme der Methotrexat-Therapie nach einer Erholungsphase:

Vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten, Leberenzyme, Bilirubin, Serumalbumin, Röntgenaufnahme des Thorax und Nierenfunktionstests. Wenn klinisch angezeigt, müssen Tuberkulose und Hepatitis ausgeschlossen werden.

Während der Therapie (mindestens einmal im Monat während der ersten sechs Monate und danach alle drei Monate):

Eine erhöhte Frequenz von Kontrolluntersuchungen sollte auch beim Erhöhen der Dosis erwogen werden.

1. Untersuchung des Mundes und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
2. Vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten. Eine durch Methotrexat verursachte hämatopoetische Suppression kann abrupt und bei anscheinend sicheren Dosierungen auftreten. Jeglicher schwerwiegende Abfall der Konzentration an Leukozyten oder Thrombozyten muss das Absetzen des

Arzneimittels und eine angemessene unterstützende Therapie nach sich ziehen. Die Patienten müssen dazu aufgefordert werden, alle Anzeichen und Symptome, die auf eine Infektion hinweisen, mitzuteilen. Patienten, die gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel (z.B. Leflunomid) verabreicht bekommen, sollten sorgfältig mittels Blutbild und Thrombozytenzählung überwacht werden.

3. Leberfunktionstests: Besondere Aufmerksamkeit sollte dem Auftreten von Lebertoxizität geschenkt werden. Wenn Abweichungen von der Norm in Leberfunktionstests oder nach einer Leberbiopsie auftreten oder sich während der Therapie entwickeln, sollte mit der Behandlung nicht begonnen oder diese ausgesetzt werden. Solche Abweichungen sollten sich innerhalb von zwei Wochen normalisieren und die Behandlung kann nach Ermessen des Arztes wieder aufgenommen werden. Der Nutzen einer Leberbiopsie zur Überwachung der Hepatotoxizität bei rheumatologischen Indikationen ist nicht belegt.

Die Notwendigkeit einer Leberbiopsie bei Psoriasis-Patienten vor oder während der Therapie ist umstritten. Es bedarf weiterer Forschungen, um aufzuzeigen, ob fortlaufende chemische Lebertests oder Propeptid vom Kollagen Typ III die Hepatotoxizität ausreichend ermitteln können. Die Bewertung sollte von Fall zu Fall erfolgen und zwischen Patienten ohne Risikofaktoren und Patienten mit Risikofaktoren unterscheiden, wie z.B. vorherigem exzessivem Alkoholkonsum, persistierender Erhöhung der Leberenzyme, Lebererkrankungen in der Anamnese, Familienanamnese einer erblichen Lebererkrankung, Diabetes mellitus, Adipositas und anamnestisch signifikante Exposition gegenüber hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien sowie längerfristige Behandlung mit Methotrexat oder Kumulativdosen von 1,5 g oder mehr.

Überwachung der Leberenzyme im Serum: Bei Patienten wurde mit einer Häufigkeit von 13–20 % ein zeitlich begrenzter Anstieg der Transaminasen bis zum Zwei- bis Dreifachen der oberen Grenze des Normalwertes beobachtet. Im Falle eines konstanten Anstiegs der Leberenzyme sollte ein Herabsetzen der Dosierung oder das Aussetzen der Therapie in Betracht gezogen werden.

Wegen der potenziell toxischen Auswirkungen auf die Leber sollten zusätzliche hepatotoxische Arzneimittel während der Behandlung mit Methotrexat nicht eingenommen werden, es sei denn, dies ist zwingend nötig und der Konsum von Alkohol sollte vermieden oder reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine engmaschigere Überwachung der Leberenzyme sollte bei Patienten durchgeführt werden, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel einnehmen (z.B. Leflunomid). Dies gilt auch bei der gleichzeitigen Verabreichung von hämatotoxischen Arzneimitteln (z.B. Leflunomid).

4. Die Nierenfunktion muss durch Nierenfunktionstests und Urinuntersuchungen

überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.2 und 4.3):

Da Methotrexat hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sind im Falle einer Niereninsuffizienz erhöhte Serumkonzentrationen zu erwarten, was zu schweren Nebenwirkungen führen kann. Bei Personen, bei denen die Nierenfunktion beeinträchtigt sein könnte (z.B. bei älteren Menschen), sollte die Überwachung in kürzeren Abständen stattfinden. Dies gilt im besonderen Maße, wenn Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden, die Auswirkungen auf die Ausscheidung von Methotrexat haben, Nierenschäden verursachen (z.B. nichtsteroidale Antirheumatika) oder die potenziell zur Schädigung der Blutbildung führen können. Dehydration kann ebenfalls die Toxizität von Methotrexat verstärken.

5. Untersuchung der Atemwege: Befragung der Patienten zu möglichen Lungenfunktionsstörungen, bei Bedarf Lungenfunktionstest. Eine akute oder chronische interstitielle Pneumonie, oft in Verbindung mit Bluteosinophilie, kann auftreten und es wurde über Todesfälle berichtet. Zu den Symptomen zählen typischerweise Dyspnoe, Husten (besonders ein trockener unproduktiver Husten), Schmerzen im Brustkorb und Fieber, auf welche Patienten bei jeder folgenden Visite überwacht werden müssen. Patienten müssen über die Risiken einer Pneumonie aufgeklärt werden und dazu angehalten werden, sofort Ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie einen anhaltenden Husten oder eine anhaltende Dyspnoe entwickeln.

Außerdem wurde von pulmonaler alveolärer Blutung bei der Anwendung von Methotrexat bei rheumatologischen und ähnlichen Indikationen berichtet. Dieses Ereignis kann auch mit Vaskulitis und anderen Komorbiditäten in Verbindung stehen. Es sollte eine sofortige Untersuchung in Betracht gezogen werden, wenn Verdacht auf eine pulmonale alveoläre Blutung besteht, um die Diagnose zu bestätigen.

Methotrexat darf Patienten mit pulmonalen Symptomen nicht mehr verabreicht werden und gründliche Untersuchungen (einschließlich Röntgenaufnahme des Thorax) müssen durchgeführt werden, um eine Infektion auszuschließen. Wenn der Verdacht auf eine durch Methotrexat verursachte Lungenerkrankung besteht, sollte eine Behandlung mit Kortikosteroiden begonnen werden, und die Behandlung mit Methotrexat sollte nicht wieder aufgenommen werden.

Pulmonale Symptome erfordern eine schnelle Diagnose und das Absetzen der Methotrexat-Therapie. Pneumonitis kann bei allen Dosierungen auftreten.

6. Methotrexat kann, aufgrund seiner Auswirkungen auf das Immunsystem, den Erfolg von Impfungen beeinträchtigen und die Ergebnisse von immunologischen Tests beeinflussen. Besondere Vorsicht ist auch bei vorhandenen, inaktiven chronischen Infektionen (z.B. Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C)

geboten, da diese aktiviert werden können. Eine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen darf nicht erfolgen.

Nach einmaliger, sowie nach mehrmaliger Anwendung von Methotrexat wurde über Fälle von schweren, gelegentlich tödlich verlaufenden **allergischen Hautreaktionen** wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet.

Bei Patienten, denen eine geringe Dosisierung Methotrexat verabreicht wird, können maligne Lymphome auftreten. In diesem Fall muss die Therapie ausgesetzt werden. Sollte keine spontane Regression der Lymphome auftreten, muss mit einer zytotoxischen Therapie begonnen werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Folat-Antagonisten, wie z.B. Trimethoprim/Sulfamethoxazol, wurde in seltenen Fällen über akute megaloblastische Panzytopenie berichtet.

Die Elimination von Methotrexat ist bei Patienten mit **pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen** (sog. „third space“), wie Aszites oder Pleuraergüsse, verringert. Diese Patienten bedürfen einer sorgfältigen Kontrolle auf Anzeichen einer Toxizität; gegebenenfalls ist eine Dosisreduktion oder, in einigen Fällen, ein Absetzen der Methotrexat-Behandlung erforderlich. Pleuraergüsse und Aszites müssen vor Beginn der Behandlung mit Methotrexat entwässert werden.

Durchfall und ulzeröse Stomatitis können toxische Auswirkungen sein und erfordern das Abbrechen der Therapie, ansonsten können hämorrhagische Enteritis und Tod durch intestinale Perforation auftreten.

Vitaminpräparate oder andere Produkte, die Folsäure, Folinäure oder deren Derivate enthalten, können die Wirksamkeit von Methotrexat mindern.

Durch Strahlung verursachte Dermatitis und Sonnenbrand können während der Methotrexat-Therapie wieder auftreten („Recall“-Reaktion). Psoriatische Läsionen können sich während UV-Einstrahlung und gleichzeitiger Verabreichung von Methotrexat verschlimmern.

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

Methotrexat AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tierversuche ergaben, dass die Verabreichung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich Salicylsäure eine Verringerung der tubulären Methotrexat-Ausscheidung zur Folge hatte und dementsprechend dessen toxische Auswirkungen verstärkte. In klinischen Studien, bei denen NSAR und Salicylsäure als begleitende Arz-

neimittel Patienten mit rheumatoider Arthritis verabreicht wurden, konnte jedoch keine Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet werden. Die Behandlung von rheumatoider Arthritis mit solchen Arzneimitteln kann während der Therapie mit Methotrexat fortgesetzt werden, sofern eine engmaschige medizinische Überwachung gewährleistet ist.

Es gibt ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen (einschließlich Pneumonie) bei Patienten, die mit dem TNF-alpha-Blocker Infliximab und Methotrexat behandelt wurden im Gegensatz zu Patienten, die allein mit Methotrexat behandelt wurden. Diese Wechselwirkung kann für andere TNF-alpha-Blocker nicht ausgeschlossen werden.

Regelmäßiger Alkoholkonsum und die Gabe von zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimitteln erhöht die Wahrscheinlichkeit von hepatotoxischen Nebenwirkungen von Methotrexat.

Patienten, die potenziell hepatotoxische Arzneimittel (z.B. Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin und Retinoide) während der Therapie mit Methotrexat einnehmen, sollten im Hinblick auf erhöhte Hepatotoxizität engmaschig überwacht werden. Während der Behandlung mit Methotrexat sollte der Konsum von Alkohol vermieden werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Methotrexat, Antikonvulsiva (geringerer Serumspiegel von Methotrexat) und 5-Fluorouracil (erhöhte $t_{1/2}$ von 5-Fluorouracil) müssen beachtet werden.

Salicylate, Phenylbutazon, Penytoin, Barbiturate, Tranquillanzien, orale Kontrazeptiva, Tetrazykline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide und p-Aminobenzoesäure verdrängen Methotrexat aus seiner Bindung an Serumalbumin und erhöhen dadurch die Bioverfügbarkeit (indirekte Dosiserhöhung).

Probenecid und milde organische Säuren können ebenfalls die tubuläre Sekretion von Methotrexat reduzieren und dadurch ebenfalls eine indirekte Erhöhung der Dosis bewirken.

Antibiotika wie Penicillin, Glycopeptide, Sulfonamide, Ciprofloxacin und Cefalotin können in Einzelfällen die renale Clearance von Methotrexat verringern, was in einer erhöhten Serumkonzentration von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastro-intestinaler Toxizität resultieren kann.

Orale Antibiotika wie Tetrazykline, Chloramphenicol und nicht-resorbierbare Breitband-Antibiotika können die intestinale Resorption von Methotrexat verringern oder den enterohepatischen Kreislauf störend beeinflussen, indem sie die intestinale Flora hemmen oder den bakteriellen Metabolismus unterdrücken.

Bei (vorangegangener) Therapie mit Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark haben können (z.B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), muss das Risiko von ausgeprägten Störungen der Hämatopoese während der Therapie mit Methotrexat beachtet werden.

Die gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die einen Folsäuremangel verursachen kön-

nen (z.B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann in einer erhöhten Toxizität von Methotrexat resultieren. Dementsprechend ist bei Patienten mit einem bereits bestehenden Folsäuremangel besondere Vorsicht angebracht. Andererseits kann die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die Folsäure enthalten, oder Vitaminpräparaten, die Folsäure oder Derivate davon enthalten, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Methotrexat und Basistherapeutika (z.B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin) sind erhöhte toxische Auswirkungen von Methotrexat in der Regel nicht zu erwarten.

Protonenpumpenhemmer

Die gleichzeitige Verabreichung von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol oder Pantoprazol kann zu Wechselwirkungen führen: Die gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat und Omeprazol hat zu verzögerter Ausscheidung von Methotrexat über die Niere geführt. In einem Fall wurde bei der Kombination mit Pantoprazol die Ausscheidung des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat über die Niere gehemmt, was zum Auftreten von Myalgie und Schüttelfrost führte.

Die Kombination von Methotrexat und Sulfasalazin kann die Wirkung von Methotrexat erhöhen, da Sulfasalazin zu einer Hemmung der Folsäure-Synthese führt. Dies kann zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen führen, was aber nur bei einzelnen Patienten innerhalb mehrerer Studien beobachtet werden konnte.

Methotrexat kann die Clearance von Theophyllin verringern. Bei gleichzeitiger Therapie mit Methotrexat sollte deswegen der Serumspiegel von Theophyllin überwacht werden.

Der exzessive Genuss von koffein- oder theophyllinhaltigen Getränken (Kaffee, koffeinhaltige Getränke, schwarzer Tee) sollte während der Therapie mit Methotrexat vermieden werden, da die Wirkung von Methotrexat wegen der möglichen Wechselwirkung zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an den Adenosin-Rezeptoren, verringert werden kann.

Die Kombinationstherapie von Methotrexat und Leflunomid kann das Risiko einer Panzytopenie erhöhen. Methotrexat führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Mercaptopurinen. Die Dosis bei Kombination dieser beiden Wirkstoffe muss dementsprechend angepasst werden.

Besonders im Falle von orthopädischen Eingriffen, bei denen das Risiko einer Infektion sehr hoch ist, muss eine Kombination von Methotrexat mit immunmodulierenden Arzneimitteln mit Vorsicht angewandt werden.

Eine verzögerte Elimination von Methotrexat sollte bei einer Kombination mit anderen zytostatischen Wirkstoffen berücksichtigt werden.

In Anbetracht seiner möglichen Auswirkungen auf das Immunsystem kann Methotrexat Impf- und Testergebnisse verfälschen (im-

munologische Prozesse zur Bewertung der Immunreaktion). Während der Methotrexat-Therapie darf eine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung von Distickstoffmonoxid (Lachgas) verstärkt die Wirkung von Methotrexat auf den Folatstoffwechsel und führt zu einer erhöhten Toxizität wie etwa einer schweren unvorhersehbaren Myelosuppression und Stomatitis. Auch wenn dieser Effekt durch die Gabe von Calciumfolinat gemildert werden kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Distickstoffmonoxid und Methotrexat vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden. Während der Behandlung und während eines Zeitraums von mindestens 6 Monaten nach Absetzen der Behandlung mit Methotrexat ist eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Vor dem Beginn der Therapie sind Frauen im gebärfähigen Alter über das Risiko von Fehlbildungen im Zusammenhang mit Methotrexat zu informieren und das Bestehen einer Schwangerschaft ist mit Sicherheit auszuschließen, indem angemessene Maßnahmen, z.B. ein Schwangerschaftstest, durchgeführt werden. Während der Behandlung sollten Schwangerschaftstests in Übereinstimmung mit dem klinischen Bedarf wiederholt werden (z.B. nach Verhütungsunterbrechungen). Patientinnen im gebärfähigen Alter sind im Hinblick auf die Verhütung und Planung von Schwangerschaften zu beraten.

Empfängnisverhütung bei Männern

Es ist nicht bekannt, ob Methotrexat sich im Samen anreichert. In tierexperimentellen Studien hat sich Methotrexat als genotoxisch erwiesen, sodass das Risiko genotoxischer Auswirkungen auf das Spermium nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Begrenzte klinische Evidenz deutet nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten besteht, wenn der Vater Methotrexat in geringen Dosen erhalten hat (weniger als 30 mg/Woche). Für höhere Dosen liegen keine ausreichenden Daten vor, um das Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten nach väterlicher Exposition einzuschätzen.

Sexuell aktiven männlichen Patienten oder ihren Partnerinnen wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, während der Behandlung des männlichen Patienten sowie für mindestens 6 Monate nach dem Absetzen von Methotrexat eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männer sollten während der Therapie und während eines Zeitraums von 6 Monaten nach Absetzen von Methotrexat keinen Samen spenden.

Schwangerschaft

Methotrexat ist bei nicht onkologischen Indikationen während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte es während der Behandlung mit Methotrexat

und im Zeitraum von bis zu sechs Monaten nach Absetzen von Methotrexat zu einer Schwangerschaft kommen, sollte eine medizinische Beratung über das Risiko schädlicher, im Zusammenhang mit der Behandlung stehender Wirkungen auf das Kind erfolgen, und es sind Ultraschalluntersuchungen durchzuführen, um die normale Entwicklung des Fetus zu bestätigen.

In tierexperimentellen Studien hat Methotrexat eine Reproduktionstoxizität gezeigt, insbesondere im ersten Trimenon (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Methotrexat beim Menschen eine teratogene Wirkung hat; es wurde berichtet, den Tod des Fetus, Fehlgeburten und/oder kongenitale Anomalien zu verursachen (z.B. kraniofaziale, kardiovaskuläre, das Zentralnervensystem und die Extremitäten betreffende Anomalien).

Methotrexat ist ein starkes menschliches Teratogen, das im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft das Risiko für spontane Aborte, intrauterine Wachstumsstörungen und kongenitale Fehlbildungen erhöht.

- Spontane Aborte wurden bei 42,5% der Schwangeren unter Methotrexat-Therapie in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) beobachtet. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, betrug die Rate gemeldeter Aborte 22,5%.
- Schwerwiegende Geburtsfehler traten bei 6,6% der Lebendgeburten von Frauen auf, die während der Schwangerschaft Methotrexat in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) erhalten hatten. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, waren etwa 4% der Lebendgeburten betroffen.

Für die Exposition gegenüber höheren Methotrexat-Dosen als 30 mg/Woche während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten vor, aber es sind höhere Raten spontaner Aborte und kongenitaler Fehlbildungen zu erwarten.

War Methotrexat vor der Empfängnis abgesetzt worden, wurde über normale Schwangerschaften berichtet.

Stillzeit

Da Methotrexat in die Muttermilch übergeht und toxische Wirkungen bei gestillten Kindern verursachen kann, ist die Therapie während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte eine Anwendung während der Stillzeit notwendig werden, muss vor Behandlungsbeginn abgestillt werden.

Fertilität

Methotrexat beeinträchtigt die Spermatogenese und die Oogenese und kann die Fertilität mindern. Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen während und für einen kurzen Zeitraum nach Absetzen der Behandlung Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht. Diese Auswirkungen scheinen nach Absetzen der Therapie in den meisten Fällen reversibel zu sein.

Männer sollten sich bezüglich der Möglichkeit der Spermakonservierung beraten lassen, bevor sie mit der Therapie beginnen.

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

Beeinträchtigungen des Zentralnervensystems, wie Müdigkeit oder Schwindelanfälle, können während der Behandlung auftreten. Darum kann Methotrexat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen hängen von der Dosis und der Frequenz der Therapie mit Methotrexat ab. Da jedoch schwere Nebenwirkungen sogar bei geringen Dosierungen auftreten können, ist es unabdingbar, dass der behandelnde Arzt die Patienten engmaschig überwacht. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden.

Wenn solche Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis entweder reduziert oder die Therapie unterbrochen und angemessene Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.9). Die Therapie mit Methotrexat sollte nur mit besonderer Vorsicht, nach sorgfältiger Abwägung der Notwendigkeit der Behandlung und mit erhöhter Wachsamkeit gegenüber einem möglichen erneuten Auftreten der Toxizität wieder aufgenommen werden.

Nach **intramuskulärer Anwendung** von Methotrexat kann es an der Injektionsstelle gelegentlich zu lokalen Nebenwirkungen (brennendes Gefühl) oder Gewebeschäden (Bildung steriler Abszesse, Untergang von Fettgewebe) kommen.
Die **subkutane Applikation** von Methotrexat weist eine gute lokale Verträglichkeit auf. Es wurden bisher nur mild ausgeprägte lokale Hautreaktionen (wie ein brennendes Gefühl, Erytheme, Schwellungen, Verfärbungen, Pruritus, starker Juckreiz, Schmerzen) beobachtet, deren Anzahl im Verlauf der Behandlung abnahm.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lymphome/lymphoproliferative Erkrankungen: Es wurde von einzelnen Fällen von Lymphomen und anderen lymphoproliferativen Erkrankungen berichtet, die nach Beendigung der Behandlung mit Methotrexat in einigen Fällen abklangen.

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

| Systemorganklasse | |
|--|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | <i>Sehr selten:</i> Sepsis, opportunistische Infektionen (können in manchen Fällen zum Tod führen), durch das Zytomegalie Virus hervorgerufene Infektionen <i>Nicht bekannt:</i> Tödlich verlaufende Sepsis |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | <i>Gelegentlich:</i> Maligne Lymphome, die in einigen Fällen zurückgehen, sobald die Behandlung mit Methotrexat beendet wurde |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | <i>Häufig:</i> Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie <i>Gelegentlich:</i> Panzytopenie, Agranulozytose, hämatopoetische Störungen <i>Selten:</i> Megaloblastische Anämie <i>Sehr selten:</i> Schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, aplastische Anämie, Lymphadenopathie, lymphoproliferative Erkrankungen (siehe „Beschreibung“ oben rechts), Eosinophilie und Neutropenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | <i>Gelegentlich:</i> Schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock <i>Sehr selten:</i> Immunsuppression, Hypogammaglobulinämie |
| Endokrine Erkrankungen | <i>Gelegentlich:</i> Diabetes mellitus |
| Psychiatrische Erkrankungen | <i>Gelegentlich:</i> Depressionen <i>Selten:</i> Stimmungsschwankungen <i>Sehr selten:</i> Schlaflosigkeit |
| Erkrankungen des Nervensystems | <i>Häufig:</i> Kopfschmerzen, Erschöpfung, Benommenheit <i>Gelegentlich:</i> Schwindel, Verwirrung, epileptische Anfälle, Leukenzephalopathie/Enzephalopathie <i>Selten:</i> Parese, Sprechstörungen <i>Sehr selten:</i> Schmerz, muskuläre Asthenie oder Parästhesie/Hypoästhesie, Störungen des Geschmackssinnes (metallischer Geschmack), Meningismus (Lähmung, Erbrechen), akute aseptische Meningitis |
| Augenerkrankungen | <i>Selten:</i> Störungen des Sehvermögens, schwerwiegende Sehstörungen <i>Sehr selten:</i> Konjunktivitis, Retinopathie |

Fortsetzung Tabelle

| <u>Systemorganklasse</u> | |
|---|---|
| Herzerkrankungen | <i>Sehr selten:</i> Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade. |
| Gefäßerkrankungen | <i>Selten:</i> Hypotonie, thromboembolische Ereignisse (einschließlich arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefe Beinvenenthrombose, retinale Venenthrombose, Lungenembolie) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | <i>Häufig:</i> Lungenkomplikationen aufgrund von interstitieller Alveolitis/Pneumonitis und daraus resultierende Todesfälle (unabhängig von der Dosierung und der Dauer der Methotrexat-Therapie), siehe Abschnitt 4.4 <i>Gelegentlich:</i> Lungenfibrose <i>Selten:</i> Pharyngitis, Atemlähmung, Asthma bronchiale <i>Sehr selten</i> Pneumocystis-carinii-Pneumonie, Kurzatmigkeit, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Pleuraerguss, Infektionen einschließlich Pneumonie wurden ebenfalls beobachtet <i>Nicht bekannt</i> Epistaxis, pulmonale alveoläre Blutung |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | <i>Sehr häufig:</i> Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Entzündung und Geschwürbildung auf der Mund- und Rachenschleimhaut (besonders während der ersten 24–48 Stunden nach der Verabreichung von Methotrexat AL), Stomatitis, Dyspepsie <i>Häufig:</i> Durchfall (besonders während der ersten 24–48 Stunden nach der Verabreichung von Methotrexat AL) <i>Gelegentlich:</i> Gastrointestinale Geschwüre und Blutungen, Pankreatitis <i>Selten:</i> Enteritis, Melaena, Gingivitis, Malabsorption <i>Sehr selten:</i> Hämatemesis, toxisches Megakolon <i>Nicht bekannt:</i> Peritonitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | <i>Sehr häufig:</i> Erhöhung von Leberenzymen (ALAT, ASAT, Alkalische Phosphatase und Bilirubin) <i>Gelegentlich:</i> Allmähliche Verfettung der Leber, Fibrose und Zirrhose (tritt trotz regelmäßiger Überwachung und normaler Leberenzyme oft auf), Absinken des Serumalbumins <i>Selten:</i> Akute Hepatitis und Hepatotoxizität <i>Sehr selten:</i> Reaktivierung von chronischer Hepatitis, akute Leberdegeneration Des Weiteren wurden Herpes simplex, Hepatitis und Leberinsuffizienz beobachtet (siehe auch die Anmerkungen zur Leberbiopsie in Abschnitt 4.4) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | <i>Häufig:</i> Exanthem, Erythem, Juckreiz <i>Gelegentlich:</i> Nesselausschlag, Photosensibilität, erhöhte Pigmentierung der Haut, Haarverlust, vermehrte rheumatische Knoten, Herpes zoster, schmerzende Wunden von Plaque psoriasis, schwere toxische Reaktionen: Vaskulitis, herpesartiger Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) <i>Selten:</i> Erhöhte Pigmentveränderung der Nägel, Akne, Petechien, Ekchymose, Erythema multiforme, kutane erythematische Ausbrüche <i>Sehr selten:</i> Akute Paronychie, Furunkulose, Telangiektasie, allergische Vaskulitis, Hidradenitis, Nokardiose, Histoplasmose und Cryptococcus-Mykose, disseminierter Herpes simplex <i>Nicht bekannt:</i> Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen | <i>Gelegentlich:</i> Arthralgie, Myalgie, Osteoporose <i>Selten:</i> Ermüdungsfraktur. <i>Nicht bekannt:</i> Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | <i>Gelegentlich:</i> Zystitis mit Ulzerationen(eventuell mit Hämaturie), Dysurie <i>Selten:</i> Nierenversagen, Oligurie, Anurie, Azotämie <i>Sehr selten:</i> Proteinurie. |

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

| | |
|---|---|
| Systemorganklasse | |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen | <i>Nicht bekannt:</i> Aborte, fetale Missbildungen, fetaler Tod |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | <i>Gelegentlich:</i> Entzündung und Geschwülbildung der Vagina <i>Sehr selten:</i> Verlust der Libido, Impotenz, Gynäkomastie, gestörte Ovogenese/Spermatogenese beeinträchtigte Menstruation, Scheidenausfluss, Unfruchtbarkeit |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | <i>Sehr selten:</i> Fieber, beeinträchtigte Wundheilung <i>Nicht bekannt:</i> Nekrose an der Injektionsstelle, Ödem |

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

Symptome einer Überdosierung

Die Toxizität von Methotrexat hat vor allem Auswirkungen auf das hämatopoetische und das gastrointestinale System. Zu den Symptomen zählen Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmarkdepression, Schleimhautentzündung, Stomatitis, orale Ulzeration, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Geschwülbildung und gastrointestinale Blutungen. Einige Patienten wiesen keine Anzeichen einer Überdosierung auf. Es gibt Berichte über Todesfälle aufgrund von Sepsis, septischem Schock, Nierenversagen und aplastischer Anämie.

Therapeutische Maßnahmen bei einer Überdosierung

Calciumfolinat ist das spezifische Gegenmittel, um die toxischen Nebenwirkungen von Methotrexat zu neutralisieren. Im Fall einer unbeabsichtigten Überdosierung muss Calciumfolinat (mindestens in der gleichen Dosis wie Methotrexat oder höher) intravenös oder intramuskulär innerhalb von einer Stunde verabreicht werden. Die Therapie wird solange fortgesetzt, bis der Serumspiegel von Methotrexat unter 10⁻⁷ mol/l gesunken ist.

Im Falle einer massiven Überdosierung können Hydratation und Harnalkalisierung notwendig sein, um die Ablagerung von Methotrexat und/oder seinen Metaboliten in den Nierenkanälchen zu verhindern. Weder die Hämodialyse noch die Peritonealdialyse ergaben eine verbesserte Methotrexat-Ausscheidung. Eine effektive Clearance von Methotrexat wurde bei einer akuten intermittierenden Hämodialyse festgestellt, bei der ein High-Flux-Dialysator zum Einsatz kam.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyarthritischen Formen juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis arthropathica oder Psoriasis vulgaris kann die Verabreichung von Folsäure oder Folinsäure die Toxizität von Methotrexat reduzieren (gastrointestinale Symptome, Entzündung der Mund-

schleimhaut, Haarausfall und Anstieg der Leberenzyme) (siehe Abschnitt 4.5).

Vor der Anwendung von Folsäure-Produkten empfiehlt es sich, die Vitamin-B₁₂-Spiegel zu überwachen, da Folsäure vor allem bei Erwachsenen über 50 Jahren ein bestehendes Vitamin-B₁₂-Defizit verdecken kann.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel; Antimetabolite; Folsäure-Analoga.
ATC-Code: L01BA01

Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist, der zur Klasse der zytotoxischen Wirkstoffe, bekannt als Antimetaboliten, gehört. Es wirkt durch die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolatreduktase und hemmt dadurch die DNS und RNS Synthese. Bislang konnte noch nicht festgestellt werden, ob die Effektivität von Methotrexat im Umgang mit Psoriasis, schwerer Psoriasis arthropathica und chronischer Polyarthrit auf einem entzündungshemmenden oder immunsuppressiven Effekt zurückzuführen ist, und in welchem Maße ein durch Methotrexat induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration am Entzündungsort zu diesem Effekt beiträgt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der oralen Einnahme wird Methotrexat im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei einer Therapie mit niedriger Dosis (7,5 mg/m² bis 80 mg/m² Körperoberfläche) hat Methotrexat eine durchschnittliche Bioverfügbarkeit von ca. 70%, obwohl beträchtliche inter- und intraindividuelle Abweichungen (25–100%) möglich sind. Spitzenkonzentrationen im Plasma werden innerhalb von 1–2 Stunden erreicht. Subkutane, intravenöse und intramuskuläre Verabreichungen ergaben eine ähnliche Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Methotrexat ist zu ungefähr 50% an Serumproteine gebunden. Hohe Konzentrationen in Form von Polyglutamaten finden sich vor allem in der Leber, in den Nieren und in der Milz, die wochen- oder monatelang retiniert werden können, bevor sie in das Körpergewebe verteilt werden. Wenn Methotrexat in kleinen Dosen verabreicht wird, geht es nur geringfügig in den Liquor über; bei hohen Dosen (300 mg/kg Körpergewicht) wurden Konzentrationen zwischen 4 und 7 µg/ml im

Liquor gemessen. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit liegt bei 6–7 Stunden und weist erhebliche Abweichungen (3–17 Stunden) auf. Bei Patienten mit Flüssigkeitsverlust in körpereigene Hohlräume (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertszeit bis zum 4-fachen der normalen Zeitspanne verlängert werden.

Methotrexat passiert bei Ratten und Affen die Plazentaschranke.

Biotransformation

Ungefähr 10% des verabreichten Methotrexats wird in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat.

Elimination

Die Ausscheidung findet hauptsächlich in unveränderter Form statt, und zwar vor allem über die Niere durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion in den proximalen Tubulus. Ungefähr 5–20% des Methotrexats und 1–5% des 7-Hydroxymethotrexats werden durch die Galle ausgeschieden. Es existiert ein ausgeprägter enterohepatischer Blutfluss.

Im Falle einer Niereninsuffizienz verzögert sich die Ausscheidung beträchtlich. Eine Beeinträchtigung der Ausscheidung bei Leberinsuffizienz ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Chronische Toxizitätsstudien an Mäusen, Ratten und Hunden zeigten toxische Effekte in Form von gastrointestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität.

Mutagenes und karzinogenes Potential

Lanzzeitstudien an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben keine Evidenz für ein tumorigenes Potential von Methotrexat. Methotrexat verursacht Gen- und Chromosomenmutationen, sowohl *in vitro* als auch *in vivo*. Beim Menschen wird ein mutagener Effekt vermutet.

Reproduktions-Toxikologie

Teratogene Effekte wurden bei vier Spezies (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Katzen) beobachtet. Bei Rhesusaffen traten keine Missbildungen auf, die den an Menschen beobachteten vergleichbar waren.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Natriumhydroxid-Lösung (10%) (zur pH-Einstellung)
- Wasser für Injektionszwecke

Methotrexat AL 25 mg/ml
Injektionslösung in einer Fertigspritze

ALIUD PHARMA®

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.
 Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Methotrexat AL ist erhältlich als 1 ml Fertigspritze aus farblosem Glas (Typ I), mit einem Kolbenstopfen aus Chlorobutylgummi (Typ I) und einer Injektionsnadel mit Schutzkappe.

- 1 Fertigspritze mit 0,3 ml in Packungen mit 1, 5 und 12 Fertigspritzen
- 1 Fertigspritze mit 0,4 ml in Packungen mit 1, 5 und 12 Fertigspritzen
- 1 Fertigspritze mit 0,6 ml in Packungen mit 1, 5 und 12 Fertigspritzen
- 1 Fertigspritze mit 0,8 ml in Packungen mit 1, 5 und 12 Fertigspritzen
- 1 Fertigspritze mit 1,0 ml in Packungen mit 1, 5 und 12 Fertigspritzen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel oder Abfallmaterial muss entsprechend den nationalen Anforderungen zur Handhabung und Beseitigung von zytotoxischen Stoffen gehandhabt oder entsorgt werden. Medizinisches Fachpersonal, das schwanger ist, sollte Methotrexat AL nicht handhaben und/oder es verabreichen.
 Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Stoffe zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
 Gottlieb-Daimler-Straße 19
 D-89150 Laichingen
 Telefon: 07333/9651-0
 Telefax: 07333/9651-6004
 info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

82816.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
 18. Oktober 2011
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 15. Juli 2015

10. Stand der Information

Juli 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin