accord

Methofill 50 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methofill 50 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium).

Jede Fertigspritze mit 0,15 ml enthält 7,5 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 0,20 ml enthält 10 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 0,25 ml enthält 12,5 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 0,30 ml enthält 15 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 0,35 ml enthält 17,5 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 0,40 ml enthält 20 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 0,45 ml enthält 22,5 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 0,50 ml enthält 25 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 0,55 ml enthält 27,5 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 0,60 ml enthält 30 mg Methotrexat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Fertigspritze enthält < 1 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Klare, gelblich-braune Lösung.

pH-Wert: zwischen 7,0 bis 9,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Methotrexat ist angezeigt zur Behandlung von

- aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten,
- polyarthritischen Formen von schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war,
- schwerer therapieresistenter behindernder Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Phototherapie, PUVA und Retinoide anspricht, sowie schwerer Psoriasis -Arthritis (Psoriasis athropathica) bei erwachsenen Patienten.
- leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei erwachsenen Patienten, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Methotrexat sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Methotrexat haben und denen die Risiken einer Behandlung mit Methotrexat vollumfänglich bekannt sind. Die Anwendung sollte üblicherweise durch medizinisches Fachpersonal erfolgen. Sofern die klinische Situation dies zulässt, kann der behandelnde Arzt die subkutane Anwendung in bestimmten Fällen dem Patienten selbst erlauben. Patienten müssen in der korrekten Injektionstechnik unterwiesen und geschult werden, wenn sie sich Methotrexat selbst verabreichen. Die erste Injektion von Methofill sollte unter direkter medizinischer Überwachung durchgeführt werden.

Methotrexat wird **einmal wöchentlich** injiziert.

Der Patient muss explizit auf den besonderen Umstand hingewiesen werden, dass Methotrexat **nur einmal wöchentlich** angewendet wird. Es wird empfohlen, einen geeigneten festen Wochentag für die Injektion zu vereinbaren.

Die Elimination von Methotrexat ist bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Aszites, Pleuraerguss) eingeschränkt. Diese Patienten müssen besonders sorgfältig auf Toxizitäten überwacht werden. Außerdem ist eine Dosisreduktion oder, in einigen Fällen, ein Abbruch der Behandlung mit Methotrexat erforderlich (siehe Abschnitte 5.2 und 4.4).

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methofill (Methotrexat)

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

Dosierung

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat **einmal wöchentlich** als subkutane Anwendung. Je nach individueller Krankheitsaktivität und Verträglichkeit für den Patienten kann die Initialdosis schrittweise um 2,5 mg pro Woche gesteigert werden. Eine wöchentliche Dosis von 25 mg sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden. Jedoch sind Dosierungen über 20 mg/Woche mit einem signifikanten Anstieg der Toxizität verbunden, insbesondere mit Knochenmarksuppression. Mit einem Wirkungseintritt kann nach etwa 4 – 8 Wochen gerechnet werden. Nach Erreichen des gewünschten therapeutischen Ergebnisses sollte die Dosierung schrittweise auf die niedrigste noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

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

Kinder mit einer Körperoberfläche von weniger als 0,75 m^2 dürfen nicht mit diesem Arzneimittel behandelt werden. Sollten niedrigere Dosen als 7,5 mg erforderlich sein, muss ein anderes Arzneimittel angewendet werden.

Die empfohlene Dosierung beträgt 10 – 15 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) **einmal wöchentlich**. Bei therapierefraktären Fällen kann die Dosierung auf bis zu 20 mg/m^2 Körperoberfläche **einmal wöchentlich** erhöht werden. Wenn die Dosierung erhöht wird, ist jedoch die Frequenz von Kontrolluntersuchungen zu erhöhen.

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

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

Dosierung bei Patienten mit Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis

Es wird empfohlen, eine Testdosis von 5 – 10 mg parenteral eine Woche vor Therapiebeginn anzuwenden, um idiosynkratische Nebenwirkungen aufzuspüren. Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat **einmal wöchentlich** als subkutane Anwendung. Die Dosierung wird schrittweise gesteigert, soll jedoch im Allgemeinen eine Wochendosis von 25 mg Methotrexat nicht überschreiten. Dosierungen über 20 mg/Woche können mit einem signifikanten Anstieg der Toxizität verbunden sein, insbesondere mit Knochenmarksuppression. Mit einem Wirkungseintritt kann im Allgemeinen nach etwa 2 – 6 Wochen gerechnet werden. Nach Erreichen des gewünschten therapeutischen Ergebnisses sollte die Dosierung schrittweise auf die niedrigste noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Wöchentliche Höchstdosis

Die Dosis sollte nach Bedarf erhöht werden. Sie sollte im Allgemeinen aber die empfohlene wöchentliche Höchstdosis von 25 mg Methotrexat nicht übersteigen. In einigen Ausnahmefällen kann eine höhere Dosierung klinisch begründet sein. Sie sollte jedoch eine wöchentliche Höchstdosis von 30 mg Methotrexat nicht überschreiten, da sich dann die Toxizität deutlich erhöht.

Dosierung bei Patienten mit Morbus Crohn

- Einleitung der Behandlung:
  25 mg/Woche subkutan angewendet.
  Ein Ansprechen auf die Behandlung kann nach etwa 8 bis 12 Wochen erwartet werden.
- Erhaltungsbehandlung:
  15 mg/Woche subkutan angewendet.

Aufgrund mangelnder Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen wird Methotrexat zur Behandlung von Morbus Crohn bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Methotrexat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosierung sollte wie folgt angepasst werden:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierung
> 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Methotrexat darf nicht angewendet werden.

Siehe Abschnitt 4.3.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit signifikanter bestehender oder vorheriger Lebererkrankung, vor allem falls diese durch Alkohol verursacht ist, sollte Methotrexat, wenn überhaupt, nur mit großer Vorsicht angewendet werden. Ist der Bilirubin-Wert > 5 mg/dl (85,5 Mikromol/l), ist Methotrexat kontraindiziert.

Die vollständige Auflistung der Kontraindikationen siehe Abschnitt 4.3.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten sollte aufgrund eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie geringerer Folat-Reserven, die mit steigendem Alter auftreten, eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

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

Da die Halbwertzeit bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum bis um das Vierfache verlängert sein kann, kann eine Dosisreduktion oder, in einigen Fällen, ein Abbruch der Behandlung mit Methotrexat erforderlich sein (siehe Abschnitte 5.2 und 4.4).

Dauer und Art der Anwendung

Die Fertigspritze ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Bitte darauf achten, dass der gesamte Inhalt der Spritze vollständig injiziert wird.

Methotrexat Injektionslösung wird subkutan injiziert.

Über die Gesamtdauer der Behandlung entscheidet der Arzt.

Hinweise für die subkutane Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Anmerkung:

Bei einem Wechsel von oraler Anwendung zu parenteraler Anwendung kann eine Dosisreduktion erforderlich werden, die durch die schwankende Bioverfügbarkeit von Methotrexat nach oraler Anwendung bedingt ist.

Eine Folsäuresupplementierung kann gemäß aktuellen Behandlungsleitlinien erwogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Methotrexat darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- stark eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2),
- Alkoholabusus,
- stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4),
- vorbestehende Blutbildveränderungen wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie,
- schwere, akute oder chronische Infektionen wie Tuberkulose, HIV oder andere Immundefizienzsyndrome,
- Ulzera der Mundhöhle und bekannte Ulzera des Magen-Darm-Traktes,
- 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 die Therapie **einmal wöchentlich** angewendet werden muss, nicht jeden Tag.

Patienten, die eine Therapie erhalten, sollten angemessen überwacht werden, damit Anzeichen möglicher toxischer Effekte oder Nebenwirkungen ohne Verzögerung erkannt und beurteilt werden können. Daher sollte Methotrexat nur von oder unter der Aufsicht von Ärzten angewendet werden, deren Erfahrungen und Kenntnisse die Anwendung einer Therapie mit Antimetaboliten einschließt. Aufgrund des Risikos schwerer oder sogar tödlicher toxischer Reaktionen, sollte der Patient umfassend durch den Arzt über die Risiken und die empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen informiert werden.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Vorsichtsmaßnahmen

Vor Therapiebeginn oder nach Wiederaufnahme der Therapie nach einer Therapiepause:

Großes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten, Leberenzymen, Bilirubin, Serumalbumin, Thoraxröntgen und Nierenfunktionstests. Falls klinisch indiziert Ausschluss von Tuberkulose und Hepatitis.

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.

1. Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.

2. Großes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten. Hämatopoetische Suppression ausgelöst durch Methotrexat kann abrupt und bei augenscheinlich sicheren Dosen auftreten. Bei jeglichem deutlichen Abfall der Leukozyten oder der Thrombozyten ist die Therapie sofort abzubrechen und eine entsprechende supportive Therapie einzuleiten. Patienten sollen dazu aufgefordert werden, alle Anzeichen und Symptome mitzuteilen, die auf eine Infektion hindeuten. Bei Patienten, die gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel einnehmen (z. B. Leflunomid), sollten Blutbild und Thrombozyten engmaschig überwacht werden.

3. Leberfunktionstests:

Wenn Leberfunktionstests, andere nicht-invasive Untersuchungen im Zusammenhang mit Leberfibrose oder Leberbiopsien anhaltende oder erhebliche Auffälligkeiten zeigen, sollte die Behandlung nicht eingeleitet bzw. sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Bei Patienten wurde mit einer Häufigkeit von 13–20 % ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen auf das 2- bis 3-Fache der oberen Normwertgrenze beobachtet. Ein anhaltender Anstieg der Leberenzyme und/oder Abfall des Serumalbumins kann auf eine schwere Lebertoxizität hinweisen. Bei anhaltend erhöhten Leberenzymen ist eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch zu erwägen.

Histologischen Veränderungen, einer Fibrose und seltener auch einer Leberzirrhose gehen nicht immer auffällige Leberwerte voraus. Bei manchen Zirrhosepatienten sind die Transaminasen normal. Deshalb sind zur Überwachung des Leberzustands neben Leberfunktionstests auch nicht-invasive Diagnosemethoden in Betracht

zu ziehen. Unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen und der Behandlungsanamnese sowie Biopsie-assoziierten Risiken sollte auf Fallbasis auch eine Leberbiopsie in Erwägung gezogen werden. Zu den Risikofaktoren für eine Lebertoxizität gehören exzessiver vorheriger Alkoholkonsum, dauerhaft erhöhte Leberenzyme, Lebererkrankungen in der Anamnese, familiäres Auftreten von erblichen Leberstörungen, Diabetes mellitus, Adipositas und frühere Exposition gegenüber hepatotoxischen Medikamenten oder Chemikalien sowie eine längere Behandlung mit Methotrexat.

Sofern keine eindeutige Notwendigkeit besteht, sollten während einer Behandlung mit Methotrexat keine zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimittel gegeben werden. Alkoholkonsum ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Bei Patienten, die begleitend andere hepatotoxische Arzneimittel anwenden, sollten die Leberenzyme enger überwacht werden.

Bei Patienten mit Insulin-abhängigem Diabetes mellitus ist erhöhte Vorsicht geboten, da sich unter einer Methotrexat-Therapie in einzelnen Fällen ohne Erhöhung der Transaminasen eine Leberzirrhose entwickelte.

4. Die Nierenfunktion sollte mit Nierenfunktionsprüfungen und Urinanalyse kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Da Methotrexat überwiegend renal ausgeschieden wird, können im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöhte Serumkonzentrationen erwartet werden, die schwere Nebenwirkungen auslösen können.

Bei möglicherweise eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. bei älteren Patienten) sollte die Überwachung engmaschiger erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel angewendet werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika) oder potenziell zu Blutbildungsstörungen führen können. Dehydratation kann ebenfalls die Toxizität von Methotrexat steigern.

5. Untersuchung des respiratorischen Systems: Aufmerksam auf Symptome einer beeinträchtigten Lungenfunktion achten und, falls erforderlich, Lungenfunktionstest. Eine Affektion der Lunge erfordert eine schnelle Diagnose und das Absetzen von Methotrexat. Pulmonale Symptome (vor allem trockener Reizhusten) oder unspezifische Lungenentzündung, die während der Methotrexat-Therapie auftreten, können auf eine potenziell gefährliche Schädigung hinweisen und machen eine Unterbrechung der Therapie sowie eine sorgfältige Untersuchung erforderlich. Akute oder chronische interstitielle Pneumonie, die oft mit Bluteosinophilie einhergeht, kann auftreten und es wurden Todesfälle berichtet. Auch wenn das klinische Bild variiert, zeigt der typische Patient mit Methotrexat-induzierter Lungenerkrankung Fieber, Husten, Dyspnoe, Hypoxämie und ein Infiltrat auf dem Röntgenbild des Brustkorbs. Infektionen müssen ausgeschlossen werden. Durch Methotrexat hervorgerufene pulmonale Erkrankungen waren nicht in allen Fällen vollständig reversibel. Diese Läsion kann bei allen Dosierungen auftreten.

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.

6. Methotrexat kann aufgrund seiner Wirkung auf das Immunsystem das Ansprechen auf Impfungen beeinträchtigen und das Ergebnis immunologischer Tests beeinflussen. Besondere Vorsicht ist bei Bestehen inaktiver chronischer Infektionen (z. B. Herpes Zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C) geboten, da diese eventuell reaktiviert werden können. Impfungen mit Lebendimpfstoffen dürfen während der Behandlung mit Methotrexat nicht durchgeführt werden.

Maligne Lymphome können bei Patienten auftreten, die niedrig dosiertes Methotrexat erhalten, so dass Methotrexat abgesetzt werden muss. Sollten sich die Lymphome nicht spontan zurückbilden, ist die Einleitung einer zytotoxischen Therapie erforderlich.

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Anwendung von Folatantagonisten wie Trimethoprim/Sulfametoxazol in seltenen Fällen eine akute megaloblastische Panzytopenie verursachen kann.

Photosensitivität

Bei einigen Personen, die Methotrexat anwenden, 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.

Durch Bestrahlung verursachte Dermatitis oder Sonnenbrand können während der Behandlung mit Methotrexat wieder auftreten (Recall-Reaktionen). Psoriasis-Läsionen können sich während der Bestrahlung mit UV Licht und gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat verschlimmern.

Die Elimination von Methotrexat ist bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Aszites, Pleuraerguss) eingeschränkt. Diese Patienten müssen besonders sorgfältig auf Toxizitäten überwacht werden. Außerdem ist eine Dosisreduktion oder, in einigen Fällen, ein Abbruch der Behandlung mit Methotrexat erforderlich. Pleuraergüsse und Aszites müssen vor dem Beginn der Methotrexat-Behandlung drainiert werden. (siehe Abschnitt 5.2).

Diarrhö und Stomatitis ulcerosa können toxische Wirkungen sein und erfordern eine Unterbrechung der Therapie. Andernfalls können hämorrhagische Enteritis oder Tod durch Darmperforation die Folge sein.

Vitaminpräparate oder andere Präparate, die Folsäure, Folinsäure oder deren Derivate enthalten, können die Wirkung von Methotrexat vermindern.

Bei der Behandlung von Psoriasis sollte Methotrexat auf schwere therapieresistente behindernde Psoriasis beschränkt bleiben, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen anspricht, jedoch nur, wenn die Diagnose mittels einer Biopsie und/oder durch einen Dermatologen gestellt wurde.

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

Fertilität und Fortpflanzung

Fertilität

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

Teratogenität – Risiko für die Fortpflanzung

Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Abort und fetalen Fehlbildungen. Daher sollte das potenzielle Risiko von Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Fehlgeburten und angeborene Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6). Vor der Anwendung von Methofill muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Werden Frauen im gebärfähigen Alter behandelt, so ist während der Behandlung und für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden.

Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6.

Natrium

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

Kinder und Jugendliche

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol, hepatotoxische Arzneimittel, hämatotoxische Arzneimittel

Die Wahrscheinlichkeit, dass Methotrexat hepatotoxische Effekte auslöst, wird durch regelmäßige Alkoholeinnahme und die gleichzeitige Einnahme weiterer hepatotoxischer Arzneimittel erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die gleichzeitig weitere hepatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid) einnehmen, sollten besonders aufmerksam überwacht werden. Dies sollte auch berücksichtigt werden, wenn gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid, Azathioprin, Retinoide, Sulfasalazin) eingenommen werden. Die Inzidenz von Panzytopenie und Hepatotoxizität kann erhöht sein, wenn Leflunomid mit Methotrexat kombiniert wird. Die Anwendung zusätzlicher hämatotoxischer Arzneimittel erhöht die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender hämatotoxischer Nebenwirkungen von Methotrexat. 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.

Distickstoffmonoxid

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.

Die kombinierte Behandlung mit Methotrexat und Retinoiden wie Acitretin oder Etretinat erhöht das Hepatotoxizitätsrisiko.

Orale Antibiotika

Orale Antibiotika wie Tetrazykline, Chloramphenicol und nicht resorbierbare Breitbandantibiotika können den enterohepatischen Kreislauf durch Hemmung der Darmflora oder Hemmung der bakteriellen Metabolisierung beeinflussen.

Antibiotika

Antibiotika wie Penicilline, Glykopeptide, Sulfonamide, Ciprofloxacin und Cefalotin können in einzelnen Fällen die renale Clearance von Methotrexat reduzieren, so dass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten könnten.

Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung

Methotrexat ist plasmaproteingebunden und kann durch andere proteingebundene Arzneimittel wie Salicylate, Hypoglykämika, Diuretika, Sulfonamide, Diphenylhydantoine, Tetrazykline, Chloramphenicol und p-Aminobenzoesäure sowie saure antiinflammatorische Substanzen verdrängt werden, was bei gleichzeitiger Anwendung zu erhöhter Toxizität führen kann.

Probenecid, schwache organische Säuren, Pyrazole und nichtsteroidale Antiphlogistika

Probenecid, schwache organische Säuren wie Schleifendiuretika und Pyrazole (Phenylbutazon) können die Ausscheidung von Methotrexat herabsetzen, und es kann angenommen werden, dass höhere Serumkonzentrationen entstehen, die zu einer höheren hämatologischen Toxizität führen. Das Risiko erhöhter Toxizität besteht auch, wenn niedrig dosiertes Methotrexat mit nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Salicylaten kombiniert wird.

Arzneimittel mit Nebenwirkungen auf das Knochenmark

Bei Behandlung mit Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark haben können (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin) ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Blutbildung zu beachten.

Arzneimittel, die Folatmangel verursachen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Folatmangel verursachen (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol), kann zu erhöhter Methotrexat-Toxizität führen. Besondere Vorsicht ist daher bei einem bereits bestehenden Folsäuremangel geboten.

Produkte, die Folsäure oder Folinsäure enthalten

Vitaminpräparate oder andere Präparate, die Folsäure, Folinsäure oder deren Derivate enthalten, können die Wirkung von Methotrexat vermindern.

Andere Antirheumatika

Ein Anstieg der Toxizität von Methotrexat ist im Allgemeinen nicht zu erwarten, wenn Methotrexat gleichzeitig mit anderen Antirheumatika (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin) angewendet wird.

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.

Sulfasalazin

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

Mercaptopurin

Methotrexat erhöht die Mercaptopurin-Plasmaspiegel. Die Kombination von Methotrexat und Mercaptopurin kann daher eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Protonenpumpenhemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol oder Pantoprazol kann zu Wechselwirkungen führen: Gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Omeprazol führte zu einer Verzögerung der renalen Elimination von Methotrexat. In Kombination mit Pantoprazol wurde über einen Fall von Hemmung der renalen Elimination des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat mit Myalgie und Schüttelfrost berichtet.

Theophyllin

Methotrexat kann die Theophyllin-Clearance herabsetzen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat sollten die Theophyllinspiegel überwacht werden.

Koffein- oder theophyllinhaltige Getränke

Übermäßige Einnahme koffein- oder theophyllinhaltiger Getränke (Kaffee, koffeinhaltige Softdrinks, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden. Während der Behandlung und während eines Zeitraums von mindestens 6 Monaten nach Absetzen der Behandlung mit Methotrexat ist eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Vor

dem Beginn der Therapie sind Frauen im gebärfähigen Alter über das Risiko von Fehlbildungen im Zusammenhang mit Methotrexat zu informieren und das Bestehen einer Schwangerschaft ist mit Sicherheit auszuschließen, indem angemessene Maßnahmen, z. B. ein Schwangerschaftstest, durchgeführt werden. Während der Behandlung sollten Schwangerschaftstests in Übereinstimmung mit dem klinischen Bedarf wiederholt werden (z. B. nach Verhütungsunterbrechungen). Patientinnen im gebärfähigen Alter sind im Hinblick auf die Verhütung und Planung von Schwangerschaften zu beraten.

Empfängnisverhütung bei Männern

Es ist nicht bekannt, ob Methotrexat sich im Samen anreichert. In tierexperimentellen Studien hat sich Methotrexat als genotoxisch erwiesen, sodass das Risiko genotoxischer Auswirkungen auf das 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.

Sexuell aktiven männlichen Patienten oder ihren Partnerinnen wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, während der Behandlung des männlichen Patienten sowie für mindestens 3 Monate nach dem Absetzen von Methotrexat eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männer sollten während der Therapie und während eines Zeitraums von 3 Monaten nach Absetzen von Methotrexat keinen Samen spenden.

Schwangerschaft

Methotrexat ist bei nicht onkologischen Indikationen während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte es während der Behandlung mit Methotrexat und im Zeitraum von bis zu sechs Monaten nach Absetzen von Methotrexat zu einer Schwangerschaft kommen, sollte eine medizinische Beratung über das Risiko schädlicher, im Zusammenhang mit der Behandlung stehender Wirkungen auf das Kind erfolgen, und es sind Ultraschalluntersuchungen durchzuführen, um die normale Entwicklung des Fetus zu bestätigen.

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

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

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

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

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

Stillzeit

Methotrexat wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund des Risikos von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern ist Methofill (Methotrexat) während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Daher muss vor und während der Anwendung das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

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

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

Während der Behandlung können Symptome des zentralen Nervensystems wie Müdigkeit und Schwindel auftreten. Methotrexat hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Methotrexat gehören Knochenmarksuppression, Lungentoxizität, Hepatotoxizität, Nierentoxizität, Neurotoxizität, thromboembolische Ereignisse, anaphylaktischer Schock und Stevens-Johnson-Syndrom.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind eine Beeinträchtigung des hämatopoetischen Systems und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Pharyngitis.

Selten: Infektion (einschließlich Reaktivierung einer chronischen Infektion), Sepsis, Konjunktivitis.

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

Sehr selten: Es wurde über einzelne Fälle von Lymphomen berichtet, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Behandlung mit Methotrexat zurückgebildet haben. Eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Lymphomen bei einer Methotrexat-Behandlung konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie.

Gelegentlich: Panzytopenie.

Sehr selten: Agranulozytose, schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, lymphoproliferative Erkrankungen (siehe „Beschreibung“ weiter unten).

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: Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesie/Hypoästhesie, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Krampfanfälle, Meningismus, akute aseptische Meningitis, Lähmungen.

Nicht bekannt: Enzephalopathie, Leukoenzephalopathie.

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 verbunden mit Eosinophilie. Symptome, die auf potenziell schwere Lungenschädigungen (interstitielle Pneumonitis) hinweisen, sind: trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit und Fieber.

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

Nicht bekannt: Epistaxis, Pulmonale alveoläre Blutung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Stomatitis, Dyspepsie, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen.

Häufig: Ulzerationen der Mundschleimhaut, Diarrhö.

Gelegentlich: Magen-Darm-Geschwüre und Blutungen, Enteritis, Erbrechen, Pankreatitis.

Selten: Gingivitis.

Sehr selten: Hämatemesis, Hämatorrhö, toxisches Megakolon.

Leber- und Gallenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr häufig: Abnorme Leberfunktionstests (erhöhte Werte von ALAT, ASAT, alkalischer Phosphatase und Bilirubin).

Gelegentlich: Leberzirrhose, Leberfibrose und Leberverfettung, Verminderung von Serumalbumin.

Selten: Akute Hepatitis.

Sehr selten: Leberversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Exantheme, Erytheme, Pruritus.

Gelegentlich: Haarausfall, Zunahme von Rheumaknoten, Hautgeschwür, Herpes Zoster, Vaskulitis, herpetiforme Hauteruptionen, Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktionen.

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 (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen der Harnblase, Nierenfunktionsstörungen, Blasenentleerungsstörungen.

Selten: Niereninsuffizienz, Oligurie, Anurie, Elektrolytstörungen.

Nicht bekannt: Proteinurie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen der Vagina.

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Fieber, Wundheilungsstörungen.

Sehr selten: Lokale Schädigung (Bildung von sterilem Abszess, Lipodystrophie) an der Injektionsstelle nach intramuskulärer oder subkutaner Anwendung.

Nicht bekannt: Asthenie, Nekrose an der Injektionsstelle, Ödem

Das Auftreten und der Schweregrad von Nebenwirkungen hängen von der Höhe der Dosierung und der Häufigkeit der Anwendung ab. Da es jedoch auch bei niedrigerer Dosierung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich.

Die subkutane Anwendung von Methotrexat ist lokal gut verträglich. Es wurden nur leichte örtliche Hautreaktionen (brennendes Gefühl, Erythem, Schwellungen, Verfärbungen, Pruritus, starker Juckreiz, Schmerzen) beobachtet, die im Laufe der Behandlung abnahmen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Toxische Nebenwirkungen von Methotrexat betreffen hauptsächlich das hämatopoetische System.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Das spezifische Antidot zur Neutralisation toxischer Nebenwirkungen von Methotrexat ist Calciumfolinat.

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung sollte eine der schädlichen Methotrexatdosis identische oder eine höhere Dosis Calciumfolinat intravenös oder intramuskulär innerhalb von einer Stunde angewendet werden und es sollte weiter dosiert werden, bis die Methotrexat-Serumspiegel unter 10^{-7} mol/l liegen.

Im Falle einer massiven Überdosierung kann Hydrierung sowie Alkalisierung des Urins erforderlich sein, um die Präzipitation von Methotrexat und/oder seiner Metabolite in den renalen Tubuli zu verhindern. Weder für Hämodialyse noch für Peritonealdialyse konnte der Nachweis erbracht werden, dass sie die Methotrexat-Elimination verbessert. Eine effektive Methotrexat-Clearance ist für akute, intermittierende Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysiergerät berichtet worden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX03

Antirheumatisches Arzneimittel zur Behandlung von chronischen, entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis. Immunmodulierende und entzündungshemmende Substanz zur Behandlung von Morbus Crohn.

Wirkmechanismus

Methotrexat ist ein Folsäure-Analogon, der zur Gruppe der zytotoxischen Substanzen der sogenannten Antimetabolite gehört. Er wirkt über die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert somit die DNS-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung der Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, chronischen Polyarthritis und des Morbus Crohn auf einer anti-inflammatorischen oder immunsuppressiven Wirkung beruht und in welchem Ausmaß ein Methotrexat-induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration am Entzündungsort zu diesen Effekten beiträgt.

Internationale klinische Richtlinien beinhalten die Anwendung von Methotrexat als Therapie zweiter Wahl bei Morbus Crohn-Patienten, die eine Therapie erster Wahl mit immunmodulierenden Substanzen wie Azathioprin (AZA) oder 6-Mercaptopurin (6-MP) nicht vertragen oder darauf nicht angesprochen haben.

Die Nebenwirkungen, die in den Morbus Crohn-Studien mit Methotrexat bei kumulativen Dosen beobachtet wurden, zeigen im Vergleich zum bereits bekannten Profil kein verändertes Sicherheitsprofil für Methotrexat. Daher muss Methotrexat bei der Behandlung von Morbus Crohn genauso vorsichtig angewendet werden wie bei anderen rheumatischen und nichtrheumatischen Indikationen von Methotrexat (siehe Abschnitte 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 Körperoberfläche) beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit von Methotrexat ca. 70 %, jedoch sind erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungen (25 % bis 100 %) möglich. Maximale Serumkonzentrationen werden innerhalb von 1–2 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit bei subkutaner, intravenöser und intramuskulärer Injektion ist vergleichbar und beträgt fast 100 %.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt etwa 50 %. Nach der Verteilung in die Körpergewebe sind hohe Konzentrationen in Form von Polyglutamaten vor allem in Leber, Niere und Milz nachweisbar, die wochen- bis monatelang retiniert werden können. Bei niedriger Dosierung tritt Methotrexat in minimalen Mengen in den Liquor cerebrospinalis über.

Biotransformation

Etwa 10 % der angewendeten Methotrexat-Dosis werden hepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend unverändert renal durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus.

Etwa 5 – 20 % Methotrexat und 1 – 5 % 7-Hydroxymethotrexat werden biliär eliminiert. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf.

Die terminale Halbwertzeit beträgt im Mittel 6 – 7 Stunden und weist eine erhebliche Schwankungsbreite auf (3 – 17 Stunden). Bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertzeit bis um das Vierfache verlängert sein.

Die Elimination verläuft bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung deutlich verzögert. Eine verminderte Ausscheidung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist derzeit nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Methotrexat die Fertilität beeinträchtigt und embryo- und fetotoxisch sowie teratogen ist. Methotrexat wirkt *in vivo* und *in vitro* mutagen. Da konventionelle Karzinogenitätsstudien nicht durchgeführt wurden und die Datenlage aus chronischen Toxizitätsstudien an Nagetieren uneinheitlich ist, gilt Methotrexat in Bezug auf seine Karzinogenität für den Menschen als **nicht klassifizierbar**.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid-Lösung (10%) (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

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses:

Fertigspritzen aus farblosem Glas (Typ I) mit 1 ml Fassungsvermögen und einer Injektionsnadel mit Schutzkappe. Weitere Fertigspritzen mit Nadelschutz. Der Spritzenkolben besteht aus einer Kolbenstange mit einem Spritzenstempel aus Chlorobutyl-Kautschuk.

Packungsgrößen:

- Fertigspritzen mit 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml und 0,40 ml:
  Packungen mit 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 24 Fertigspritze(n) mit befestigter Injektionsnadel und starrem Nadelschutz. Weitere Fertigspritzen mit Nadelschutz.
- Fertigspritzen mit 0,25 ml, 0,35 ml, 0,45 ml, 0,55 ml und 0,60 ml:
  Packungen mit 1, 4, 5, 6, 8 und 12 Fertigspritze(n) mit befestigter Injektionsnadel und starrem Nadelschutz. Weitere Fertigspritzen mit Nadelschutz.
- Fertigspritzen mit 0,50 ml:
  Packungen mit 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 Fertigspritze(n) mit befestigter Injektionsnadel und starrem Nadelschutz. Weitere Fertigspritzen mit Nadelschutz.

Die Fertigspritzen aller Packungsgrößen sind ohne Skalierung, mit Blisterpackung und Alkoholtupfern erhältlich. Die Blisterpackungen sind für Einzelspritzen mit befestigtem Nadelschutz.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung und Entsorgung müssen den nationalen Bestimmungen für zytotoxische Stoffe entsprechen. Schwangeres medizinisches Fachpersonal darf Methotrexat nicht handhaben und/oder es anwenden.

Methotrexat darf nicht mit der Hautoberfläche oder den Schleimhäuten in Berührung kommen. Im Falle einer Verunreinigung müssen die betroffenen Bereiche sofort mit reichlich Wasser abgespült werden.

Nur zur einmaligen Anwendung. Bitte darauf achten, dass der gesamte Inhalt der Spritze vollständig injiziert wird.

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

Hinweise zur subkutanen Anwendung

Für die Injektion eignen sich die folgenden Stellen am besten:

- oberer Bereich des Oberschenkels,
- Bauch mit Ausnahme des Nabelbereichs.

1. Den Bereich der gewählten Injektionsstelle desinfizieren (z. B. mit einem Alkoholtupfer).
2. Die Schutzkappe gerade von der Spritze abziehen.
3. Die Haut an der Injektionsstelle vorsichtig zu einer Hautfalte zusammendrücken.
4. Die Haut zusammengedrückt halten, bis die Spritze nach erfolgter Injektion aus der Haut entfernt worden ist.
5. Die Nadel in einem 90-Grad-Winkel vollständig in die Haut einstechen.
6. Den Kolben langsam und gleichmäßig niederdrücken, bis die ganze Dosis verabreicht ist und sich der Kolben nicht weiter herunterdrücken lässt. Den Kolben niedergedrückt halten und die Nadel Spritze im gleichen 90-Grad-Winkel aus der Haut herausziehen. Beim Loslassen des Kolbens schiebt sich der Nadelschutz über die Nadel. Zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen schiebt sich der Nadelschutz nach der Injektion über die Nadel. Dies hat keinen Einfluss auf den normalen Gebrauch der Spritze.

Bitte darauf achten, dass der Inhalt der Spritze vollständig angewendet wird. Die Fertigspritze ist nicht zur Abgabe von Teildosen gedacht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

92387.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Januar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

12/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig