medac

metex® 2,5 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

metex® 2,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Methotrexat-Dinatrium

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Gelbe, leicht gesprenkelte, runde, bikonvexe Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis)
  a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nichtsteroidalen 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).
- 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

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von metex 2,5 mg Tabletten (Methotrexat)

metex (Methotrexat) darf zur Behandlung von rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen **nur einmal wöchentlich eingenommen werden**. Eine fehlerhafte Dosierung von metex (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlichen verlaufenden Nebenwirkungen, führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam.

Methotrexat sollte nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Methotrexat haben und denen die Risiken einer Behandlung mit Methotrexat vollumfänglich bekannt sind.
Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass Patienten oder deren Pflegekräfte in der Lage sind, das einmal wöchentliche Behandlungsschema zu befolgen. Auf die Besonderheit der einmal wöchentlichen Anwendung ist der Patient/die Patientin ausdrücklich hinzuweisen!

Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf dem Rezept festlegen.

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

Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf dem Rezept festlegen.

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.

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. Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf dem Rezept festlegen.

Bei unveränderten Laborparametern erfolgt eine Woche später eine 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 metex-Behandlung schwerer Formen der rheumatoiden 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
Methotrexat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Dosis sollte wie folgt angepasst werden:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	% der anzuwendenden Dosis
≥60	100
30 – 59	50
<30	Methotrexat darf nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
metex 2,5 mg Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (Wasser, keine Milchprodukte) vorzugsweise am Abend und möglichst nicht zu den Mahlzeiten eingenommen.
Es stehen auch nicht-orale Darreichungsformen zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen

metex 2,5 mg Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schweren und/oder bestehenden aktiven Infektionen,
- Stomatiden, Ulzera des Magen-Darm-Trakts,
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance geringer als 30 ml/min, siehe Abschnitt 4.2),
- ausgeprägten Leberfunktionseinschränkungen,
- vorbestehenden Erkrankungen des blutbildenden Systems,
- Immundefizienz,
- erhöhtem Alkoholkonsum, alkoholbedingter Lebererkrankung oder anderen chronischen Lebererkrankungen,
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise
Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf dem Rezept festlegen.
Der Verordner sollte sicherstellen, dass die Patienten verstanden haben, dass metex 2,5 mg Tabletten (Methotrexat) nur einmal wöchentlich eingenommen werden darf. Patienten sollten darin unterwiesen werden, dass es wichtig ist, dieses Arzneimittel nur **einmal wöchentlich** einzunehmen und dass eine falsche tägliche Anwendung der empfohlenen Dosis zu tödlichen Vergiftungen führte (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9). Besonders bei älteren Patienten wurden nach der **versehentlich täglichen Anwendung** der Wochendosis Todesfälle gemeldet.

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

Fertilität und Fortpflanzung

Fertilität
Es gibt Berichte darüber, dass Methotrexat beim Menschen während der Therapie und für kurze Zeit nach deren Absetzen zu Oligospermie, Menstruationsstörung und Amenorrhö führt. Außerdem kann es zu einer Beeinträchtigung der Fertilität führen, wobei Spermatogenese und Oogenese während der Dauer der Anwendung betroffen sind – diese Effekte scheinen nach Beendigung der Therapie reversibel zu sein.

Teratogenität – Fortpflanzungsrisiko
Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Abort und fetalen Fehlbildungen. Daher sind die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Spon-

tanaborte und kongenitale Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6).

Vor der Anwendung von metex 2,5 mg Tabletten muss bestätigt werden, dass keine Schwangerschaft vorliegt. Wenn Frauen im gebärfähigen Alter behandelt werden, müssen sie während der Therapie und für mindestens sechs Monate danach eine effektive Methode zur Empfängnisverhütung praktizieren.

Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6.

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 potentiell **hepatotoxischen Wirkung** wird empfohlen, während der Methotrexat-Therapie keine zusätzlichen hepatotoxischen oder potentiell hepatotoxischen Arzneimittel einzunehmen und auf Alkohol zu verzichten.

Methotrexat kann akute **Hepatitis** und chronische, möglicherweise tödliche **Lebertoxizität** (Fibrosen und Zirrhosen) hervorrufen, im Allgemeinen erst nach längerer Anwendung.
Die Behandlung sollte nicht eingeleitet oder sollte unterbrochen werden, wenn anhaltende oder erhebliche Abweichungen bei Leberfunktionstests, anderen nichtinvasiven Untersuchungen zum Nachweis einer Leberfibrose oder Leberbiopsien vorliegen.

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.

Erhöhte Vorsicht ist bei Patienten mit insulinpflichtigem **Diabetes mellitus** geboten, da sich in Einzelfällen eine Leberzirrhose während der Methotrexat-Therapie entwickelt hat, ohne dass eine Erhöhung der Transaminasen vorlag.

Nierenfunktion
Da Methotrexat hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, werden bei einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöhte, länger anhaltende Serumkonzentrationen erwartet, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können.

Bei Patienten mit **eingeschränkter Nierenfunktion** (z. B. ältere Patienten) 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). Wenn Risikofaktoren wie z. B. Nierenfunktionsstörungen einschließlich leichter Nierenbeeinträchtigungen vorliegen, ist die gemeinsame Verabreichung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika nicht empfohlen.

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, Diarrhöe, 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 **eingeschränkter Lungenfunktion**.

Pulmonale Komplikationen, Pleuraerguss, Alveolitis oder Pneumonitis mit Symptomen wie trockener Reizhusten, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Husten, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Hypoxämie und Infiltraten im Thorax-Röntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung mit möglichem tödlichem 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.

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

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 verlaufender **Hautreaktionen** wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) nach einmaliger oder kontinuierlicher Methotrexat-Anwendung wurde berichtet.

Über epidermale Nekrosen, meist zusammen mit Leukopenie, Thrombozytopenie und Schleimhautläsionen, wurde unter Behandlung mit Methotrexat berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Hautreaktion kann klinisch dem Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder der toxischen epidermalen Nekrose (TEN) ähneln. Die Patienten sollten über die Zeichen und Symptome der schweren kutanen Nebenwirkungen informiert werden und sofort ihren Arzt konsultieren, wenn sie darauf hindeutende Zeichen oder Symptome beobachten. Wenn Zeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, ist Methotrexat sofort abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Als Maßnahme bei epidermaler Nekrose wurde eine Behandlung mit Folinsäure beschrieben. Die Behandlung mit Methotrexat darf erst wieder aufgenommen werden, nachdem SJS und TEN ausgeschlossen worden sind.

Photosensitivität
Bei einigen Personen, die Methotrexat einnehmen, wurde eine Photosensitivität beobachtet, die sich durch eine übertriebene Sonnenbrandreaktion manifestiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder UV-Strahlen sollte vermieden werden, sofern sie nicht medizinisch indiziert ist. Patienten sollten einen geeigneten Sonnenschutz verwenden, um sich vor intensivem Sonnenlicht zu schützen.

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.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
Bei Patienten, die Methotrexat erhielten, wurden Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) berichtet, meist in Kombination mit anderen Immunsuppressiva. PML kann tödlich sein und sollte bei der Differentialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit neu aufgetretenen oder sich verschlechternden neurologischen Symptomen berücksichtigt werden.

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

Die Anwendung von Fol- oder Folinsäure 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_{12}-Spiegel, da durch Folatgabe insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahre ein Vitamin-B_{12}-Mangelzustand maskiert werden kann.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Während einer Methotrexat-Behandlung müssen die Patienten engmaschig beobachtet werden, einschließlich adäquater Hydratation, Urinalkalisation 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 zweiwöchentlich 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:
   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:
   Über einen temporären Anstieg der Transaminasen auf das Zwei- oder Dreifache der Normobergrenze ist bei Patienten mit einer Häufigkeit von 13–20 % berichtet worden. Eine anhaltende Erhöhung der Leberenzyme und/oder eine Abnahme des Serumalbumins kann auf eine schwere Hepatotoxizität hinweisen. Bei einem anhaltenden Anstieg der Leberenzyme ist eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch in Erwägung zu ziehen.

   Histologischen Veränderungen, einer Fibrose und seltener einer Leberzirrhose gehen möglicherweise keine anomalen Leberfunktionstests voraus. Es gibt Fälle, in denen die Transaminasen bei Zirrhose normal sind. Daher sind zusätzlich zu den Leberfunktionstests nichtinvasive Diagnosemethoden zur Überwachung des Leberzustands in Betracht zu ziehen. Eine Leberbiopsie sollte im Einzelfall in Betracht gezogen werden, wobei die Komorbiditäten des Patienten, seine Krankengeschichte und die mit der Biopsie verbundenen Risiken zu berücksichtigen sind. Zu den Risikofaktoren für eine Hepatotoxizität gehören übermäßiger Alkoholkonsum in der Vergangenheit, eine anhaltende Erhöhung der Leberenzyme, Lebererkrankungen in der Vorgeschichte, erbliche Lebererkrankungen in der familiären Vorgeschichte, Diabetes mellitus, Adipositas und früherer Kontakt mit hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien sowie eine längere Behandlung mit Methotrexat.

   Während der Behandlung mit Methotrexat sollten keine zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimittel gegeben werden, *es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich*. Alkoholkonsum sollte zudem vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Bei Patienten, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel einnehmen, sollte eine engmaschigere Kontrolle der Leberenzyme durchgeführt werden.

4. Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatinin-Werte im Serum:
   Die Nierenfunktion sollte durch Nierenfunktionstests und Urinanalysen überwacht werden.

   Bei Erhöhung des Serum-Kreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serum-Kreatinin-Werten über 2 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

   Wenn die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung besteht oder bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. in höherem 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 zu Blutbildungsstörungen führen können.

5. 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 Do-

sis gleichzeitig verabreichter Medikamente, wie z. B. nichtsteroidale 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).

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

Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten metex 2,5 mg Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Im Tierversuch führten **nichtsteroidale 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 gleichzeitig angewendet werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Todesfälle, 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 nichtsteroidalen Antiphlogistika abgeraten.

Die gleichzeitige Anwendung von metex 2,5 mg Tabletten und **Basistherapeutika** (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin) ist nicht untersucht worden und eine Verstärkung der toxischen Wirkungen von Methotrexat ist nicht auszuschließen.

Cyclosporin kann die Wirksamkeit und Toxizität von Methotrexat verstärken. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörung. Außerdem sind eine exzessive Immunsuppression und die damit einhergehenden Komplikationen biologisch plausibel.

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 metex 2,5 mg Tabletten 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-Aminobenzoesäure, Barbiturate, Doxorubicin, orale Kontrazeptiva, Phenylbutazon, Phenytoin, Probenecid, Salizylate, Sulfonamide, Tetrazykline, Tranquilizer, Sulfonylharnstoffe, 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, nichtsteroidale 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, so dass 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 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. 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 Verabreichung von Metamizol und Methotrexat kann die hämatotoxische Wirkung von Methotrexat insbesondere bei älteren Patienten verstärken. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung zu vermeiden.

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 **Folinsäure-haltigen 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 Psoriasistherapie 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 Nekroserisiko in Weichteilgewebe oder Knochen erhöhen.

Während einer Therapie mit metex 2,5 mg Tabletten sollen keine **Impfungen mit Lebendimpfstoffen** durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen
Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden und müssen während und mindestens 6 Monate nach Abschluss der Therapie mit Methotrexat eine effektive Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Vor Behandlungsbeginn müssen gebärfähige Frauen über das Fehlbildungsrisiko durch Methotrexat aufgeklärt werden. Außerdem muss eine bestehende Schwangerschaft durch geeignete Maßnahmen wie einen Schwangerschaftstest mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Während der Behandlung sollten Schwangerschaftstests nach klinischem Bedarf vorgenommen werden (z. B. nach nicht erfolgter Empfängnisverhütung). Gebärfähige Patientinnen müssen über Schwangerschaftsprävention und -planung beraten werden.

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

Als Vorsichtsmaßnahme sollten sexuell aktive männliche Patienten oder ihre weiblichen Partner während und mindestens 3 Monate nach Abschluss der Therapie des männlichen Patienten mit Methotrexat zuverlässige Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden. In diesem Zeitraum sollten Männer auch keinen Samen spenden.

Schwangerschaft
Methotrexat ist bei nicht onkologischen Indikationen während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn während der Behandlung mit Methotrexat und bis zu 6 Monate danach eine Schwangerschaft eintritt, muss eine medizinische Beratung über das Risiko schädlicher, im Zusammenhang mit der Therapie stehender Wirkungen auf das Kind erfolgen. Außerdem sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden, um die normale Entwicklung des Fetus zu bestätigen.
In tierexperimentellen Studien hat Methotrexat eine Reproduktionstoxizität gezeigt, insbesondere im ersten Trimenon (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Methotrexat beim Menschen eine teratogene Wirkung hat; es wurde berichtet, den Tod des Fetus und/oder kongenitale Fehlbildungen zu verursachen (wie kraniofaziale, kardiovaskuläre, das Zentralnervensystem und die Extremitäten betreffende).

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

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

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

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

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

Fertilität
Methotrexat beeinträchtigt die Spermatogenese und Oogenese und kann die Fertilität verringern. Es gibt Berichte, dass Methotrexat beim Menschen Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö auslöst. Diese Effekte scheinen in den meisten Fällen nach Beendigung der Therapie reversibel zu sein.

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

Da bei der Einnahme von metex 2,5 mg Tabletten 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.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥1/10
Häufig:	≥1/100, <1/10
Gelegentlich:	≥1/1 000, <1/100
Selten:	≥1/10 000, <1/1 000
Sehr selten:	<1/10 000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig:	Infektionen, Herpes zoster.
Gelegentlich:	Opportunistische Infektionen, die tödlich verlaufen können.
Selten:	Sepsis (einschließlich tödlich verlaufende).
Sehr selten:	Herpes simplex-Hepatitis, Kryptokokkose, Histoplasmose, Zytomegalievirus-Infektionen (einschließlich Pneumonie), disseminierter Herpes simplex, Nokardiose, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie*.
Nicht bekannt:	Pneumonie, Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Gelegentlich:	Maligne Lymphome*.
Nicht bekannt:	Hautkrebs (siehe auch Abschnitt 4.5).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Sehr häufig:	Thrombozytopenie, Leukopenie.
Häufig:	Anämie, Panzytopenie, Knochenmarkdepression, Agranulozytose.
Selten:	Megaloblastäre Anämie.
Sehr selten:	Aplastische Anämie, Eosinophilie, Neutropenie, Lymphadenopathie (z. T.

reversibel), lymphoproliferative Erkrankungen[a].

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

Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: Allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, Immunsuppression.
Sehr selten: Hypogammaglobulinämie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Diabetes mellitus.

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Depressionen.
Selten: Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel.
Häufig: Benommenheit.
Gelegentlich: Hemiparese, Verwirrtheit.
Selten: Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie.
Sehr selten: Muskelschwäche und Schmerzen in den Extremitäten, Parästhesie/Hypoästhesie, Dysgeusie (metallischer Geschmack), akute aseptische Meningitis, Meningismus (Lähmungen, Erbrechen), Hirnnervensyndrom.
Nicht bekannt: Krampfanfälle, Neurotoxizität, Arachnoiditis, Paraplegie, Stupor, Ataxie, Demenz, Druckerhöhung des Liquor cerebrospinalis, Leukenzephalopathie/Enzephalopathie*.

Augenerkrankungen
Häufig: Konjunktivitis.
Selten: Sehstörungen, z. T. schwerwiegend, Retina-Venenthrombose.
Sehr selten: Periorbitale Ödeme, Blepharitis, Epiphora, Photophobie, vorübergehende Erblindung, Sehverlust.
Nicht bekannt: Retinopathie.

Herzerkrankungen
Sehr selten: Perikarditis, Perikardtamponade, Perikarderguss.

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Vaskulitis, allergische Vaskulitis.
Selten: Hypotonie, thromboembolische Ereignisse (einschließlich arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*
Sehr häufig: Husten.
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, Lungenembolie.
Sehr selten: Chronische interstitielle Lungenerkrankung, Asthma bronchiale-ähnliche Reaktionen mit Husten, Dyspnoe, pathologischer Befund im Lungenfunktionstest.
Nicht bekannt: Hypoxie, pulmonale alveoläre Blutung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*
Sehr häufig: 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).
Gelegentlich: Gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen, Pankreatitis.
Selten: Enteritis, Gingivitis, Meläna.
Sehr selten: Hämatemesis.
Nicht bekannt: Nichtinfektiöse Peritonitis, toxisches Megakolon, Darmperforation, Glossitis.

Leber- und Gallenerkrankungen*
Sehr häufig: Anstieg der Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalische Phosphatase) und des Bilirubins.
Gelegentlich: Hepatotoxizität, hepatische Steatose, chronische Leberfibrose und Leberzirrhose, Abfall des Serumalbumins.
Selten: Akute Hepatitis.
Sehr selten: Akute Lebernekrose, akuter Leberzerfall, Leberversagen.

(siehe auch Hinweise zur Leberbiopsie im Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*
Sehr häufig: Alopezie.
Häufig: Exantheme, Erytheme, Juckreiz, Hautulzerationen.
Gelegentlich: Als schwere toxische Erscheinungen: herpetiforme Hauteruptionen, Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)*; Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, verstärkte Pigmentierung der Haut, Nodulosis, schmerzhafte Erosionen von psoriatischen Plaques, Wundheilungsstörungen.
Selten: Akne, Petechien, Ekchymosen, Erythema multiforme, erythematöse Hautausschläge, verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse.
Sehr selten: Furunkulose, Teleangiektasie, akute Paronychie.
Nicht bekannt: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [DRESS]), Dermatitis, Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis, epidermale Nekrosen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose.
Selten: Belastungsfraktur.
Nicht bekannt: Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege*
Sehr häufig: Erniedrigte Kreatinin-Clearance.
Gelegentlich: Nephropathie, Nierenversagen, Zystitis mit Ulzerationen (evtl. mit Hämaturie), Blasenentleerungsstörungen, Dysurie, Oligurie, Anurie.
Selten: Hyperurikämie, erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum, Azotämie.
Sehr selten: Hämaturie, Proteinurie.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen
Gelegentlich: Fetale Missbildungen.
Selten: Abort.
Sehr selten: Fetaler Tod.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Vaginale Ulzerationen und Entzündungen.
Selten: Vorübergehende Oligospermie, vorübergehende Menstruationsstörungen.
Sehr selten: Gestörte Oogenese/Spermatogenese*, Unfruchtbarkeit*, Zyklusstörungen, Libidoverlust, Impotenz, Scheidenausfluss, Gynäkomastie.
Nicht bekannt: Urogenitale Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Asthenie.
Gelegentlich: Pyrexie.
Nicht bekannt: Brustschmerzen, Schüttelfrost, Ödem.

* Informationen zu schweren Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4.

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: 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.

Es wurde über Fälle von Überdosierung, zum Teil mit tödlichem Ausgang, berichtet. In diesen Fällen wurde Methotrexat irrtümlicherweise täglich anstatt nur einmal wöchentlich eingenommen. Häufig auftretende Symptome in diesen Fällen waren hämatologische und gastrointestinale Reaktionen. 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. viermal) die gleiche Dosis in 3 – 6-stündigen Abständen.

Mit zunehmendem zeitlichem 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 Hämoperfusion 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetabolite. 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 DNS-Synthese, die DNS-Reparatur und die Zellnachbildung. Die Thymidylatsynthese wird durch extrazelluläre Konzentrationen an freiem Methotrexat ab 10^{-8} mol/l und die Purinsynthese ab 10^{-7} mol/l gehemmt. Die Affinität der Dihydrofolat-Reduktase zu Methotrexat ist erheblich größer als die Affinität zu Folsäure oder Dihydrofolsäure, so dass auch große Mengen an gleichzeitig zu Methotrexat gegebener Folsäure nicht die Effekte von Methotrexat umkehren. Außerdem scheint Methotrexat einen Anstieg an intrazellulärem Deoxyadenosintriphosphat zu verursachen, welches vermutlich die Ribonukleotidreduktion und die Polynukleotidligase, ein Enzym, das an der DNS-Synthese und -Reparatur beteiligt ist, hemmt.

Aktiv proliferierende Gewebe, wie maligne Zellen, das Knochenmark, fetale Zellen, Mund- und Darmmukosa, Spermatogonien 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/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.

Verteilung
Nach intravenöser Anwendung beträgt das anfängliche Verteilungsvolumen ca. 0,18 l/kg (18 % des Körpergewichts) und unter Steady-State-Bedingungen ca. 0,4 – 0,8 l/kg (40 – 80 % des Körpergewichts). Methotrexat konkurriert mit reduzierten Folaten um den aktiven Carrier-vermittelten Zellmembrantransport. Bei Serumkonzentrationen von über 100 µmol/l wird die passive Diffusion zum hauptsächlichen 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-Methylpteroinsäure sowie intrazellulär zu Methotrexat-Polyglutamaten, welche durch Hydrolase-Enzyme zu Methotrexat zurückgebildet werden können, metabolisiert. Die Polyglutamat-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 aktiven Metaboliten variieren zwischen verschiedenen Zellen, Geweben und Tumoren.

Die terminale Halbwertszeit beträgt bei der Anwendung niedriger Methotrexat-Dosen (≤30 mg/m² 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 – 26,2 mg/m² 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 Toxi-

zität von Methotrexat. Einschränkungen der Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion sind derzeit nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Reproduktionstoxikologie
Teratogene Effekte wurden bei vier Spezies (Ratte, Maus, Kaninchen, Katze) beobachtet. Bei Rhesusaffen traten keine Missbildungen auf, die den am Menschen beobachteten vergleichbar waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Maisquellstärke, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdc/Aluminium Blister:
10 Tabletten
14 Tabletten
15 Tabletten
18 Tabletten
20 Tabletten
22 Tabletten
29 Tabletten
30 Tabletten
50 Tabletten
100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland
Tel.: +49 (0)4103 80 06-0
Fax: +49 (0)4103 80 06-1 00

8. ZULASSUNGSNUMMER

3002182.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt