NORDIC PHARMA

Nordimet Injektionslösung in einer Fertigspritze / in einem Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nordimet 7,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Nordimet 10 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Nordimet 12,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Nordimet 15 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Nordimet 17,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Nordimet 20 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Nordimet 22,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Nordimet 25 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Nordimet 7,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nordimet 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nordimet 12,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nordimet 15 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nordimet 17,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nordimet 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nordimet 22,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nordimet 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 25 mg Methotrexat.

Nordimet 7,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 7,5 mg Methotrexat in 0,3 ml.

Nordimet 10 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 10 mg Methotrexat in 0,4 ml.

Nordimet 12,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 12,5 mg Methotrexat in 0,5 ml.

Nordimet 15 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 15 mg Methotrexat in 0,6 ml.

Nordimet 17,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 17,5 mg Methotrexat in 0,7 ml.

Nordimet 20 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 20 mg Methotrexat in 0,8 ml.

Nordimet 22,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 22,5 mg Methotrexat in 0,9 ml.

Nordimet 25 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 25 mg Methotrexat in 1,0 ml.

Nordimet 7,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 7,5 mg Methotrexat in 0,3 ml.

Nordimet 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 10 mg Methotrexat in 0,4 ml.

Nordimet 12,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 12,5 mg Methotrexat in 0,5 ml.

Nordimet 15 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 15 mg Methotrexat in 0,6 ml.

Nordimet 17,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 17,5 mg Methotrexat in 0,7 ml.

Nordimet 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 20 mg Methotrexat in 0,8 ml.

Nordimet 22,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 22,5 mg Methotrexat in 0,9 ml.

Nordimet 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 25 mg Methotrexat in 1,0 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, gelbe Lösung mit einem pH-Wert von 8,0 bis 9,0 und einer Osmolalität von etwa 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nordimet wird angewendet bei:
- aktiver rheumatoider Arthritis bei Erwachsenen.
- polyarthritischen Formen einer schweren, aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf die Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) unzureichend war.
- schwerer therapieresistenter beeinträchtigender Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Behandlungsformen wie Phototherapie, Psoralen plus UV-A (PUVA) und Retinoide anspricht, sowie schwerer Psoriasis arthropathica (Psoriasis-Arthritis) bei Erwachsenen.
- Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem, steroidabhängigem Morbus Crohn in Kombination mit Kortikosteroiden und zur Aufrechterhaltung der Remission bei Patienten, die auf Methotrexat angesprochen haben, als Monotherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Methotrexat sollte nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Methotrexat haben und denen die Risiken einer Behandlung mit Methotrexat vollumfänglich bekannt sind.

Patienten müssen in der korrekten Injektionstechnik unterwiesen und geschult werden, wenn sie sich Methotrexat selbst verabreichen. Die erste Injektion mit Nordimet sollte unter direkter medizinischer Überwachung durchgeführt werden.

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Nordimet

Nordimet darf zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und Morbus Crohn **nur einmal wöchentlich** angewendet werden. Eine fehlerhafte Dosierung von Nordimet kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden Nebenwirkungen führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam.

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

Eine Folsäure- oder Folinsäure-Substitution kann gemäß den aktuellen Therapierichtlinien erwogen werden.

Die Gesamtdauer der Therapie wird vom Arzt festgelegt.

Dosierung

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich, subkutan angewendet. Je nach individueller Krankheitsaktivität und Verträglichkeit beim Patienten kann die Anfangsdosis erhöht werden. Eine wöchentliche Dosis von 25 mg sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden. Dosen über 20 mg/Woche können mit einem beträchtlichen Anstieg der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, einhergehen**.** Ein Ansprechen auf die Therapie ist nach etwa 4 – 8 Wochen zu erwarten. Wenn das gewünschte therapeutische Ergebnis erreicht wurde, sollte die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden. Nach dem Absetzen der Behandlung können die Symptome wieder auftreten.

Die Behandlung von rheumatoider Arthritis mit Methotrexat ist eine Langzeitbehandlung.

Dosierung bei Patienten mit Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis:

Es wird empfohlen, eine Woche vor Therapiebeginn eine Testdosis von 5 – 10 mg subkutan zu verabreichen, um idiosynkratische unerwünschte Wirkungen nachzuweisen. Die

empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich. Die Dosis wird schrittweise erhöht, sollte aber im Allgemeinen eine wöchentliche Dosis von 25 mg Methotrexat nicht übersteigen. Dosen über 20 mg/Woche können mit einem beträchtlichen Anstieg der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, einhergehen. Im Allgemeinen ist nach etwa 2 – 6 Wochen ein Ansprechen auf die Behandlung zu erwarten. In Abhängigkeit vom klinischen Bild und den Änderungen der Laborwerte wird die Therapie entweder fortgesetzt oder beendet.

Wenn das gewünschte therapeutische Ergebnis erreicht wurde, sollte die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden. In wenigen Ausnahmefällen kann eine höhere Dosis als 25 mg klinisch gerechtfertigt sein, sollte aber eine maximale wöchentliche Dosis von 30 mg Methotrexat nicht überschreiten, da die Toxizität beträchtlich zunimmt.

Die Behandlung von schwerer Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis mit Methotrexat ist eine Langzeitbehandlung.

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn:

Induktionstherapie
25 mg einmal wöchentlich, subkutan angewendet.
Sobald die Patienten ausreichend auf die Kombinationstherapie angesprochen haben, sollten die Kortikosteroide ausgeschlichen werden. Ein Ansprechen auf die Behandlung ist nach 8 bis 12 Wochen zu erwarten.

Erhaltungstherapie

15 mg einmal wöchentlich, subkutan angewendet, als Monotherapie, wenn der Patient die Remission erreicht hat.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte wegen der altersbedingten reduzierten Leber- und Nierenfunktion sowie der geringeren Folat-Reserven eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5, 4.8 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

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.)	Dosis
≥ 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Nordimet darf nicht angewendet werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Anwendung bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraergüsse, Aszites):

Da sich die Halbwertszeit von Methotrexat bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum bis auf das 4-Fache der üblichen Dauer verlängern kann, kann eine Dosisreduktion oder, in einigen Fällen, ein Beenden der Methotrexat-Anwendung erforderlich sein (siehe Abschnitte 5.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 10 – 15 mg/m² Körperoberfläche (KOF) einmal wöchentlich.

Bei therapierefraktären Fällen kann die wöchentliche Dosis auf 20 mg/m² KOF erhöht werden. Wenn die Dosis erhöht wird, sind jedoch häufigere Kontrolluntersuchungen angezeigt. Die parenterale Anwendung darf nur als subkutane Injektion erfolgen. Patienten mit JIA sind stets an ein rheumatologisches Zentrum zu verweisen, das auf die Behandlung von Kindern/Jugendlichen spezialisiert ist.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nordimet bei Kindern < 3 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Patienten müssen ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass Nordimet nur einmal wöchentlich angewendet werden darf. Es wird empfohlen, einen bestimmten Wochentag als „Injektionstag“ festzulegen.

Nordimet ist zur subkutanen Anwendung (siehe Abschnitt 6.6.).

Dieses Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
Die Lösung muss vor der Anwendung visuell geprüft werden. Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden, die praktisch frei von Partikeln sind.
Jeglicher Kontakt von Methotrexat mit Haut oder Schleimhaut ist zu vermeiden. Bei Kontamination müssen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden (siehe Abschnitt 6.6).

Bitte lesen Sie in der Packungsbeilage nach, wie der Fertigpen oder die Fertigspritze anzuwenden ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberinsuffizienz, (Serumbilirubin > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (siehe Abschnitt 4.2).
- Alkoholabusus.
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Min.) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Vorbestehende Blutdyskrasien wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie.
- Immundefizienz.
- Schwere, akute oder chronische Infektionen wie Tuberkulose und HIV.
- Stomatitis, Geschwüre in der Mundhöhle und bekannte aktive gastrointestinale Ulzera.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten müssen deutlich darauf hingewiesen werden, dass das Arzneimittel nur einmal wöchentlich angewendet werden darf und nicht jeden Tag. Eine falsche Anwendung von Methotrexat kann zu schweren Nebenwirkungen führen und sogar tödlich verlaufen. Das medizinische Fachpersonal und die Patienten sind entsprechend zu unterweisen.

Patienten müssen während einer Therapie angemessen überwacht werden, damit Anzeichen für mögliche toxische Effekte oder Nebenwirkungen ohne Verzögerung erkannt und bewertet werden können. Dementsprechend sollte Methotrexat nur von oder unter der Aufsicht von Ärzten angewendet werden, die Kenntnisse und Erfahrung in der Therapie mit Antimetaboliten haben.
Wegen des Risikos schwerer oder sogar tödlicher toxischer Reaktionen müssen die Patienten umfassend über die bestehenden Risiken (einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome einer Toxizität) und die empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen aufgeklärt werden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es sehr wichtig ist, sofort ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Vergiftungserscheinungen auftreten. Auch über die nachfolgend notwendige Überwachung der Vergiftungserscheinungen (einschließlich regelmäßiger Laboruntersuchungen) müssen die Patienten informiert werden.
Dosen über 20 mg/Woche können mit einem beträchtlichen Anstieg der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, verbunden sein.

Der Kontakt von Methotrexat mit Haut oder Schleimhaut ist zu vermeiden. Bei Kontamination müssen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden.

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, Spontanaborte und kongenitale Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6).
Vor der Anwendung von Nordimet muss bestätigt werden, dass keine Schwanger-

schaft vorliegt. Wenn gebärfähige Frauen behandelt werden, müssen sie während der Therapie und für mindestens sechs Monate danach eine effektive Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6.

Empfohlene Untersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Vor Therapiebeginn mit Methotrexat oder bei Wiederaufnahme der Methotrexat-Therapie nach einer Behandlungspause

Es muss ein vollständiges Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten, Leberenzymen, Bilirubin und Serumalbumin erstellt werden. Außerdem müssen eine Röntgenaufnahme des Thorax und Nierenfunktionstests durchgeführt werden. Wenn klinisch angezeigt, müssen Tuberkulose und Hepatitis ausgeschlossen werden.

Während der Therapie

Die folgenden Untersuchungen müssen in den ersten zwei Wochen wöchentlich, im nächsten Monat alle zwei Wochen, in den nächsten sechs Monaten je nach Leukozytenzahl und Stabilität des Patienten mindestens einmal im Monat und dann mindestens alle drei Monate durchgeführt werden.
Häufigere Kontrolluntersuchungen sollten auch beim Erhöhen der Dosis erwogen werden. Insbesondere ältere Patienten sollten in kurzen Abständen auf frühe Anzeichen einer Toxizität untersucht werden.

Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderung.

Großes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten.

Eine durch Methotrexat verursachte hämatopoetische Suppression kann abrupt und bei scheinbar sicheren Dosierungen auftreten. Bei jeglichem deutlichen Abfall der Anzahl an Leukozyten oder Thrombozyten muss die Behandlung umgehend beendet und eine geeignete unterstützende Therapie durchgeführt werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, alle Anzeichen und Symptome für eine Infektion zu melden. Bei Patienten, die gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel wie z. B. Leflunomid anwenden, müssen Blutbild und Thrombozyten engmaschig überwacht werden.

Leberfunktionstests

Die Behandlung sollte nicht begonnen bzw. sollte abgebrochen werden, wenn bei Leberfunktionstests, anderen nicht invasiven Untersuchungen einer Leberfibrose oder einer Leberbiopsie anhaltende oder signifikante Anomalien vorliegen.

Ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen auf das Zwei- oder Dreifache der Obergrenze des Normbereichs wurde bei 13 – 20 % der Patienten berichtet. Eine anhaltende Erhöhung der Leberenzyme und/oder eine Abnahme des Serumalbumins können auf eine schwere Hepatotoxizität hinweisen. Bei anhaltend erhöhten Leberenzymen sollte eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch in Betracht gezogen werden.

Histologischen Veränderungen, einer Fibrose und seltener einer Leberzirrhose gehen möglicherweise keine anomalen Leberfunktionswerte voraus. Es gibt Fälle von Zirrhose, bei denen die Transaminasenwerte unauffällig sind. Daher sollte für die Überwachung des Leberzustands nicht invasive Diagnosemethoden zusätzlich zu den Leberfunktionstests in Betracht gezogen werden. Eine Leberbiopsie sollte individuell unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen und der Anamnese des Patienten sowie der mit der Biopsie verbundenen Risiken erwogen werden. Zu den Risikofaktoren für eine Hepatotoxizität gehören vorangegangener exzessiver Alkoholkonsum, anhaltend erhöhte Leberenzymwerte, Lebererkrankungen in der Anamnese, Familienanamnese einer erblichen Lebererkrankung, Diabetes mellitus, Adipositas, frühere Exposition gegenüber hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien und längerfristige Methotrexat-Therapie.

Zusätzliche hepatotoxische Arzneimittel sollten während der Behandlung mit Methotrexat nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend notwendig. Alkoholkonsum sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Eine engmaschigere Überwachung der Leberenzyme sollte bei Patienten durchgeführt werden, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel anwenden.

Bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus ist erhöhte Vorsicht geboten, da sich in Einzelfällen während der Methotrexat-Therapie ohne jegliche Erhöhung der Transaminasen eine Leberzirrhose entwickelt hat.

Nierenfunktion

- Die Nierenfunktion muss durch Nierenfunktionstests und Urinuntersuchungen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Wenn der Serumkreatinin-Spiegel erhöht ist, sollte die Dosis reduziert werden. Da Methotrexat hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sind im Falle einer Niereninsuffizienz erhöhte Konzentrationen zu erwarten, was zu schweren Nebenwirkungen führen kann. Bei Personen, bei denen die Nierenfunktion beeinträchtigt sein könnte (z. B. bei älteren Patienten), ist eine engmaschigere Überwachung angezeigt. Dies gilt insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Auswirkungen auf die Ausscheidung von Methotrexat haben, Nierenschäden verursachen (z. B. NSAR) oder die potenziell zur Schädigung der Blutbildung führen können. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird von einer gleichzeitigen Anwendung von NSAR abgeraten. Dehydrierung kann ebenfalls die Toxizität von Methotrexat verstärken.
- *Untersuchung der Atemwege*
  Befragung der Patienten zu möglichen Lungenfunktionsstörungen, bei Bedarf Lungenfunktionstest. Eine akute oder chronische interstitielle Pneumonie, oft in Verbindung mit Bluteosinophilie, kann auftreten, und es wurde über Todesfälle berichtet. Zu den Symptomen zählen typischerweise Dyspnoe, Husten (insbesondere ein trockener, unproduktiver Husten), Schmerzen im Brustkorb und Fieber, auf welche Patienten bei jedem Nachuntersuchungstermin überprüft werden müssen. Patienten müssen über das Risiko einer Pneumonie aufgeklärt und aufgefordert werden, sofort ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie einen anhaltenden Husten oder eine anhaltende Dyspnoe entwickeln.

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

  Die Methotrexat-Behandlung muss bei Patienten mit pulmonalen Symptomen abgebrochen werden und gründliche Untersuchungen (einschließlich Thorax-Röntgen) müssen durchgeführt werden, um eine Infektion und Tumoren auszuschließen. Wenn der Verdacht auf eine durch Methotrexat verursachte Lungenerkrankung besteht, sollte eine Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet werden, und die Behandlung mit Methotrexat sollte nicht wieder aufgenommen werden.

  Durch Methotrexat hervorgerufene pulmonale Erkrankungen waren nicht in allen Fällen vollständig reversibel.

  Pulmonale Symptome erfordern eine schnelle Diagnose und das Absetzen der Methotrexat-Therapie. Durch Methotrexat hervorgerufene pulmonale Erkrankungen wie Pneumonitis können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie akut auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und wurden bei allen Dosierungen (auch bei niedrigen Dosen von 7,5 mg/Woche) beobachtet.

  Während einer Methotrexat-Therapie können opportunistische Infektionen wie *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie auftreten, die zum Tode führen können. Wenn Patienten sich mit pulmonalen Symptomen vorstellen, sollte die Möglichkeit einer *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie in Betracht gezogen werden.

  Bei Patienten mit beeinträchtigter Lungenfunktion ist besondere Vorsicht geboten.

Allgemeine Sicherheitsvorkehrungen

- Aufgrund seiner Wirkungen auf das Immunsystem kann Methotrexat die Impfantwort beeinträchtigen und die Ergebnisse immunologischer Tests beeinflussen. Es darf keine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen erfolgen.

Wegen einer möglichen Aktivierung ist bei vorhandenen inaktiven chronischen Infektionen (z. B. Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C) besondere Aufmerksamkeit erforderlich.

Bei Patienten, die Methotrexat in niedriger Dosierung erhalten, können maligne Lymphome auftreten. In diesem Fall muss Methotrexat abgesetzt werden. Sollte keine spontane Regression der Lymphome eintreten, muss eine zytotoxische Therapie eingeleitet werden.
Bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen („Third Space") wie Aszites oder Pleuraergüssen verlängert sich die Halbwertszeit von Methotrexat im Plasma. Pleuraergüsse und Aszites müssen vor Beginn der Behandlung mit Methotrexat drainiert werden.

Erkrankungen, die zur Dehydrierung führen wie Erbrechen, Diarrhö oder Stomatitis können die Toxizität von Methotrexat aufgrund erhöhter Wirkstoffkonzentrationen verstärken. In diesen Fällen muss die Methotrexat-Therapie unterbrochen werden, bis die Symptome zurückgehen.

Diarrhö und ulzerative Stomatitis können toxische Auswirkungen sein und erfordern eine Unterbrechung der Behandlung, weil es ansonsten zu hämorrhagischer Enteritis und Tod durch Darmperforation kommen kann.
Wenn Hämatemesis, schwarz gefärbter Stuhl oder Blut im Stuhl auftreten, muss die Behandlung unterbrochen werden.

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.

Vitaminpräparate oder andere Arzneimittel, die Folsäure, Folinsäure oder deren Derivate enthalten, können die Wirksamkeit von Methotrexat verringern.

Die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren wird nicht empfohlen, weil keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für diese Population vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Durch Strahlung verursachte Dermatitis und Sonnenbrand können während der Methotrexat-Therapie wieder auftreten („Recall"-Reaktion). Psoriasis-Läsionen können sich während UV-Bestrahlung und gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat verschlimmern.

Die gleichzeitige Anwendung von Folat-Antagonisten wie Trimethoprim/Sulfamethoxazol kann laut Berichten in seltenen Fällen zu akuter megaloblastischer Panzytopenie führen.

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

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

NSAR, einschließlich Salicylsäure

In Tierversuchen führten NSAR einschließlich Salicylsäure zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität. In klinischen Studien, bei denen Patienten mit rheumatoider Arthritis NSAR und Salicylsäure als Begleitmedikation erhielten, konnte jedoch keine Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet werden. Die Behandlung von rheumatoider Arthritis mit solchen Arzneimitteln kann während der Therapie mit niedrig dosiertem Methotrexat fortgesetzt werden, sofern eine engmaschige medizinische Überwachung gewährleistet ist.

Hepatotoxizität

Regelmäßiger Alkoholkonsum und die Gabe von zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimitteln erhöhen die Wahrscheinlichkeit hepatotoxischer Nebenwirkungen von Methotrexat. Während der Behandlung mit Methotrexat muss der Konsum von Alkohol vermieden werden.

Patienten, die während der Therapie mit Methotrexat potenziell hepatotoxische und hämatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin und Retinoide) einnehmen, sollten engmaschig auf erhöhte Hepatotoxizität überwacht werden.

Hämatotoxische Arzneimittel

Die Anwendung zusätzlicher hämatotoxischer Arzneimittel (z. B. Metamizol) erhöht die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender hämatotoxischer Nebenwirkungen von Methotrexat.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

Veränderung der Bioverfügbarkeit von Methotrexat

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

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

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

Orale Antibiotika wie Tetrazykline, Chloramphenicol und nicht resorbierbare Breitband-Antibiotika können die intestinale Resorption von Methotrexat verringern oder den enterohepatischen Kreislauf durch Hemmung der intestinalen Flora oder Unterdrückung des bakteriellen Metabolismus stören.

Colestyramin kann die nicht renale Elimination von Methotrexat durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs erhöhen. Eine verzögerte Elimination von Methotrexat sollte bei einer Kombination mit anderen Zytostatika berücksichtigt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol oder Pantoprazol kann zu Wechselwirkungen führen: die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Omeprazol hat zu einer verzögerten renalen Elimination von Methotrexat geführt. Bei der Kombination mit Pantoprazol wurde in einem Fall eine Hemmung der renalen Elimination des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat – mit Myalgie und Schüttelfrost – berichtet.

Substanzen, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark haben können

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

Folatstoffwechsel

Die gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die einen Folatmangel verursachen können (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann zu erhöhter Methotrexat-Toxizität führen. Dementsprechend ist bei Patienten mit einem bereits bestehenden Folsäuremangel besondere Vorsicht angebracht.
Andererseits kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Folinsäure enthalten, oder von Vitaminpräparaten, die Folsäure oder deren Derivate enthalten, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Die Anwendung von Distickstoffmonoxid (Lachgas) verstärkt die Wirkung von Methotrexat auf den Folatstoffwechsel und führt zu verstärkter Toxizität wie z. B. schwerer, unvorhersehbarer 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.

Obwohl die Kombination von Methotrexat und Sulfasalazin aufgrund der Hemmung der Folsäuresynthese durch Sulfasalazin die Wirkung von Methotrexat verstärken und dadurch das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen kann, wurden solche in mehreren Studien nur bei einzelnen Patienten beobachtet.

Andere Antirheumatika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat und anderen Antirheumatika (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin) ist im Allgemeinen keine erhöhte Toxizität von Methotrexat zu erwarten.

Cyclosporin

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.

Theophyllin und Koffein

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

Übermäßiger Genuss koffein- oder theophyllinhaltiger Getränke (Kaffee, koffeinhaltige Softdrinks, 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.

Leflunomid

Die kombinierte Anwendung von Methotrexat und Leflunomid kann das Risiko einer Panzytopenie erhöhen. Methotrexat führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Mercaptopurinen. Bei Kombination dieser beiden kann deshalb eine Dosisanpassung erfordern.

Immunmodulierende Arzneimittel

Insbesondere bei orthopädischen Eingriffen, bei denen die Anfälligkeit für eine Infektion hoch ist, muss eine Kombination von Methotrexat mit immunmodulierenden Arzneimitteln mit Vorsicht angewandt werden.

Strahlentherapie

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

Impfstoffe

In Anbetracht seiner möglichen Auswirkungen auf das Immunsystem kann Methotrexat Impf- und Testergebnisse verfälschen (immunologische Verfahren zur Bewertung der Immunreaktion). Während der Methotrexat-Therapie darf keine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 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, sodass 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 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 kraniofazial, kardiovaskulär, das Zentralnervensystem und die Extremitäten betreffend).

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

Nordimet hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung können zentralnervöse Symptome wie Müdigkeit oder Verwirrtheit auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Methotrexat schließen Knochenmarksuppression, Lungentoxizität, Hepatotoxizität, Nierentoxizität, Neurotoxizität, thromboembolische Ereignisse, anaphylaktischer Schock und Stevens-Johnson-Syndrom ein.

Die am häufigsten (sehr häufig) beobachteten Nebenwirkungen von Methotrexat schließen gastrointestinale Erkrankungen (z. B. Stomatitis, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Übelkeit, Appetitverlust) und anomale Leberfunktionstests (z. B. Anstieg von Alaninaminotransferase (ALAT), Aspartataminotransferase (ASAT), Bilirubin, alkalischer Phosphatase) ein. Weitere häufig auftretende Nebenwirkungen sind Leukopenie, Anämie, Thrombopenie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Pneumonie, interstitielle Alveolitis/Pneumonitis, oft mit Eosinophilie assoziiert, Ulzerationen im Mund- und Rachenbereich, Diarrhö, Exanthem, Erytheme und Pruritus.

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind die Unterdrückung des hämatopoetischen Systems und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben sind folgendermaßen definiert:
sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten

(≥ 1/10.000, < 1/1.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Pharyngitis.

Selten: Infektionen (einschließlich Reaktivierung inaktiver chronischer Infektionen), Sepsis, Konjunktivitis.

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

Sehr selten: Lymphom (siehe Beschreibung weiter unten).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Leukopenie, Anämie, Thrombopenie.

Gelegentlich: Panzytopenie.

Sehr selten: Agranulozytose, schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, lymphoproliferative Erkrankungen (siehe „Beschreibungen ausgewählter Nebenwirkungen").

Nicht bekannt: Eosinophilie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Hypogammaglobulinämie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Manifestation eines Diabetes mellitus.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Verwirrtheit.

Selten: Stimmungsschwankungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit.

Gelegentlich: Schwindel.

Sehr selten: Schmerz, muskuläre Asthenie, Parästhesie/Hypoästhesie, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Krampfanfälle, Meningismus, akute aseptische Meningitis, Lähmung.

Nicht bekannt: Enzephalopathie/Leukenzephalopathie.

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen.

Sehr selten: Sehverschlechterung, Retinopathie.

Herzerkrankungen

Selten: Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade.

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypotonie, thromboembolische Ereignisse.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Pneumonie, interstitielle Alveolitis/Pneumonitis, oft in Verbindung mit Eosinophilie. Symptome einer potenziell schweren Lungenerkrankung (interstitielle Pneumonitis) sind: trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit und Fieber.

Selten: Lungenfibrose, *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie, Kurzatmigkeit und Asthma bronchiale, Pleuraerguss.

Nicht bekannt: Epistaxis, Pulmonale alveoläre Blutung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Stomatitis, Dyspepsie, Übelkeit, Appetitverlust, Abdominalschmerzen.

Häufig: Ulzerationen im Mund, Diarrhö.

Gelegentlich: gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen, Enteritis, Erbrechen, Pankreatitis.

Selten: Gingivitis.

Sehr selten: Hämatemesis, Hämatorrhö, toxisches Megakolon.

Leber- und Gallenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr häufig: Auffällige Leberfunktionswerte (ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase und Bilirubin erhöht).

Gelegentlich: Zirrhose, Fibrose und Leberverfettung, verringertes Serum-Albumin.

Selten: Akute Hepatitis.

Sehr selten: Leberversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exanthem, Erytheme, Pruritus.

Gelegentlich: Lichtempfindlichkeit, Haarausfall, Zunahme von Rheumaknötchen, Hautulzerationen, Herpes zoster, Vaskulitis, herpetiforme Hauteruptionen, Urtikaria.

Selten: Verstärkte Pigmentierung, Akne, Petechien, Ekchymose, allergische Vaskulitis.

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

Nicht bekannt: Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose.

Selten: Stressfraktur.

Nicht bekannt: Osteonekrose des Kiefers (infolge lymphoproliferativer Erkrankungen)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Entzündung und Ulzerationen der Harnblase, Nierenfunktionsstörung, Miktionsstörungen.

Selten: Nierenversagen, Oligurie, Anurie, Elektrolytstörungen.

Nicht bekannt: Proteinurie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: vaginale Entzündungen und Ulzerationen.

Sehr selten: Libidoverlust, Impotenz, Gynäkomastie, Oligospermie, Menstruationsstörungen, vaginaler Ausfluss.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Fieber, Wundheilungsstörung.

Nicht bekannt: Asthenie, Nekrosen an der Injektionsstelle, Ödem.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lymphom/lymphoproliferative Erkrankungen:
Es gab Einzelfallberichte über Lymphome und andere lymphoproliferative Erkrankungen, die sich in einigen Fällen zurückbildeten, nachdem die Methotrexat-Therapie abgesetzt wurde.

Auftreten und Schweregrad von Nebenwirkungen sind von der Höhe der Dosierung und der Häufigkeit der Anwendung abhängig. Da es jedoch auch bei niedrigerer Dosierung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist es unabdingbar, die Patienten regelmäßig in kurzen Abständen ärztlich zu überwachen.
Bei subkutaner Anwendung wurden nur leichte lokale Hautreaktionen (wie Brennen, Erythem, Schwellung, Verfärbung, Pruritus, starker Juckreiz, Schmerzen) beobachtet, die im Laufe der Behandlung abnahmen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

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

Behandlung einer Überdosierung

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

Im Falle einer massiven Überdosierung können Hydratation und Alkalisierung des Harns notwendig sein, um die Ausfällung von Methotrexat und/oder seinen Metaboliten in den renalen Tubuli zu verhindern. Weder Hämodialyse noch Peritonealdialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Ausscheidung. Eine effektive Methotrexat-Clearance wurde durch eine akute intermittierende Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysator erreicht.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis vulgaris kann die Gabe von Fol- oder Folinsäure die Toxizität von Methotrexat (gastrointestinale Symptome, Entzündung der Mundschleimhaut, Haarausfall und Anstieg der Leberenzyme) verringern (siehe Abschnitt 4.5). Vor der Anwendung von Folsäure-Präparaten empfiehlt es sich, die Vitamin-B_{12}-Spiegel zu kontrollieren, da Folsäure vor allem bei Erwachsenen über 50 Jahren ein bestehendes Vitamin-B_{12}-Defizit verdecken kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva. ATC-Code: L04AX03

Wirkmechanismus

Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist, der zur Klasse der zytotoxischen Wirkstoffe, bekannt als Antimetaboliten, gehört. Es wirkt durch die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolatreduktase und hemmt dadurch die DNA-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung von Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, chronischer Polyarthritis und Morbus Crohn auf einen entzündungshemmenden oder immunsuppressiven Effekt zurückzuführen ist und in welchem Maße ein durch Methotrexat induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration am Entzündungsort zu diesen Effekten beiträgt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Studie, in der eine Patientengruppe mit chronisch aktivem Morbus Crohn (trotz mindestens dreimonatiger Prednison-Therapie) einmal wöchentlich eine Methotrexat-Injektion erhielt, war Methotrexat zur Verbesserung der Symptome und Reduzierung des Prednison-Bedarfs wirksamer als Placebo. Insgesamt wurden 141 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Methotrexat (25 mg einmal wöchentlich) oder Placebo. Nach 16 Wochen befanden sich 37 Patienten (39,4 %) aus der Methotrexat-Gruppe in klinischer Remission, aus der Placebo-Gruppe waren es 9 Patienten (19,4 %, p = 0,025). Die Patienten in der Methotrexat-Gruppe erhielten insgesamt weniger Prednison und ihr mittlerer Wert im Krankheitsaktivitätsindex für Morbus Crohn (Crohn's Disease Activity Index) war signifikant niedriger als bei Patienten in der Placebo-Gruppe (p = 0,026 bzw. p = 0,002). [Feagan et al (1995)]

In einer Studie mit Patienten, die sich nach 16- bis 24-wöchiger Behandlung mit 25 mg Methotrexat in Remission befanden, wurde gezeigt, dass eine niedrige Dosis Methotrexat die Remission aufrecht erhalten kann. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 40 Wochen lang einmal wöchentlich intramuskulär entweder 15 mg Methotrexat oder Placebo. In Woche 40 befanden sich 26 Patienten (65 %) aus der Methotrexat-Gruppe in Remission und es benötigten weniger Patienten Prednison wegen eines Rückfalls (28 %) als in der Placebo-Gruppe (39 %, p = 0,04 bzw. 58 %, p = 0,01). [Feagan et al (2000)]

Die Nebenwirkungen, die in den Studien mit Methotrexat in kumulativen Dosen zur Behandlung von Morbus Crohn beobachtet wurden, entsprechen dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Methotrexat. Deswegen gelten bei der Anwendung von Methotrexat zur Behandlung von Morbus Crohn die gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie bei anderen rheumatischen und nicht rheumatischen Indikationen für Methotrexat (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Methotrexat aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei niedriger Dosierung (7,5 mg/m² bis 80 mg/m² KOF) hat Methotrexat eine mittlere Bioverfügbarkeit von etwa 70 %, obwohl erhebliche inter- und intraindividuelle Abweichungen (25 – 100 %) möglich sind. Spitzenkonzentrationen im Plasma werden innerhalb von 1 – 2 Stunden erreicht. Subkutane, intravenöse und intramuskuläre Anwendung ergaben eine ähnliche Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Methotrexat ist zu ungefähr 50 % an Serumproteine gebunden. Bei der Verteilung in das Körpergewebe erfolgt eine Anreicherung vor allem in Leber, Niere und Milz in Form von Polyglutamaten, die über Wochen und Monate anhalten kann. Wenn Methotrexat in kleinen Dosen angewendet wird, geht es nur geringfügig in die Körperflüssigkeiten über. Bei hohen Dosen (300 mg/kg Körpergewicht) wurden Konzentrationen zwischen 4 und 7 µg/ml in den Körperflüssigkeiten gemessen. Die durchschnittliche terminale Halbwertzeit liegt bei 6 – 7 Stunden und weist erhebliche Schwankungen (3 – 17 Stunden) auf. Bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertszeit bis um das 4-Fache der normalen Zeitspanne verlängert sein.

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Bei Ratten und Affen überwindet Methotrexat die Plazentaschranke.

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 (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Katzen) beobachtet. Bei Rhesusaffen traten keine Missbildungen auf, die den am Menschen beobachteten vergleichbar waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-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.
Den Fertigpen oder die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigpen

Fertigpen mit 1-ml-Spritze aus Glas (Typ I) mit Edelstahl-Injektionsnadel und Kolbenstopfen aus Chlorobutylgummi. Die Fertigpens enthalten 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,6 ml, 0,7 ml, 0,8 ml, 0,9 ml oder 1,0 ml Injektionslösung. Jede Packung enthält 1 Fertigpen

und einen Alkoholtupfer und Mehrfachpackungen enthalten 4 (4 Packungen zu 1 Stück oder 1 Packung zu 4 Stück),6 (6 Packungen zu 1 Stück) und 12 (3 Packungen zu 4 Stück) Fertigpens und 4, 6 bzw. 12 Alkoholtupfer.

Fertigspritze

1-ml-Spritze aus Glas (Typ I) mit Edelstahl-Injektionsnadel, einem Kolbenstopfen aus Chlorobutylgummi und einem Nadelschutz zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen und Wiederverwendung. Die Fertigspritzen enthalten 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,6 ml, 0,7 ml, 0,8 ml, 0,9 ml oder 1,0 ml Injektionslösung. Jede Packung enthält 1 Fertigspritze und zwei Alkoholtupfer und Mehrfachpackungen enthalten 4 (4 Packungen zu 1 Stück), 6 (6 Packungen zu 1 Stück) und 12 (12 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen und 8, 12 bzw. 24 Alkoholtupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung und Entsorgung müssen den nationalen Bestimmungen für zytotoxische Präparate entsprechen. Schwangere medizinische Fachkräfte dürfen Methotrexat nicht handhaben und/oder es verabreichen.

Methotrexat darf nicht in Kontakt mit Haut oder Schleimhaut kommen. Bei Kontamination müssen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden.

Nordimet ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Nordic Group B. V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Nordimet 7,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

EU/1/16/1124/001 – 1 Fertigpen
EU/1/16/1124/009 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/010 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/057 – 4 Fertigpens
EU/1/16/1124/058 – Mehrfachpackung: 12 (3 Packungen zu 4 Stück) Fertigpens

Nordimet 10 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

EU/1/16/1124/002 – 1 Fertigpen
EU/1/16/1124/011 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/012 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/059 – 4 Fertigpens
EU/1/16/1124/060 – Mehrfachpackung: 12 (3 Packungen zu 4 Stück) Fertigpens

Nordimet 12,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

EU/1/16/1124/003 – 1 Fertigpen
EU/1/16/1124/013 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/014 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/061 – 4 Fertigpens
EU/1/16/1124/062 – Mehrfachpackung: 12 (3 Packungen zu 4 Stück) Fertigpens

Nordimet 15 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

EU/1/16/1124/004 – 1 Fertigpen
EU/1/16/1124/015 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/016 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/063 – 4 Fertigpens
EU/1/16/1124/064 – Mehrfachpackung: 12 (3 Packungen zu 4 Stück) Fertigpens

Nordimet 17,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

EU/1/16/1124/005 – 1 Fertigpen
EU/1/16/1124/017 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/018 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/065 – 4 Fertigpens
EU/1/16/1124/066 – Mehrfachpackung: 12 (3 Packungen zu 4 Stück) Fertigpens

Nordimet 20 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

EU/1/16/1124/006 – 1 Fertigpen
EU/1/16/1124/019 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/020 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/067 – 4 Fertigpens
EU/1/16/1124/068 – Mehrfachpackung: 12 (3 Packungen zu 4 Stück) Fertigpens

Nordimet 22,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

EU/1/16/1124/007 – 1 Fertigpen
EU/1/16/1124/021 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/022 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/069 – 4 Fertigpens
EU/1/16/1124/070 – Mehrfachpackung: 12 (3 Packungen zu 4 Stück) Fertigpens

Nordimet 25 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

EU/1/16/1124/008 – 1 Fertigpen
EU/1/16/1124/023 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/024 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigpens
EU/1/16/1124/071 – 4 Fertigpens
EU/1/16/1124/072 – Mehrfachpackung: 12 (3 Packungen zu 4 Stück) Fertigpens

Nordimet 7,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/16/1124/025 – 1 Fertigspritze
EU/1/16/1124/026 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/027 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/049 – Mehrfachpackung: 12 (12 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen

Nordimet 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/16/1124/028 – 1 Fertigspritze
EU/1/16/1124/029 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/030 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/050 – Mehrfachpackung: 12 (12 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen

Nordimet 12,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/16/1124/031 – 1 Fertigspritze
EU/1/16/1124/032 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/033 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/051 – Mehrfachpackung: 12 (12 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen

Nordimet 15 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/16/1124/034 – 1 Fertigspritze
EU/1/16/1124/035 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/036 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/052 – Mehrfachpackung: 12 (12 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen

Nordimet 17,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/16/1124/037 – 1 Fertigspritze
EU/1/16/1124/038 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/039 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/053 – Mehrfachpackung: 12 (12 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen

Nordimet 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/16/1124/040 – 1 Fertigspritze
EU/1/16/1124/041 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/042 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/054 – Mehrfachpackung: 12 (12 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen

Nordimet 22,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/16/1124/043 – 1 Fertigspritze
EU/1/16/1124/044 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/045 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/055 – Mehrfachpackung: 12 (12 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen

Nordimet 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/16/1124/046 – 1 Fertigspritze
EU/1/16/1124/047 – Mehrfachpackung: 4 (4 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/048 – Mehrfachpackung: 6 (6 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen
EU/1/16/1124/056 – Mehrfachpackung: 12 (12 Packungen zu 1 Stück) Fertigspritzen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. August 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.06.2021

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt