

**Wichtiger Warnhinweis** zur Dosierung von Methotrexat:

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

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methodrexamed® 25 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 25 mg Methotrexat.

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

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

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

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

Eine 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 (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-Wert von 7,0–9,0.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis)
  - a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird
  - b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen“) Formen der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis)
- Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs
- Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Injektion von Methotrexamed erfolgt **1 x wöchentlich!** Auf die Besonderheit der

1 x wöchentlichen Anwendung ist der Patient/die Patientin ausdrücklich hinzuweisen. Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Injektion ausdrücklich festzulegen.

#### Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich.

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

Alternativ kann auch mit einer höheren Dosis begonnen werden. Die mittlere wöchentliche Dosis beträgt 15–20 mg Methotrexat. Eine Wochendosis von 20 mg Methotrexat sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte – soweit möglich – die Dosis schrittweise bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis reduziert werden.

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

#### Kinder (ab dem 3. Lebensjahr) und Jugendliche mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 10–15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Woche.

Eine höhere Dosis von 20–30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Woche ist in Ausnahmefällen bei therapierefraktären Fällen möglich, wobei eine höhere Frequenz von Kontrolluntersuchungen angezeigt ist.

Aufgrund des begrenzten Datenmaterials zur intravenösen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist die parenterale Gabe auf die subkutane und intramuskuläre Anwendung beschränkt.

#### Schwere Formen der Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica

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

Bei unveränderten Laborparametern 1 Woche später Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosis wird unter Überwachung der Laborparameter schrittweise (in Schritten von 5–7,5 mg pro Woche) gesteigert, bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird. Eine Wochendosis von 25 mg Methotrexat sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

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

Ein Ansprechen auf die Therapie tritt im Allgemeinen nach 4–8 Wochen ein. Danach wird die Therapie entsprechend dem klinischen Bild und den Laborparameterveränderungen weitergeführt oder abgesetzt.

#### Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Die Methodrexamed-Behandlung schwerer Formen der rheuma-

toiden Arthritis, juvenilen idiopathischen Arthritis, Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica stellt eine längerfristige Behandlung dar.

#### Ältere Patienten

Methotrexat ist bei älteren Patienten mit äußerster Vorsicht zu verwenden. Im Hinblick auf die im fortgeschrittenen Alter verminderte Leber- und Nierenfunktion und die niedrigeren Folsäurereserven sollte die Dosierung angepasst werden.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosis sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden. In der folgenden Tabelle sind empfohlene Anfangsdosen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgeführt; aufgrund ausgeprägter interindividueller pharmakokinetischer Variabilität kann eine weitere Dosisanpassung nötig sein.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	% der angegebenen Standarddosis
> 80	100
~ 60–80	~ 63–75
< 60	Anwendung einer Alternativtherapie

#### Art der Anwendung

Methotrexamed kann subkutan, intramuskulär oder intravenös angewendet werden; bei Kindern (ab dem 3. Lebensjahr) und Jugendlichen nur subkutan oder intramuskulär. Eine intravenöse Anwendung bei Erwachsenen sollte als Bolusinjektion erfolgen.

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

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere und/oder bestehende aktive Infektionen
- Stomatiden, Ulzera des Magen-Darm-Trakts
- ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- ausgeprägte Leberfunktionseinschränkungen
- vorbestehende Erkrankungen des blutbildenden Systems
- Immundefizienz
- erhöhter Alkoholkonsum, alkoholbedingte Lebererkrankung oder andere chronische Lebererkrankungen
- Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Besondere Warnhinweise

Der Patient sollte eindringlich darauf hingewiesen werden, dass die empfohlene Dosis **wöchentlich** angewendet wird und dass eine versehentliche tägliche Anwendung der empfohlenen Dosis zu tödlichen Vergiftungen

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

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

#### Toxizität

Bei Psoriasis: Wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (die tödlich sein können) sollte Methotrexat nur bei Patienten angewendet werden, die unter schwerer, therapieresistenter Psoriasis leiden und die nicht angemessen auf andere Therapien ansprechen.

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

Die Patienten sollten über den möglichen Nutzen und die Risiken (einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome von Toxizität) einer Methotrexat-Therapie aufgeklärt werden. Ferner sind sie über die Notwendigkeit, beim Auftreten von Vergiftungserscheinungen unmittelbar den Arzt aufzusuchen, sowie über die nachfolgend notwendige Überwachung der Vergiftungserscheinungen (inkl. regelmäßiger Labortests) zu unterrichten.

Das Absetzen von Methotrexat führt nicht immer zu einer vollständigen Rückbildung aufgetretener Nebenwirkungen.

Methotrexat wird nur langsam aus **pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen** (sog. „third space“), wie Aszites oder Pleuraergüsse, ausgeschieden, was zu einer verlängerten Plasmaeliminationshalbwertszeit und unerwarteter Toxizität führt. Diese Flüssigkeitsansammlungen sind vor einer Methotrexat-Therapie möglichst durch Punktion zu entfernen.

#### Blutbildendes System

Methotrexat kann die **Hämatopoese** unterdrücken und dadurch Anämie, aplastische Anämie, Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie und/ oder Thrombozytopenie hervorrufen.

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

Vor allem während der Langzeittherapie bei älteren Patienten wurde über **megaloblastäre Anämien** berichtet.

#### Leberfunktion

Wegen seiner potenziell **hepatotoxischen Wirkung** wird empfohlen, während der Methotrexat-Therapie keine zusätzlichen hepatotoxischen oder potenziell hepatotoxischen Arzneimittel einzunehmen und auf Alkohol zu verzichten bzw. den Alkoholkonsum deutlich einzuschränken.

Methotrexat kann akute **Hepatitis** und chronische, möglicherweise tödliche **Lebertoxizität** (Fibrosen und Zirrhosen) hervorrufen, im Allgemeinen erst nach längerer Anwendung. Akute Erhöhungen der leberbezogenen Enzyme werden häufig beob-

achtet. Diese sind gewöhnlich vorübergehend und asymptomatisch und keine Vorboten für eine nachfolgende Lebererkrankung.

Chronische Toxizität trat gewöhnlich nach Anwendung über einen längeren Zeitraum auf (im Allgemeinen nach zwei Jahren oder mehr) und nach einer kumulativen Gesamtdosis von mindestens 1,5 g. In Studien mit Psoriasis-Patienten wurde eine Abhängigkeit der Lebertoxizität von der kumulativen Gesamtdosis festgestellt, wobei die Toxizität durch Alkoholmissbrauch, Adipositas, Diabetes und fortgeschrittenes Alter gesteigert wird. Die nach einer länger dauernden Methotrexat-Behandlung durchgeführten Leberbiopsien zeigen häufig histologische Veränderungen, wobei auch über Fibrosen und Zirrhosen berichtet wurde.

Methotrexat verursachte 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 früheren Hepatitis-B- oder -C-Infektionen 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.

Bei Patienten mit insulinpflichtigem **Diabetes mellitus** ist grundsätzlich erhöhte Vorsicht geboten, weil sich unter Methotrexat-Therapie vereinzelt eine Leberzirrhose ohne intermittierenden Transaminasenanstieg entwickelte.

#### Nierenfunktion

Bei Patienten mit **ingeschränkter 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).

Unter einer Therapie mit Methotrexat kann sich eine Verschlechterung der Nierenleistung mit einem Anstieg bestimmter Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum) entwickeln und ein **akutes Nierenversagen** mit Oligurie/Anurie zur Folge haben. Dies ist wahrscheinlich durch Präzipitation von Methotrexat und seiner Metaboliten in den renalen Tubuli bedingt.

Zustände, die zur **Dehydratation** führen, wie Erbrechen, Diarrhö, Stomatitis, können die Toxizität von Methotrexat aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel steigern. In diesen Fällen sollte eine unterstützende Therapie eingeleitet und eine Unterbrechung der Anwendung von Methotrexat bis zum Sistieren der Symptome erwogen werden.

#### Gastrointestinale Erkrankungen

Beim Auftreten von **ulzerativer Stomatitis** oder **Diarrhöen, Hämatemesis, Schwarzfärbung des Stuhls** oder **Blut im Stuhl** ist die Therapie zu unterbrechen, da ansonsten

eine hämorrhagische Enteritis und durch Darmperforation bedingte Todesfälle auftreten können.

#### Immunsystem

Methotrexat kann aufgrund seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem **Impf- und Testergebnisse** (immunologische Testverfahren zur Erfassung der Immunreaktivität) verfälschen. Während einer Methotrexat-Therapie durchgeführte Impfungen können wirkungslos sein. Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos sollten während einer Therapie mit Methotrexat keine **Impfungen mit Lebendvakzinen** durchgeführt werden.

#### Lungenfunktion

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit **ingeschränkter Lungenfunktion**.

**Pulmonale Komplikationen, Pleuraerguss, Alveolitis oder Pneumonitis** mit Symptomen wie trockener Reizhusten, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Husten, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Hypoxämie und Infiltration im Thorax-Röntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung mit möglichem tödlichen Ausgang sein. Lungenbiopsien erbrachten unterschiedliche Befunde (z. B. interstitielles Ödem, mononukleäre Infiltrate oder nicht verkäsende Granulome). Bei Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzusetzen und eine sorgfältige Untersuchung, u. a. zum Ausschluss von Infektionen und Tumoren erforderlich. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie akut auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und wurden schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/Woche berichtet.

Während der Methotrexat-Therapie können **opportunistische Infektionen** einschließlich einer **Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie** auftreten, die tödlich verlaufen können. Wenn sich ein Patient mit Lungensymptomen vorstellt, sollte die Möglichkeit einer **Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie** in Betracht gezogen werden.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Über das Auftreten schwerer, gelegentlich tödlich verlaufener **Hautreaktionen** wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) nach einmaliger oder kontinuierlicher Methotrexat-Anwendung wurde berichtet.

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

#### Neubildungen

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.

#### Nervensystem

Die intravenöse Anwendung von Methotrexat kann zu akuter **Enzephalitis** und akuter **Enzephalopathie** mit Todesfolge führen. Es liegen Berichte vor über das Auftreten von Leukenzephalopathie bei Patienten, die Methotrexat p.o. erhielten.

#### Folsäure-Supplementierung

Folatmangelzustände können die Methotrexat-Toxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Fol- oder Folsäure kann die Toxizität von Methotrexat (gastrointestinale Symptome, Stomatitis, Alopezie und Anstieg der Leberenzyme) verringern.

Vor der Einnahme von Folsäurepräparaten empfiehlt sich eine Kontrolle der Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel, da durch die Folatgabe insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahre ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangelzustand maskiert werden kann.

#### Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

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

#### Vor Therapiebeginn:

- Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild
- Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP), Bilirubin
- Serumalbumin
- Hepatitis-Serologie (A, B, C)
- Nierenretentionsparameter (ggf. mit Kreatinin-Clearance)
- ggf. Tuberkulose-Ausschluss
- ggf. Thorax-Röntgen
- ggf. Lungenfunktionstest

Während der Therapie (in den ersten beiden Wochen wöchentlich, dann 2-wöchentlich für den nächsten Monat; danach, abhängig von der Leukozytenzahl und der Stabilität des Patienten, ca. monatlich. Bei Dosisänderung 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:  
Die Anwendung von Methotrexat sollte sofort unterbrochen werden, wenn es zu einer signifikant verminderten Zahl von Blutzellen kommt.
3. Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum:

Vorübergehende Anstiege der Transaminasen auf das 2- bis 3-fache der Norm werden bei 13–20 % der Patienten unter einer Methotrexat-Therapie beobachtet. Dies ist in der Regel kein Grund für eine Änderung des Therapieschemas. Jedoch können anhaltende Anomalien der leberbezogenen Enzyme und/oder ein Abfall des Serumalbumins Anzeichen für eine schwere Lebertoxizität sein.

Die Enzymbestimmung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer morphologisch fassbaren Leberschädigung, d. h. auch bei normalen Transaminasen kann eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose oder seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden. Bei Patienten mit länger bestehenden Leberfunktionsstörungen sollte Methotrexat in jedem Fall abgesetzt werden. Für schwere Formen der Psoriasis vulgaris siehe auch Punkt 4. „Leberbiopsie“.

#### 4. Leberbiopsie:

Bei der Entscheidung zur Durchführung einer Leberbiopsie sollten neben der Prüfung, ob alternative Methoden (z. B. Bestimmung des Propeptid des Kollagen Typ III) geeignet sein könnten, auch immer die jeweiligen aktuellen nationalen Leitlinien und die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden.

Bei der längerfristigen Behandlung schwerer Formen der **Psoriasis vulgaris** mit Methotrexamed sollten aufgrund des hepatotoxischen Potenzials Leberbiopsien durchgeführt werden.

Es hat sich als sinnvoll erwiesen, zwischen Patienten mit normalem und erhöhtem Risiko für Leberschäden zu unterscheiden.

##### a) Patienten ohne Risikofaktoren:

Eine Leberbiopsie vor dem Erreichen einer Kumulativdosis von 1,0–1,5 g ist nach gegenwärtigem 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 Methotrexamed 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 werden nach Erreichen einer Kumulativdosis von jeweils 1,0–1,5 g 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.

Eine angemessene Überwachung durch den verschreibenden Arzt entsprechend den nationalen Leitlinien zur Therapie mit Methotrexat ist unbedingt notwendig für die therapeutische Entscheidungsfindung.

#### 5. Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatinin-Werte im Serum:

Bei Erhöhung des Serum-Kreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen.

Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. im höheren Alter) sollte die Überwachung engmaschig erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nicht-steroidale Antiphlogistika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.

6. Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung bei Vermutung einer Lungenerkrankung (z. B. interstitielle Pneumonie), insbesondere bei Vorliegen entsprechender Referenzwerte aus der Eingangsuntersuchung.

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich werden:

- während der Initialphase der Behandlung
- bei Dosisänderung
- während Episoden eines größeren Risikos für erhöhte Methotrexat-Blutspiegel (z. B. Dehydratation, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzliche oder erhöhte Dosis

gleichzeitig verabreichter Medikamente, wie z. B. nicht-steroidale Antiphlogistika).

#### Anwendung bei älteren Patienten

Ältere Patienten sollen 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).

#### Fortpflanzung

Methotrexat beeinflusst die Spermatogenese und Oogenese während der Anwendungszeit, was zur Beeinträchtigung der Fertilität führen kann. Diese Effekte scheinen nach Absetzen der Therapie reversibel zu sein. Männliche und weibliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter sollten auf mögliche Auswirkung auf die Fortpflanzungsfähigkeit vor Behandlungsbeginn hingewiesen werden.

Da Methotrexat erbgutschädigend wirken kann, sollten Männer während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zeugen und sich bereits vor Therapiebeginn bezüglich der Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten lassen. Frauen mit Kinderwunsch sollten bereits vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle konsultieren.

#### Kontrazeption

Da Methotrexat beim Menschen Embryotoxizität, Aborte und fetale Defekte induziert, sollte eine Schwangerschaft vor einer Behandlung mit Methotrexat ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Methotrexat und noch mindestens 6 Monate danach sollte von Frauen und Männern ein wirksamer Empfängnischutz praktiziert werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Behandlung mit Methotrexat sollte bei Kindern und Jugendlichen nur von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der betreffenden Erkrankung verfügen.

#### Hinweis zu sonstigen Bestandteilen

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

**Anästhetika auf Stickoxidbasis** potenzieren die Wirkung von Methotrexat auf den Folsäuremetabolismus und führen zu schwerer, nicht voraussehbarer Myelosuppression und Stomatitis. Dies kann durch Anwendung von Calciumfolinat vermindert werden.

**L-Asparaginase** antagonisiert bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat die Wirkungen von Methotrexat.

Im Tierversuch führten **nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) einschließlich Salicylsäure** zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel. Daher sollten diese Arzneimittel und niedrig dosiertes Methotrexat nur mit Vorsicht gleich-

zeitig angewendet werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Todesfällen, darunter unerwartet starke Knochenmarksuppression, aplastische Anämie und gastrointestinale Toxizität sind bei gleichzeitiger Anwendung von NSAIDs und insbesondere hoch dosiertem Methotrexat berichtet worden.

Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie z. B. einer – auch grenzwertig – eingeschränkten Nierenfunktion, wird von der gleichzeitigen Anwendung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika abgeraten.

Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexamed und **Basistherapeutika** (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin) ist nicht untersucht worden und eine Verstärkung der toxischen Wirkungen von Methotrexat ist nicht auszuschließen.

Die gleichzeitige Anwendung 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. Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten.

Die **Hepatotoxizität** von Methotrexat kann bei regelmäßigem Alkoholkonsum oder der Anwendung anderer hepatotoxischer Arzneimittel, z. B. **Azathioprin, Leflunomid, Retinoide, Sulfasalazin**, erhöht sein. Patienten, die zusätzlich hepatotoxische Arzneimittel einnehmen, sollten engmaschig überwacht werden. Alkoholkonsum sollte während der Behandlung mit Methotrexamed vermieden werden.

Durch **Verdrängung von Methotrexat aus der Plasmaeiweißbindung** können folgende Arzneimittel die biologische Verfügbarkeit von Methotrexat steigern (indirekte Dosiserhöhung) und dessen Toxizität erhöhen: Amidopyrinderivate, para-Aminobenzoensäure, Barbiturate, Doxorubicin, orale Kontrazeptiva, Phenylobutazon, Phenytoin, Probenecid, Salizylate, Sulfonamide, Tetrazykline, Tranquillizer, Sulfonharnstoffe, Penicilline, Pristinamycin und Chloramphenicol. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

Eine **Verminderung der tubulären Sekretion** und infolgedessen eine Steigerung der Toxizität von Methotrexat insbesondere im niedrigen Dosierungsbereich können folgende Arzneimittel bewirken: para-Aminohippursäure, nicht-steroidale Antiphlogistika, Probenecid, Salizylate, Sulfonamide und andere schwache organische Säuren können die tubuläre Sekretion von Methotrexat herabsetzen und damit ebenfalls eine indirekte Dosiserhöhung bewirken. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

**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 Tetrazykline, Chloramphenicol und nicht-resorbierbare Breitband-Antibiotika 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. Amidopyrin-Derivate, Chloramphenicol, Phenytoin, Pyrimethamin, Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Zytostatika), ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Hämatopoese durch die Therapie mit Methotrexat zu beachten.

Die gleichzeitige Anwendung 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 Anwendung von **Folinsäurehaltigen Arzneimitteln sowie Vitaminzubereitungen, die Folsäure oder ihre Derivate** enthalten, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

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

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

Eine übermäßige Einnahme **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 einer Panzytopenie erhöhen.

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

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von **Triamteren** und Methotrexat sind Fälle von Knochenmarksuppression und erniedrigten Folatspiegeln beschrieben worden.

**Amiodaron** führte bei Patienten, die Methotrexat zur Psoriasisbehandlung erhielten, zu ulzerierenden Hautläsionen.

Es wurde von einigen Patienten mit Psoriasis berichtet, bei denen bei gleichzeitiger

Methotrexat- und **PUVA-Therapie** Hautkrebs aufgetreten ist.

Eine **Strahlentherapie** während der Methotrexat-Therapie kann das Nekrosierisiko in Weichteilgewebe oder Knochen erhöhen.

Während einer Therapie mit Methotrexated sollen keine **Impfungen mit Lebendimpfstoffen** durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Die Anwendung von Methotrexat in nicht onkologischen Indikationen ist während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für fetalen Tod, Embryotoxizität, Fehlgeburt und teratogene Effekte (kraniofaziale, kardiovaskuläre und Extremitäten-Fehlbildungen) beim Menschen vorliegen.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss deshalb eine bestehende Schwangerschaft vor Beginn der Therapie mit geeigneten Maßnahmen, z. B. einem Schwangerschaftstest, sicher ausgeschlossen werden. Paare sollten über die schwerwiegenden Risiken für den Fötus im Falle einer Schwangerschaft während der Behandlung umfassend aufgeklärt werden.

Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden und geschlechtsreife Patienten (Frauen und Männer) müssen während der Behandlung mit Methotrexat und für mindestens 6 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Sollte es in diesem Zeitraum dennoch zu einer Schwangerschaft kommen, sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädlichen Wirkungen auf das Kind erfolgen. Weiterführende Ultraschalluntersuchungen zur Bestätigung einer normalen Entwicklung des Feten sollten durchgeführt werden.

Da Methotrexat erbgutschädigend wirken kann, wird Paaren mit Kinderwunsch empfohlen, bereits vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle aufzusuchen und sich über die Risiken von Wirkungen auf die Reproduktion aufklären zu lassen.

##### 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 beeinflusst die Spermatogenese und Oogenese während der Anwendungszeit, was zur Beeinträchtigung der Fertilität führen kann. Diese Effekte scheinen nach Absetzen der Therapie reversibel zu sein. Da Methotrexat genotoxische Wirkungen haben kann, wird allen Frauen, die eine Schwangerschaft anstreben, angeraten, eine genetische Beratungsstelle bereits vor Therapiebeginn zu konsultieren.

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

Da bei der Anwendung von Methotrexated zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, können im Einzelfall die Verkehrstüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Inzidenz und Schweregrad von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von der Dosierung und der Dauer der Methotrexat-Behandlung. Da es jedoch auch bei niedriger Dosierung und jederzeit während der Therapie 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. Einige der u. g. schwerwiegenden Nebenwirkungen können jedoch in sehr seltenen Fällen einen plötzlichen Tod zur Folge haben. Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollte je nach deren Schweregrad und Intensität die Dosis 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.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Thrombozytopenie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Schwindel, Husten, Appetitlosigkeit, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen und Ulzerationen der Mund- und Rachenschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat), Anstieg der Leberenzyme und des Bilirubins, Alopezie, erniedrigte Kreatinin-Clearance, Erschöpfung und Unwohlsein.

Ulzerationen der Mundschleimhaut sind gewöhnlich die ersten klinischen Anzeichen von Toxizität.

##### Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Siehe Tabelle auf Seite 6

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 Anwendung** 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](http://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 intravenöser oder intramuskulärer Anwendung auftrat. In den Berichten zur oralen Überdosierung wurde versehentlich die Wochendosis täglich eingenommen (als Gesamtdosis oder in mehrere Einzelgaben unterteilt).

Die einer oralen bzw. intravenösen Überdosierung folgenden Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. Es traten z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmarkdepression, Mukositis, Stomatitis, Mundgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen sowie gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen auf. In einigen Fällen gab es keine Anzeichen einer Intoxikation. Es gibt auch 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.

Mit zunehmendem zeitlichen Abstand zwischen Methotrexat- und Calciumfolinat-Anwendung nimmt die Wirksamkeit von Calciumfolinat ab. Zur Bestimmung der optimalen Dosis und Dauer der Calciumfolinat-Anwendung ist die Beobachtung der Methotrexat-Serumspiegel erforderlich.

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. Sollte die Intoxikation durch eine erheblich verzögerte Elimination (Methotrexat-Serumspiegel) z. B. infolge einer akuten Niereninsuffizienz verursacht sein, kann eine Hämodialyse und/oder Hämo-perfusion in Erwägung gezogen werden. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine Hämodialyse mit einem High-flux-Dialysator erreicht. Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeit					
	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Herpes zoster	opportunistische Infektionen, die tödlich verlaufen können	Sepsis (einschließlich tödlich verlaufende)	Herpes-simplex-Hepatitis, Kryptokokkose, Histoplasmose, Zytomegalievirus-Infektionen (einschließlich Pneumonie), disseminierter Herpes simplex, Nokardiose, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie*	Pneumonie, Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)			Maligne Lymphome*			Hautkrebs (siehe auch Abschnitt 4.5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Thrombozytopenie, Leukopenie	Anämie, Panzytopenie, Knochenmarkdepression, Agranulozytose		Megaloblastäre Anämie	Aplastische Anämie, Eosinophilie, Neutropenie, Lymphadenopathie (z. T. reversibel), lymphoproliferative Erkrankungen (z. T. reversibel)	
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, Immunsuppression		Hypogammaglobulinämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Diabetes mellitus			
Psychiatrische Erkrankungen			Depressionen	Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Benommenheit, Parästhesie	Hemiparese, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Leukenzephalopathie/Enzephalopathie*	Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie	Muskelschwäche und Schmerzen in den Extremitäten, Dysgeusie (metallischer Geschmack), akute aseptische Meningitis, Meningismus (Lähmungen, Erbrechen), Hirnnervensyndrom	Neurotoxizität, Arachnoiditis, Paraplegie, Stupor, Ataxie, Demenz, Druckerhöhung des Liquor cerebrospinalis
Augenerkrankungen		Konjunktivitis		Sehstörungen, z. T. schwerwiegend, Retina-Venenthrombose	periorbitale Ödeme, Blepharitis, Epiphora, Photophobie, vorübergehende Erblindung, Sehverlust	Retinopathie
Herzkrankungen					Perikarditis, Perikardtamponade, Perikarderguss	

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeit					
	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)
Gefäßerkrankungen			Vaskulitis, allergische Vaskulitis	Hypotonie, thromboembolische Ereignisse (einschließlich arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*	Husten	Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Alveolitis/Pneumonitis und hierdurch bedingte Todesfälle (unabhängig von Dosis und Dauer der Behandlung mit Methotrexat)	Lungenfibrose, Pleuraerguss	Pharyngitis, Atemstillstand, Lungenembolie	chronische interstitielle Lungenerkrankung, Asthma bronchiale-ähnliche Reaktionen mit Husten, Dyspnoe, pathologischer Befund im Lungenfunktionstest	Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	Appetitlosigkeit, Diarrhö (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat), Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen und Ulzerationen der Mund- und Rachenschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat)		Gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen, Pancreatitis	Enteritis, Gingivitis, Meläna	Hämatemesis	Nicht-infektiöse Peritonitis, toxisches Megakolon, Darmperforation, Glossitis
Leber- und Gallenerkrankungen*	Anstieg der Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalische Phosphatase) und des Bilirubins		Hepatotoxizität, hepatische Steatose, chronische Leberfibrose und Leberzirrhose, Abfall des Serumalbumins	akute Hepatitis	akute Lebernekrose, akuter Leberzerfall, Leberversagen (siehe auch Hinweise zu Leberbiopsie in Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*	Alopezie	Exantheme, Erytheme, Juckreiz, Photosensibilität, Hautulzerationen	als schwere toxische Erscheinungen: herpetiforme Hauteruptionen, Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)*; Urtikaria, verstärkte Pigmentierung der Haut, Nodulosis, schmerzhafte Erosionen von psoriasischen Plaques, Wundheilungsstörungen	Akne, Petechien, Ekchymosen, Erythema multiforme, erythematöse Hautausschläge, verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse	Furunkulose, Teleangiektasie, akute Paronychie	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [DRESS]), Dermatitis

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeit					
	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)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgie, Myalgie, Osteoporose	Belastungsfraktur		Osteonekrose
Erkrankungen der Nieren und Harn- wege*	Erniedrigte Krea- tinin-Clearance		Nephropathie, Nierenversagen, Zystitis mit Ulzera- tionen (evtl. mit Hämaturie), Blasen- entleerungsstö- rungen, Dysurie, Oligurie, Anurie	Hyperurikämie, erhöhte Harnstoff- und Kreatinin- Konzentrationen im Serum, Azotämie	Hämaturie, Proteinurie	
Schwangerschaft, Wochenbett und peri- natale Erkrankungen			Fetale Missbildun- gen	Abort	Fetaler Tod	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			vaginale Entzün- dungen und Ulzerationen	Vorübergehende Oligospermie, vorübergehende Menstruations- störungen	gestörte Oogene- se/Spermatogene- se*, Unfruchtbar- keit*, Zyklusstörun- gen, Libidoverlust, Impotenz, Schei- denausfluss, Gynäkomastie	Urogenitale Dysfunktion
Allgemeine Erkrän- kungen und Be- schwerden am Verabreichungsort	Asthenie		Pyrexie			Brustschmerzen, Schüttelfrost

\* Informationen zu schweren Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere spezifische Antirheumatika  
ATC-Code: M01CX01

Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es wird z. T. über ein aktives Transportsystem für reduzierte Folsäure in die Zelle aufgenommen und dort fest gebunden. Methotrexat hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert somit 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.

Dihydrofolat muss durch dieses Enzym zu Tetrahydrofolat reduziert werden, bevor dieses als Carrier für C1-Gruppen bei der Synthese von Purin-Nukleotiden und Thymidylaten verwendet werden kann. Daher bewirkt Methotrexat eine Akkumulation zellulärer Folate und hemmt die DNA-Synthese, die DNA-Reparatur und Zellnachbildung. Die Thymidylatsynthese wird durch extrazelluläre Konzentrationen an freiem Methotrexat ab 10<sup>-8</sup> mol/l und die Purinsynthese ab 10<sup>-7</sup> mol/l gehemmt. Die Affinität der Dihydrofolat-Reduktase zu Methotrexat ist erheblich größer als die Affinität zu

Folsäure oder Dihydrofolsäure, sodass auch große Mengen an gleichzeitig zu Methotrexat gegebener Folsäure nicht die Effekte von Methotrexat umkehren. Außerdem scheint Methotrexat einen Anstieg an intrazellulärem Deoxyadenosintri-phosphat zu verursachen, welches vermutlich die Ribonukleotidreduktion und die Polynukleotidligase, ein Enzym, das an der DNA-Synthese und -Reparatur beteiligt ist, hemmt.

Aktiv proliferierende Gewebe, wie maligne Zellen, das Knochenmark, fetale Zellen, Mund- und Darmmukosa, Spermatozoen sowie die Zellen der Harnblase, reagieren im Allgemeinen empfindlicher auf diese Wirkung von Methotrexat.

Bei der Psoriasis 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**

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Methotrexat aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei niedrig dosierter Anwendung (Dosierungen zwischen 7,5 mg/m<sup>2</sup> und 80 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit ca. 70 %, jedoch sind inter- und intraindividuell erhebliche Schwankungen

möglich (25 – 100 %). Maximale Serumkonzentrationen werden nach 1–2 Stunden erreicht.

Die Bioverfügbarkeit der subkutanen, intravenösen und der intramuskulären Anwendung ist vergleichbar.

Nach intramuskulärer Anwendung wird Methotrexat rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumspiegel werden innerhalb von 0,25–2 h erreicht.

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung beträgt das anfängliche Verteilungsvolumen ca. 0,18 l/kg (18 % des Körpergewichtes) und unter Steady-State-Bedingungen ca. 0,4–0,8 l/kg (40–80 % des Körpergewichtes). Methotrexat konkurriert mit reduzierten Folaten um den aktiven Carrier-vermittelten Zellmembrantransport.

Bei Serumkonzentrationen von über 100 µmol/l wird die passive Diffusion zum hauptsächlichsten Transportweg, durch den wirksame intrazelluläre Konzentrationen erzielt werden können. Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt ca. 50 %.

Methotrexat erreicht die höchsten Konzentrationen in der Niere, Gallenblase, Milz, Leber, Haut sowie im Dick- und Dünndarm. Methotrexat tritt langsam in den sog. „third space“ (Pleuraergüsse und Aszites) über und wird aus diesem verzögert wieder freigesetzt (wodurch es zu einer möglichen



Toxizitätssteigerung kommen kann!). 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.

Geringe Mengen an Methotrexat wurden im Speichel und in der Muttermilch gefunden, zudem passiert es die Plazentaschranke.

#### Biotransformation

Bei niedriger Dosierung scheint Methotrexat keinem bedeutenden Metabolismus zu unterliegen. Nach hohen Dosen wird Methotrexat intrahepatisch zu 7-Hydroxy-Methotrexat und 2,4-Diamino-10-Methylpterinsäure sowie intrazellulär zu Methotrexat-Polyglutamaten, welche durch Hydrolase-Enzymen zu Methotrexat zurückgebildet werden können, metabolisiert. Die Polyglutamamat-Metaboliten sind Inhibitoren der Dihydrofolatreduktase und der Thymidylatsynthetase.

Kleine Mengen an Methotrexat-Polyglutamaten können für eine längere Zeit im Gewebe verbleiben. Die Retention und verlängerte Wirkung dieser verschiedenen Metaboliten variieren zwischen verschiedenen Zellen, Geweben und Tumoren.

Die terminale Halbwertszeit beträgt bei der Anwendung niedriger Methotrexat-Dosen ( $\leq 30 \text{ mg/m}^2$  KOF) ca. 3–10 Stunden. In der Hochdosistherapie beträgt die terminale Halbwertszeit 8–15 Stunden.

Bei pädiatrischen Patienten, die Methotrexat zur Behandlung der JIA erhielten ( $3,75\text{--}26,2 \text{ mg/m}^2$  KOF), fand sich eine terminale Halbwertszeit von 0,9–2,3 Stunden.

#### Elimination

Die Elimination von Methotrexat erfolgt überwiegend renal durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus und ist abhängig von der Dosierung und Anwendungsart. Nach intravenöser Anwendung werden 80–90% der verabreichten Dosis unverändert innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Die biliäre Elimination ist beschränkt und beträgt maximal 10% der verabreichten Dosis. Methotrexat unterliegt einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf, so dass maximal 10% der verabreichten Dosis über die Faeces ausgeschieden werden.

Nach intravenöser Anwendung wird Methotrexat nach einer wenige Minuten dauernden Verteilungsphase während einer zweiten 12–24-stündigen Phase mit einer Plasmahalbwertszeit von 2–3 Stunden und während einer dritten Phase mit einer Plasmahalbwertszeit von 12–24 Stunden eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Es wurde eine gute Korrelation zwischen der Methotrexat-Clearance und der endogenen Kreatinin-Clearance festgestellt. Die Gesamt-Methotrexat-Clearance beträgt durchschnittlich 12 l/h, variiert jedoch stark und ist bei höheren Dosen im Allgemeinen erniedrigt. Verzögerte Elimination ist einer der Hauptgründe für die Toxizität von Methotrexat. Einschränkungen

der Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion sind derzeit nicht bekannt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Chronische Toxizität

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

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

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

#### Reproduktionstoxikologie

Teratogene Wirkungen sind bei vier Spezies (Ratte, Maus, Kaninchen, Katze) festgestellt worden. Bei Rhesusaffen traten keine dem Menschen vergleichbaren Fehlbildungen auf.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.  
 Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.  
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Methotrexamed ist erhältlich als verblisterte 1 ml Fertigspritze aus farblosem Glas (Typ 1), Fassungsvermögen 1 ml, mit einem Kolbenstopfen aus Chlorbutylgummi (Typ I) und einer Injektionsnadel mit Schutzkappe.

Fertigspritze mit 0,3 ml in Packungen mit 1, 4, 5, 6, 10 oder 12 Fertigspritzen  
 Fertigspritze mit 0,4 ml in Packungen mit 1, 4, 5, 6, 10 oder 12 Fertigspritzen  
 Fertigspritze mit 0,6 ml in Packungen mit 1, 4, 5, 6, 10 oder 12 Fertigspritzen  
 Fertigspritze mit 0,8 ml in Packungen mit 1, 4, 5, 6, 10 oder 12 Fertigspritzen  
 Fertigspritze mit 1,0 ml in Packungen mit 1, 4, 5, 6, 10 oder 12 Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel muss entsprechend den nationalen Anforderungen zur Handhabung von zytotoxischen Stoffen gehandhabt werden.

Handhaben Sie Methotrexat nicht, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden wollen.

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Die Injektionslösungen sind zur Einmalverabreichung bestimmt – restliche Lösung verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Stoffe zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel  
 Münchener Straße 15  
 06796 Brehna  
 Deutschland  
 Tel.: 034954/247-0  
 Fax: 034954/247-100

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

82855.00.00

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

18. Oktober 2011/29. Juni 2016

## 10. STAND DER INFORMATION

11.2017

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt