



MTX HEXAL® 20 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat:
Methotrexat zur Therapie von **rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen darf nur 1 x wöchentlich** 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
MTX HEXAL® 20 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Methotrexat (als 21,93 mg Methotrexat-Dinatrium).

- 1 Fertigspritze mit 0,375 ml Injektionslösung enthält 7,5 mg Methotrexat.
- 1 Fertigspritze mit 0,5 ml Injektionslösung enthält 10 mg Methotrexat.
- 1 Fertigspritze mit 0,625 ml Injektionslösung enthält 12,5 mg Methotrexat.
- 1 Fertigspritze mit 0,75 ml Injektionslösung enthält 15 mg Methotrexat.
- 1 Fertigspritze mit 0,875 ml Injektionslösung enthält 17,5 mg Methotrexat.
- 1 Fertigspritze mit 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Methotrexat.
- 1 Fertigspritze mit 1,125 ml Injektionslösung enthält 22,5 mg Methotrexat.
- 1 Fertigspritze mit 1,25 ml Injektionslösung enthält 25 mg Methotrexat.
- 1 Fertigspritze mit 1,375 ml Injektionslösung enthält 27,5 mg Methotrexat.
- 1 Fertigspritze mit 1,5 ml Injektionslösung enthält 30 mg Methotrexat.

Das Arzneimittel enthält 4,13 mg/ml Natrium (0,8 mmol/ml Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält eine klare, gelbliche Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Aktive rheumatoide Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Behandlung mit Basistherapeutika (sogenannte Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs) indiziert ist.

- Polyarthritische Formen von schwerer aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nicht-steroidale 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Methotrexat sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die mit den unterschiedlichen Eigenschaften des Arzneimittels sowie dessen Wirkungsweise vertraut 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.

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

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

Dosierung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

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

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

Dosierungen über 20 mg/Woche können jedoch mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit Knochenmarkdepression, in Verbindung gebracht werden. Ein Ansprechen auf die Therapie kann nach ca. 4-8 Wochen erwartet werden.

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

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

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

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Daten bezüglich der intravenösen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist die parenterale Gabe auf subkutane und intramuskuläre Injektionen beschränkt. Patienten mit JIA sollten stets an ein rheumatologisches Zentrum verwiesen werden, das auf die Behandlung von Kindern/Jugendlichen spezialisiert ist.

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

Dosierung bei 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 wöchentlich entweder subkutan, intramuskulär oder intravenös 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 Dosierung schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Methotrexat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet 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. |

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit signifikanter, bestehen-



MTX HEXAL® 20 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze

der 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 der Anwendung

Das Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

MTX HEXAL kann subkutan, intramuskulär oder intravenös verabreicht werden. Bei Erwachsenen sollte die intravenöse Verabreichung in Form einer Bolusinjektion erfolgen. Die Gesamtdauer der Therapie wird vom Arzt festgelegt.

Die MTX HEXAL-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 Laborwerte kann die Therapie fortgesetzt oder abgesetzt werden.

Besonderer Hinweis

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

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

Jeglicher Kontakt von Methotrexat mit der Haut oder der Schleimhaut muss vermieden werden! Bei Kontaminierung müssen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden (siehe Abschnitt 6.6)!

Vor der Anwendung muss die Lösung visuell geprüft werden. Nur klare, praktisch partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

MTX HEXAL darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Leberschäden (alkoholbedingte Lebererkrankung oder andere chronische Lebererkrankungen)
- vorbestehenden Erkrankungen des blutbildenden Systems
- erhöhtem Alkoholkonsum
- Immundefizienz
- schweren oder bestehenden Infektionen
- Ulzera des Magen-Darm-Trakts
- Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besonders bei älteren Patienten wurden nach der **versehentlich täglichen Anwendung** der Wochendosis Todesfälle gemeldet.

Wegen seiner potentiell hepatotoxischen Wirkung wird empfohlen, während der Methotrexat-Therapie keine zusätzlich **hepatotoxischen 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 mit **nichtsteroidalen 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 (siehe Abschnitt 4.2).

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. Im Zusammenhang mit der Gabe **nichtsteroidaler Antiphlogistika** ist über schwere Nebenwirkungen einschließlich Todesfällen berichtet worden.

Unter einer Therapie mit Methotrexat kann sich eine Verschlechterung der Nierenleistung mit einem Anstieg bestimmter Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum) entwickeln.

Auch Zustände (Erbrechen, Diarrhö, Stomatitis), die zu **Dehydratation** führen, kön-

nen 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** (sogenannte „third space“), wie Aszites oder Pleuraergüsse, ausgeschieden, was zu einer verlängerten Plasmaeliminationshalbwertszeit und unerwarteter Toxizität führt. Diese sind vor einer Methotrexat-Therapie möglichst durch Punktion zu entfernen.

Besondere Vorsicht ist geboten bei bestehendem insulinpflichtigem **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 Lebendvakzinen** durchgeführt werden. Es gibt Berichte über disseminierte Kuhpockeninfektionen nach der Pockenschutzimpfung von Patienten unter Methotrexat-Therapie.

Methotrexat verursacht die **Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion oder Verschlechterung von Hepatitis-C-Infektionen**, die in einigen Fällen zum Tod führten. Einige Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung traten nach dem Absetzen von Methotrexat auf. Um eine vorbestehende Lebererkrankung bei Patienten mit früherer Hepatitis-B- oder -C-Infektion beurteilen zu können, sollten klinische und Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Daraus resultierend kann sich eine Methotrexat-Behandlung für einige Patienten als ungeeignet erweisen.

Auch bei Vorliegen anderer **inaktiver, chronischer Infektionen**, wie z. B. Herpes zoster oder Tuberkulose, ist besondere Vorsicht aufgrund einer möglichen Aktivierung geboten.

Während der Methotrexat-Therapie können **opportunistische Infektionen** einschließlich einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie auftreten, die tödlich verlaufen können.

Pulmonale Komplikationen, Pleuraerguss, Alveolitis oder Pneumonitis mit Symptomen, die Veränderungen im Röntgenbild vorausgehen können, wie allgemeines Krankheitsgefühl, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit bis hin zur Ruhedyspnoe, Husten, Brustschmerzen, Fie-



MTX HEXAL® 20 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze

ber, Hypoxämie und Infiltration im Thorax-Röntgenbild können Anzeichen für eine eventuell gefährliche Schädigung mit möglichem tödlichen Ausgang sein. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und traten schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/Woche auf.

Bereits beim Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit MTX HEXAL sofort abzubrechen und die Abgrenzung gegenüber Infektionen (einschließlich Pneumonie) erforderlich.

Es traten schwere, gelegentlich tödlich verlaufende **allergische Hautreaktionen** wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) auf.

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 (sogenannte „Recall“-Reaktionen).

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

Die **intravenöse Anwendung** von Methotrexat kann zu akuter Enzephalitis (Entzündung des Gehirns) und akuter Enzephalopathie (krankhafte Hirnveränderung) mit Todesfolge führen.

Anwendung bei älteren Menschen

Besonders bei älteren Patienten wurden nach der versehentlich täglichen Anwendung der Wochendosis Todesfälle gemeldet. Ferner sollen insbesondere ältere Patienten in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden. Die Dosierung von Methotrexat sollte an die aufgrund des höheren Alters verminderte Leber- und Nierenfunktionsleistung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Behandlung mit Methotrexat sollte bei Kindern und Jugendlichen nur von Fach-

ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der betreffenden Erkrankung verfügen.

Anwendung bei Frauen und Männern

Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen während und kurze Zeit nach Absetzen der Behandlung zu Fertilitätsstörungen, Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö führen kann. Darüber hinaus kann Methotrexat beim Menschen Embryotoxizität, Fehlgeburt und fetale Fehlbildungen verursachen. Die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzung sollten deswegen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6).

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 die Patienten über die Notwendigkeit, beim Auftreten von **Vergiftungserscheinungen** unmittelbar den Arzt aufzusuchen, sowie über die nachfolgend notwendige Überwachung der Vergiftungserscheinungen (inklusive regelmäßiger Labortests) zu informieren.

Sonstiger Hinweis

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

MTX HEXAL enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Während einer Methotrexat-Behandlung müssen die Patienten engmaschig beobachtet werden einschließlich adäquater Hydratation, Urinalkalisierung sowie Messungen des Methotrexat-Spiegels im Serum und der Nierenfunktionsleistung, damit Vergiftungserscheinungen schnell wahrgenommen werden können.

Vor Therapiebeginn

- komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten
- Leberenzyme (ALT [GPT], AST [GOT], AP), Bilirubin
- Serumalbumin
- Nierenretentionsparameter (gegebenenfalls mit Kreatinin-Clearance)
- Hepatitis-Serologie (A, B, C)
- gegebenenfalls Tuberkulose-Ausschluss
- gegebenenfalls Thorax-Röntgen

Während der Therapie (in den ersten beiden Wochen wöchentlich, dann 2-wöchent-

lich für den nächsten Monat; danach, abhängig von der Leukozytenzahl und der Stabilität des Patienten, ca. monatlich. Bei Dosierungsänderung oder aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel [z. B. durch Dehydratation] gesteigerter Toxizität von Methotrexat kann auch 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:

Vorübergehender Anstieg der Transaminasen-Werte auf das 2- bis 3-Fache der Norm wird mit einer Häufigkeit von 13-20 % der Patienten angegeben. Die Enzyme haben im Allgemeinen 4-5 Tage nach MTX HEXAL-Gabe ihren Höchstwert erreicht und sind nach 1-2 Wochen wieder normalisiert. 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-Werten kann eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose, seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden. Für schwere Formen der Psoriasis vulgaris siehe auch Punkt 6. „Leberbiopsie“.

4. Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatinin-Werte im Serum:

Bei Erhöhung des Serumkreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serumkreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen. Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. im höheren Alter) sollte die Überwachung engmaschig erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika) oder potentiell zu Blutbildungsstörungen führen können.

5. Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, gegebenenfalls Lungenfunktionsprüfung.

6. Leberbiopsie:

Bei der längerfristigen Behandlung schwerer Formen der **Psoriasis vulgaris** mit MTX HEXAL sollten aufgrund des hepa-



MTX HEXAL® 20 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze

totoxischen Potentials 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 medizinischen Wissensstand nicht erforderlich.

b) Patienten mit Risikofaktoren

Dazu gehören primär:

- anamnestischer Alkoholabusus
 - persistierende Erhöhung der Leberenzyme
 - anamnestische Lebererkrankung einschließlich chronischer Hepatitis B oder C
 - Familienanamnese einer erblichen Lebererkrankung
- und sekundär (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 MTX HEXAL 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.

Bei schweren Formen der **rheumatoiden Arthritis und Psoriasis arthropathica** stellen das Patientenalter bei Erstanwendung und die Therapiedauer Risikofaktoren für Hepatotoxizität dar. Andauernde Anomalien im Leberfunktionstest können Vorboten für eine Fibrose oder Zirrhose bei Patienten mit rheumatoider Arthritis sein. Nur bei Patienten mit vermuteter vorbestehender Lebererkrankung sollte vor Therapiebeginn eine Leberbiopsie durchgeführt werden.

Die Durchführung einer Leberbiopsie während der Therapie wird bei Patienten mit Anomalien im Leberfunktionstest, die während der Behandlung mit Methotrexat oder nach dessen Absetzen andauern, empfohlen.

Im Fall einer mittelschweren Fibrose oder einer Zirrhose muss die Anwendung unterbrochen werden; bei einer

leichten Fibrose wird eine erneute Biopsie nach 6 Monaten 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, zusätzliche oder erhöhte Dosis gleichzeitig verabreichter Medikamente wie z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika)

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Tierversuch führten **nichtsteroidale Antiphlogistika (NSARs) einschließlich Salicylsäure** zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität. In klinischen Studien, bei denen nichtsteroidale Antiphlogistika und Salicylsäure als Begleitmedikation bei rheumatoider Arthritis eingesetzt wurden, kam es jedoch nicht zu vermehrten Nebenwirkungen. Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit derartigen Medikamenten kann unter strenger ärztlicher Überwachung während der Therapie mit Methotrexat fortgesetzt werden.

Die gleichzeitige Gabe von **Protonenpumpenhemmern** (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) kann zu einer Verzögerung oder Hemmung der renalen Elimination von Methotrexat führen und dadurch erhöhte Methotrexat-Plasmaspiegel mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer Methotrexat-Toxizität verursachen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten.

Die Wahrscheinlichkeit einer hepatotoxischen Wirkung von Methotrexat wird durch regelmäßigen Alkoholkonsum oder die Anwendung anderer **hepatotoxischer Arzneimittel** erhöht. Daher sollten Patienten, die während der Methotrexat-Therapie **potentiell hepatotoxische Arzneimittel**

(z. B. **Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin, Retinoide**) einnehmen, engmaschig auf eine möglicherweise erhöhte Hepatotoxizität überwacht werden. Alkoholkonsum sollte während der Behandlung mit MTX HEXAL vermieden werden.

Salicylate, Phenylbutazon, Phenytoin, Barbiturate, Tranquilizer, orale Kontrazeptiva, Tetracykline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide und p-Aminobenzoesäure verdrängen Methotrexat aus der Serumalbuminbindung und steigern so die biologische Verfügbarkeit (indirekte Dosiserhöhung).

Probenecid und schwache organische Säuren können die tubuläre Sekretion von Methotrexat herabsetzen und damit ebenfalls eine indirekte Dosiserhöhung bewirken. **Penicilline und Sulfonamide** können die renale Clearance von Methotrexat im Einzelfall reduzieren, sodass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten können.

Die tubuläre Sekretion in der Niere wird durch **Ciprofloxacin** verringert; die Anwendung von Methotrexat mit diesem Arzneimittel sollte sorgfältig überwacht werden.

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

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 Hämatopoese durch die Therapie mit Methotrexat 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 **Folinsäure-haltigen Arzneimitteln sowie Vitaminzubereitungen, die Folsäure oder ihre Derivate enthalten**, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Gabe von MTX HEXAL und **Basistherapeutika** (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin,



MTX HEXAL® 20 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze

Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin) 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 sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat der Theophyllin-Spiegel bestimmt 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 Adenosinrezeptoren zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Methotrexat kommen kann.

Die kombinierte Anwendung von Methotrexat mit **Leflunomid** kann das Risiko für Panzytopenie erhöhen. Methotrexat führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von **Mercaptopurinen**. Die Kombination von beiden kann deshalb eine Dosisanpassung erfordern.

Während einer Therapie mit MTX HEXAL sollen keine **Impfungen mit Lebendimpfstoffen** durchgeführt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Methotrexat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In tierexperimentellen Studien hat Methotrexat Reproduktionstoxizität gezeigt, besonders im 1. Trimester (siehe Abschnitt 5.3).

Methotrexat erwies sich beim Menschen als teratogen, es wurde berichtet, Fehlgeburten und/oder kongenitale Anomalien zu verursachen. Daten über eine begrenzte Anzahl (42) von exponierten Schwangeren ergaben eine erhöhte Inzidenz (1:14) von Missbildungen (kranial, kardiovaskulär und an den Extremitäten). Bei Absetzen von Methotrexat vor der Empfängnis wurde über normale Schwangerschaften berichtet.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss eine bestehende Schwangerschaft vor Beginn der Therapie durch das Ergreifen angemessener Maßnahmen, wie z. B. einem Schwangerschaftstest, mit Gewissheit ausgeschlossen werden. Frauen

dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden und geschlechtsreife Patienten (Frauen und Männer) müssen während (und 6 Monate nach) der Behandlung mit Methotrexat zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Sollte es in diesem Zeitraum dennoch zu einer Schwangerschaft kommen, sollte eine medizinische Beratung bezüglich des Risikos von schädlichen Wirkungen auf das Kind in Zusammenhang mit der Behandlung erfolgen.

Es ist zu berücksichtigen, dass die optimale Zeitspanne zwischen Beendigung der Methotrexat-Behandlung eines Partners und einer Schwangerschaft nicht genau bekannt ist. Veröffentlichte Literaturempfehlungen zu den Zeitabständen variieren zwischen 3 Monaten und 1 Jahr.

Da Methotrexat genotoxische Wirkungen haben kann, wird allen Frauen, die eine Schwangerschaft anstreben, angeraten, eine genetische Beratungsstelle, wenn möglich bereits vor Therapiebeginn, zu konsultieren. Männer sollten sich bezüglich der Möglichkeit der Spermakonservierung beraten lassen, bevor sie mit der Therapie beginnen.

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.

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

Da bei der Anwendung von MTX HEXAL 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 (siehe 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 MTX HEXAL. 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 (siehe Abschnitt 4.9). Bei Wiederaufnahme einer Methotrexat-Therapie sollte diese mit Vorsicht unter eingehender Begutachtung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöhter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten von Toxizität weitergeführt werden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
 Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
 Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
 Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
 Sehr selten ($< 1/10.000$)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Herpes zoster
Selten: Sepsis
Sehr selten: Herpes-simplex-Hepatitis
Nicht bekannt: opportunistische Infektionen, die teilweise tödlich verlaufen, tödlich verlaufende Sepsis, Nokardiose, Histoplasma- und Kryptokokkus-Mykosen, disseminierter Herpes simplex, durch Zytomegalievirus hervorgerufene Infektionen einschließlich Pneumonie, Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion und Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

Gelegentlich: maligne Lymphome, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Gelegentlich: Panzytopenie, Agranulozytose, Störungen der Hämatopoese
Selten: megaloblastäre Anämie
Sehr selten: schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, aplastische Anämie
Nicht bekannt: Lymphadenopathie, lymphoproliferative Erkrankungen, z. T. reversibel, Eosinophilie und Neutropenie

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



MTX HEXAL® 20 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze

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

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock
Sehr selten: Hypogammaglobulinämie
Nicht bekannt: allergische Vaskulitis, Fieber (bedarf Abklärung gegenüber bakterieller oder mykotischer Septikämie!), Immunsuppression

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: diabetische Stoffwechsellaage

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Entzündungen und Ulzerationen der Mund- und Rachen Schleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Gabe von Methotrexat)

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

Gelegentlich: gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen, Pankreatitis

Selten: Enteritis, Meläna, Gingivitis

Sehr selten: Hämatemesis

Nicht bekannt: nichtinfektiöse Peritonitis

Bei Auftreten von Diarrhöen 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

Gelegentlich: Zystitis mit Ulzerationen (eventuell mit Hämaturie), Dysurie

Selten: Azotämie

Nicht bekannt: Proteinurie

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Anstieg der Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), alkalische Phosphatase und Bilirubin

Gelegentlich: Leberverfettung, chronische Leberfibrose und Leberzirrhose (in diesen Fällen häufig trotz regelmäßig überwachter, normaler Werte der leberbezogenen Enzyme), Abfall des Serumalbumins

Selten: akute Hepatitis und Hepatotoxizität

Sehr selten: akute Lebernekrose

Nicht bekannt: Leberinsuffizienz (siehe auch Hinweise zur Leberbiopsie im Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Alveolitis/Pneumonitis und hierdurch bedingte Todesfälle (unabhängig von Dosis und Dauer der Behandlung mit Methotrexat)

Gelegentlich: Lungenfibrose, Pleuraerguss

Selten: Pharyngitis, Atemstillstand

Sehr selten: Pneumocystis-carinii-Pneumonie, Luftnot, Asthma bronchiale, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exantheme, Erytheme, Juckreiz
Gelegentlich: Urtikaria, Photosensibilität, verstärkte Pigmentierung der Haut, Haar ausfall, Nodulosis, schmerzhafte Erosionen von psoriatischer Plaque; als schwere toxische Erscheinungen: herpetiforme Hauteruptionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

Selten: verstärkte Pigmentierung der Nägel, Akne, Petechien, Ekchymosen, Erythema multiforme, erythematöse Hautausschläge

Sehr selten: akute Paronychie, Furunkulose, Teleangiektasie

Nicht bekannt: Wundheilungsstörungen

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis (als schwere toxische Erscheinung)

Selten: thromboembolische Ereignisse (einschließlich arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefe Venenthrombose, Retinaventhrombose, Lungembolie)

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen

Selten: Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Parästhesie

Gelegentlich: Hemiparese, Schwindel, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Leukenzephalopathie/Enzephalopathie (bei parenteraler Anwendung)

Selten: Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie

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

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Schleiersehen), schwerwiegende Sehstörungen von unbekannter Ätiologie

Sehr selten: Konjunktivitis

Herzkrankungen

Selten: Hypotonie

Sehr selten: Perikarditis, Perikardtamponade, Perikarderguss

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Gelegentlich: fetale Missbildungen

Selten: Abort

Sehr selten: fetaler Tod

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: vaginale Entzündungen und Ulzerationen

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

Sehr selten: gestörte Ovogenese, Spermatogenese, Libidoverlust, Impotenz, Unfruchtbarkeit, Scheidenausfluss

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose

Selten: Belastungsfraktur

Nebenwirkungen, die bei der in der Regel höher dosierten Anwendung von Methotrexat in der Onkologie beobachtet wurden, schließen ein:

Gelegentlich: schwere Nephropathie, Nierenversagen

Sehr selten: ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen, vorübergehende Erblindung/Sehverlust

Bei **intramuskulärer Anwendung** 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 beobachtet, deren Anzahl im Verlauf der Behandlung abnahm.

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

Symptome einer Überdosierung

Die Erfahrung seit Markteinführung zeigte, dass eine Methotrexat-Überdosierung im Allgemeinen nach oraler, aber auch nach



MTX HEXAL® 20 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze

intravenöser oder intramuskulärer Anwendung auftraten. In den Berichten zur oralen Überdosierung wurde versehentlich die Wochendosis täglich eingenommen (als Gesamtdosis oder in mehreren Einzeldosen unterteilt). Die einer oralen Überdosierung folgenden Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. Es traten z. B. Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, 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.

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 i.v. oder i.m. injiziert werden, anschließend mehrfach (mind. 4 x) die gleiche Dosis in 3- bis 6-stündigen Abständen.

Bei einer massiven Überdosierung kann eine Hydratation und Alkalisierung des Urins notwendig sein, um eine Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner Metaboliten in den renalen Tubuli zu vermeiden. Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine akute intermittierende Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysator erreicht.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis vulgaris kann die Gabe von Fol- oder Folsäure die Toxizität von Methotrexat (Magen-Darm-Symptome, Entzündung der Mundschleimhaut, Haarausfall und Anstieg der Leberenzyme) verringern, siehe Abschnitt 4.5.

Vor der Anwendung von Folsäurepräparaten empfiehlt sich eine Kontrolle der Vitamin-B₁₂-Spiegel, da durch die Folatgabe insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahre ein Vitamin-B₁₂-Mangelzustand maskiert werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: spezifische Antirheumatika
ATC-Code: M01CX01

Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. 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 auf einem antiphlogistischen 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 niedrig dosierter 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 subkutanen, intravenösen und der intramuskulären Applikation ist vergleichbar.

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 und 7 µg/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 4-Fache verlängert sein. Ca. 10 % der verabreichten Methotrexat-Dosis werden intrahepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxy-Methotrexat.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend unverändert renal durch Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus. Ca. 5-20 % Methotrexat und 1-5 % 7-Hydroxy-Methotrexat 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

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

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Maus, Ratte und Hund zeigten sich toxische Effekte in Form von gastro-intestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In Langzeituntersuchungen an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Methotrexat.

Methotrexat induziert *in vitro* und *in vivo* Gen- und Chromosomenmutationen. Es besteht der Verdacht einer mutagenen Wirkung beim Menschen.

Reproduktionstoxikologie

Methotrexat hat nach Verabreichung im 1. 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 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 abzustellen.



MTX HEXAL® 20 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Natriumhydroxid
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Das Arzneimittel muss sofort nach dem Öffnen verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

MTX HEXAL ist in Fertigspritzen mit einem Nennvolumen von 1,25 ml oder 2,25 ml aus farblosem Glas (Typ I gemäß Ph.Eur.), einer Elastomerkappe und einem Elastomerkolbenstopfen erhältlich.

Jede Packung enthält 1, 4, 5, 6, 10, 12 oder 30 Fertigspritze(n) mit 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml, 0,875 ml, 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml, 1,375 ml oder 1,5 ml Injektionslösung, Injektionsnadeln zum einmaligen Gebrauch und Alkoholtupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zur einmaligen Anwendung. Jegliche nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

78336.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.09.2009 / 17.07.2015

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig