ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methotrexat "Lederle" 2,5 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 66,17 mg pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Methotrexat „Lederle“ 2,5 mg – Tabletten sind runde, konvexe, gelbe Tabletten, mit Gravierung “2.5“ auf einer Seite und Bruchrille auf der anderen Seite, mit Gravierung „M“ über der Bruchrille und „1“ unter der Bruchrille.
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Aktive rheumatoide Arthritis bei erwachsenen Patienten
- Polyarthritische Formen von schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) inadäquat war.
- Schwere, therapierefraktäre, invalidisierende Psoriasis, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Phototherapie, PUVA-Therapie und Retinoide anspricht, sowie bei schwerer Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat "Lederle" 2,5 mg – Tabletten (Methotrexat)
Bei der Behandlung von rheumatischen Erkrankungen oder Erkrankungen der Haut darf Methotrexat "Lederle" 2,5 mg - Tabletten (Methotrexat) **nur einmal wöchentlich eingenommen werden**. Eine fehlerhafte Dosierung von Methotrexat "Lederle" 2,5 mg - Tabletten (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und sogar zum Tod führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam durch.

Methotrexat soll nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Methotrexat haben und denen die Risiken einer Behandlung mit Methotrexat vollumfänglich bekannt sind. Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass Patienten oder deren Pflegekräfte in der Lage sind, das einmal wöchentliche Behandlungsschema zu befolgen.

Methotrexat darf nur **einmal wöchentlich** verabreicht werden.

Der Verordner hat den Wochentag der Einnahme auf dem Rezept festzulegen.
Dosierung und Therapiedauer erfolgen individuell in Abhängigkeit vom Krankheitsbild des Patienten und von der Verträglichkeit von Methotrexat.

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis:
Die empfohlene Dosierung beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich oral. Je nach individueller Krankheitsaktivität und der Verträglichkeit durch den Patienten kann die Dosierung schrittweise um 2,5 mg pro Woche erhöht werden. Eine wöchentliche Dosierung von 20 mg sollte nicht überschritten werden. Dosierungen über 20 mg/Woche können mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit Knochenmarkdepression verbunden sein. Bei Wirkungslosigkeit der oralen Medikation ist eine Umstellung auf eine parenterale Darreichungsform angezeigt. Dies kann durch Methotrexat als intramuskuläre oder subkutane Applikation erfolgen und wird für Patienten empfohlen, die eine ungenügende Resorption der oralen Methotrexat-Form aufweisen oder unter schlechter Verträglichkeit der oralen Anwendung leiden. Eine zusätzlich begleitende Folsäuresubstitution mit 5 mg zweimal wöchentlich (außer am Tag der Einnahme) ist angezeigt. Ein Ansprechen auf die Therapie kann nach ca. 4-8 Wochen erwartet werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosierung schrittweise auf die geringste mögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden. Nach Absetzen der Behandlung kann es zu einem Wiederauftreten der Symptome kommen. Die Therapie der chronischen Polyarthritis mit Methotrexat stellt eine längerfristige Behandlung dar.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA):
Die empfohlene Initialdosis beträgt 10 mg/m² Körperoberfläche (KOF)/Woche. Bei therapierefraktären Fällen kann die wöchentliche Dosierung auf bis zu 20 mg/m² Körperoberfläche/Woche erhöht werden. Sollte die Dosierung erhöht werden, ist jedoch eine erhöhte Frequenz von Kontrolluntersuchungen angebracht.
Die berichteten Methotrexat-Dosen in veröffentlichten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit JIA lagen zwischen 4 – 17 mg/ m² Körperoberfläche (KOF)/ Woche oder 0,1 bis 1,1 mg/kg/Woche. Die Behandlungsdauer lag zwischen 1 Monat und 7,3 Jahren. Methotrexat wurde in der Mehrheit der Studien oral verabreicht, in manchen Fällen jedoch intramuskulär.
Patienten mit JIA sollten stets an ein rheumatologisches Zentrum verwiesen werden, das auf die Behandlung von Kindern/Jugendlichen spezialisiert ist.

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

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit schweren Formen von Psoriasis und Psoriasis-Arthritis:
Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat, die einmal wöchentlich oral verabreicht wird. Die Dosis sollte bei Bedarf erhöht werden, sollte aber eine maximale wöchentliche Dosis von 30 mg Methotrexat nicht übersteigen. Ein Ansprechen auf die Therapie kann im Allgemeinen nach ca. 2-6 Wochen erwartet werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosierung schrittweise auf die geringste mögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:
Methotrexat wird in erheblichem Maße über die Nieren ausgeschieden und sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Der Verordner muss gegebenenfalls die Dosis anpassen, um eine Akkumulation des Arzneimittels zu

verhindern. Folgende Dosierungen werden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen. Weitere Dosisanpassungen können aufgrund der großen intersubjektiven pharmakokinetischen Variabilität erforderlich sein.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	% der verabreichten Dosis
≥ 60	100
30-59	50
<30	Methotrexat darf nicht verabreicht werden

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

Ältere Patienten:
Aufgrund der eingeschränkten Funktion von Leber und Nieren sowie wegen der bei höherem Alter auftretenden geringen Folsäurereserven sollte bei älteren Patienten eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Außerdem wird eine genaue Überwachung der Patienten auf mögliche Frühzeichen einer Toxizität empfohlen.

Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen (Pleuraerguss, Aszites):
Da sich die Halbwertszeit von Methotrexat bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen um das 4-fache verlängern kann, kann eine Reduktion der Dosis, in manchen Fällen auch das Absetzen von Methotrexat erforderlich sein (siehe Abschnitte 5.2 und 4.4).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (Wasser, keine Milchprodukte) einnehmen.
Methotrexat „Lederle“ 2,5 mg - Tabletten können bei einer Dosis ≤ 15 mg unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
Bei Dosen ≥ 15 mg sollten die Methotrexat „Lederle“ 2,5 mg - Tabletten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei höheren Dosen ist bei Einnahme mit Nahrung, insbesondere mit Milchprodukten, von einer Verzögerung der Aufnahme berichtet worden.

Die Gesamtdauer der Therapie wird vom Arzt festgelegt.

Die Methotrexat-Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis, der schweren Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis stellt eine Langzeitbehandlung dar.

Rheumatoide Arthritis:
Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kann ein Ansprechen auf die Therapie nach 4-8 Wochen erwartet werden. Nach dem Aussetzen der Behandlung können die Symptome wieder auftreten.

Schwere Formen von Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis:
Ein Ansprechen auf die Therapie kann im Allgemeinen nach ca. 2-6 Wochen erwartet werden. In Abhängigkeit von der klinischen Situation und den Änderungen der Laborwerte kann die Therapie fortgesetzt oder abgesetzt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Erkrankungen der Leber durch chronischen Alkoholabusus oder andere chronische Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.2)
- Alkoholmissbrauch
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance geringer als 30 ml/min, siehe Abschnitt 4.2)
- Vorbestehende Blutdyskrasien wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie
- Immundefekt
- 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

Die Therapie der Psoriasis sowie der rheumatoiden Arthritis mit Methotrexat setzt spezielle Kenntnisse auf diesem Therapiegebiet und der damit verbundenen Risiken und Vorsichtsmaßnahmen voraus.

Patienten müssen darin unterwiesen werden, dass es wichtig ist, dieses Arzneimittel **nur einmal wöchentlich** einzunehmen und dass die falsche tägliche Anwendung zu tödlicher Toxizität geführt hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9). Der Verordner hat den Wochentag der Einnahme auf dem Rezept festzulegen. Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass Patienten oder deren Pflegekräfte in der Lage sind, das einmal wöchentliche Behandlungsschema zu befolgen.

Patienten müssen während der Behandlung angemessen überwacht werden, damit Anzeichen für mögliche toxische Effekte oder Nebenwirkungen mit geringst möglicher Verzögerung erkannt und beurteilt werden können. Dementsprechend sollte Methotrexat nur von Ärzten, deren Wissen und Erfahrung die Therapie mit Antimetaboliten einschließt, oder unter deren Aufsicht verabreicht werden. Aufgrund der Möglichkeit von schweren oder sogar fatalen toxischen Reaktionen müssen die Patienten durch den behandelnden Arzt umfassend über die bestehenden Risiken (einschließlich früher Anzeichen und Symptome einer Toxizität) und die empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen aufgeklärt werden. Die Patienten müssen informiert werden, dass sofort nach Auftreten von Symptomen einer Überdosierung der Arzt verständigt werden muss und die Notwendigkeit zur Überwachung der Symptome der Überdosierung besteht (einschließlich regelmäßiger Labortests).
Dosierungen über 20 mg/Woche können mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit Knochenmarkdepression verbunden sein.

<u>Hepatotoxizität</u>
Auf das Auftreten von Lebertoxizität sollte besonders geachtet werden. Methotrexat kann akute Hepatitis und chronische, möglicherweise tödliche Lebertoxizität (Fibrosen und Zirrhosen) hervorrufen. Chronische Toxizität kann tödlich verlaufen und tritt im Allgemeinen erst nach längerer Anwendung (2 Jahre oder mehr) und nach Kumulation einer Dosis von mindestens 1,5 g auf.

<u>Fertilität und Fortpflanzung</u>

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

<u>Teratogenität – Risiko für die Fortpflanzung</u>

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 und deren Partner besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6). Vor der Anwendung von Methotrexat "Lederle" 2,5 mg - Tabletten 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.

Männer, die mit Methotrexat behandelt werden, sollten während und bis mindestens 3 Monate nach der Beendigung der Therapie keine Kinder zeugen. Da die Behandlung mit Methotrexat zu schweren und möglicherweise irreversiblen Störungen in der Spermatogenese führen kann, sollten Männer vor Beginn der Therapie über die Möglichkeit einer Konservierung von Spermien informiert werden. Weitere Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6.

Empfohlene Untersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen
Patienten, die einer Methotrexat-Behandlung unterzogen werden, sollen engmaschig kontrolliert werden, um toxische Effekte sofort festzustellen.

Vor dem Therapiebeginn oder der Wiederaufnahme der Therapie nach einer Erholungsphase
Vollständiges Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten, Leberenzyme, Bilirubin, Serumalbumin, Röntgenaufnahme des Thorax und Nierenfunktionstests. Wenn klinisch angezeigt, müssen Tuberkulose und Hepatitis ausgeschlossen werden.

Während der Therapie (in den ersten zwei Wochen wöchentlich, dann alle zwei Wochen für einen Monat; danach abhängig von der Anzahl der Leukozyten und der Stabilität des Patienten mindestens einmal im Monat während der nächsten sechs Monate und danach mindestens alle drei Monate):

Eine erhöhte Frequenz von Kontrolluntersuchungen sollte bei Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden, sowie bei Erhöhung des Methotrexat-Spiegels im Blut (z. B. durch Dehydratation). Besonders ältere Patienten sollen auf frühe Anzeichen einer Toxizität in kurzen Intervallen überwacht werden.

Untersuchung des Mundes und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.

Vollständiges Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten: Methotrexat kann die Blutbildung unterdrücken und so Anämie, aplastische Anämie, Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie hervorrufen. Methotrexat sollte mit Vorsicht verabreicht werden, vor allem bei Patienten mit Malignomen und vorausgehenden hämatopoetischen Funktionsstörungen. Eine durch Methotrexat verursachte hämatopoetische Suppression kann abrupt und bei vermeintlich sicheren Dosierungen auftreten. Jeglicher schwerwiegende Abfall der Konzentration an Leukozyten oder Thrombozyten muss unverzüglich den Abbruch der Behandlung und eine angemessene unterstützende Therapie nach sich ziehen. Die Patienten müssen dazu aufgefordert werden, alle Anzeichen und Symptome, die auf eine Infektion hinweisen, ihrem Arzt mitzuteilen. Bei Patienten, die gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid) erhalten, sollte das Blutbild und die Thrombozytenzahl engmaschig überwacht werden. Während einer Langzeittherapie mit Methotrexat sind Knochenmarks-Biopsien durchzuführen.

Leberfunktionstests:
Die Behandlung sollte nicht eingeleitet bzw. abgesetzt werden, wenn bei Leberfunktionstests, anderen nicht invasiven Untersuchungen einer Leberfibrose oder einer Leberbiopsie persistierende oder signifikante Leberanomalien festgestellt werden.

Eine temporäre Erhöhung der Transaminasen auf das 2- oder 3-Fache der Obergrenze des Normalwerts wurde mit einer Häufigkeit von 13–20 % berichtet. Persistierend erhöhte Leberenzyme und/oder ein niedriges Serumalbumin können ein Hinweis auf eine schwere Lebertoxizität sein. Bei persistierend erhöhten Leberenzymen sollte eine Dosissenkung oder das Absetzen der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Histologische Veränderungen, eine Fibrose und in selteneren Fällen eine Leberzirrhose kündigen sich möglicherweise nicht durch anomale Leberfunktionstests an. Es gab Fälle, in denen eine Zirrhose trotz normaler Transaminasen vorlag. Daher sollte in Erwägung gezogen werden, nicht invasive diagnostische Methoden zusätzlich zu den Leberfunktionstests zur Überwachung des Leberzustands durchzuführen. Die Entscheidung für eine Leberbiopsie sollte auf individueller Basis und unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen und der Krankengeschichte des Patienten sowie der Risiken einer Biopsie getroffen werden. Zu den Risikofaktoren für eine Lebertoxizität gehören ein früherer exzessiver Alkoholkonsum, persistierend erhöhte Leberenzyme, anamnestische Lebererkrankungen, hereditäre Lebererkrankungen in der Familiengeschichte, Diabetes mellitus, Fettleibigkeit und früherer Kontakt mit hepatotoxischen Drogen oder chemischen Stoffen und eine längere Methotrexat-Behandlung.

Während der Behandlung mit Methotrexat sollten keine weiteren hepatotoxischen Arzneimittel verabreicht werden, sofern dies nicht eindeutig erforderlich ist. Alkoholkonsum sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Bei Patienten, die weitere hepatotoxische Arzneimittel einnehmen, ist eine engmaschigere Überwachung der Leberenzyme angezeigt.

Erhöhte Vorsicht ist bei Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus geboten, da es in Einzelfällen während der Methotrexat-Therapie zu einer Leberzirrhose ohne Erhöhung der Transaminasen kam.

Die Nierenfunktion sollte durch Nierenfunktionstests und Urinanalysen, einschließlich ausreichender Hydratation und Alkalisierung des Urins sowie Messung des Methotrexatspiegels im Serum, überwacht werden, da Methotrexat Nierenschäden verursachen kann, die zu akutem Nierenversagen führen können. Wenn der Kreatininwert im Serum erhöht ist, sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serumkreatininwerten über 2 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min darf keine Therapie mit Methrotrexat erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).
Da Methotrexat hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Methotrexat-Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit äußerster Vorsicht durchgeführt werden. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion sind eine verminderte Eliminierung von Methotrexat und dadurch erhöhte Konzentrationen zu erwarten, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können.
Wenn die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung besteht (z. B. in höherem Alter), sollte die Überwachung in kürzeren Intervallen erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn gleichzeitig Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinflussen, die Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)) oder die möglicherweise zu einer Beeinträchtigung der Hämatopoese führen können.
Wenn Risikofaktoren wie z. B. Nierenfunktionsstörungen, einschließlich leichter Nierenbeeinträchtigungen, vorliegen, ist die gemeinsame Verabreichung mit NSAR nicht empfohlen. Dehydratation kann ebenfalls die Toxizität von Methotrexat verstärken.
Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern und hochdosiertem Methotrexat sollte insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermieden werden.

Eine mittelhochdosierte und hochdosierte Methotrexat-Therapie sollte nicht begonnen werden bei Harn-pH-Werten unter 7,0. Die Alkalisierung des Harnes muss zumindest während der ersten 24 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Applikation durch wiederholte Kontrollen des pH-Wertes (größer oder gleich 6,8) überprüft werden.

Untersuchung der Atemwege: Befragung der Patienten zu möglichen Lungenfunktionsstörungen, bei Bedarf Lungenfunktionstest. Eine akute oder chronische interstitielle Pneumonie, oft in Verbindung mit Bluteosinophilie sowie Pleuraerguss, können auftreten und wurden bei niedrigen Dosen berichtet. Diese Erkrankungen sind nicht immer reversibel 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 überwacht werden müssen. Patienten müssen über das Risiko einer

Pneumonie aufgeklärt und aufgefordert werden, unverzüglich 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.

Bei Patienten mit lungenbezogenen Symptomen sollte Methotrexat abgesetzt werden und eine sorgfältige Untersuchung (einschließlich Röntgenaufnahme des Thorax) sollte durchgeführt werden, um eine Infektion und Tumore auszuschließen. Wenn der Verdacht auf eine durch Methotrexat verursachte Lungenerkrankung besteht, sollte eine Behandlung mit Kortikosteroiden begonnen werden und die Behandlung mit Methotrexat sollte nicht wieder aufgenommen werden.

Lungenbezogene Symptome erfordern eine schnelle Diagnose und das Absetzen der Methotrexat-Therapie.

Während einer Therapie mit Methotrexat kann es zum Auftreten einer opportunistischen Infektion, einschließlich Pneumocystis-carinii-Pneumonie, kommen, die auch tödlich verlaufen kann. Wenn bei einem Patienten Lungensymptome auftreten, sollte die Möglichkeit einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie in Betracht bezogen werden.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion geboten.

Besondere Vorsicht ist auch bei Vorliegen von chronischen Infektionen (z. B. Herpes Zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C) geboten, da es zu einer möglichen Aktivierung dieser Infektionen kommen kann. Methotrexat kann eine Reaktivierung von Hepatitis B- oder Verschlechterung von Hepatitis C-Infektionen verursachen, welche in manchen Fällen sogar zum Tode führten. Zu einem Wiederauftreten von Hepatitis B kam es in manchen Fällen nach Absetzen der Methotrexat-Therapie. Bei Patienten, die früher eine Hepatitis B- oder Hepatitis C-Erkrankung hatten, sollte eine klinische Untersuchung sowie eine Laboruntersuchung durchgeführt werden, um vorausgehende Lebererkrankungen festzustellen. Basierend auf diesen Untersuchungen kann die Behandlung mit Methotrexat nicht angebracht sein.

Methotrexat sollte bei Patienten mit floriden Infekten mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit offensichtlichen bzw. labordiagnostisch gesicherten Immunmangelsyndromen ist Methotrexat kontraindiziert. Ebenso ist Vorsicht bei der Einnahme von Methotrexat angebracht, wenn die Patienten Erregern von Windpocken oder Gürtelrose ausgesetzt sind.

Methotrexat kann, aufgrund seiner Wirkung auf das Immunsystem, den Erfolg von Impfungen beeinträchtigen und die Ergebnisse von immunologischen Tests beeinflussen. Eine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen darf nicht erfolgen.

Bei Patienten, denen eine geringe Dosierung Methotrexat verabreicht wird, können bösartige Lymphome auftreten. In diesem Fall muss die Therapie abgebrochen werden. Sollte keine spontane Regression der Lymphome auftreten, muss mit einer zytotoxischen Therapie begonnen werden.

Bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen, wie z. B. Pleuraergüsse oder Aszites, ist die Plasma-Halbwertszeit von Methotrexat verlängert und kann unerwartete Toxizität hervorrufen.
Pleuraergüsse und Aszites müssen vor dem Beginn der Behandlung mit Methotrexat punktiert und der Plasma-Methotrexat Spiegel beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Durch Bedingungen, die zu einer Dehydratation führen, wie z.B. Erbrechen, Diarrhoe oder Stomatitis, kann die Toxizität durch die erhöhten Wirkstoff-Spiegel ansteigen. In diesem Fall muss die Therapie

mit Methotrexat solange unterbrochen werden, bis die Symptome wieder verschwunden sind.

Es ist wichtig, mögliche erhöhte Wirkstoffspiegel innerhalb von 48 Stunden nach der Therapie zu bestimmen, da es sonst zu einer irreversiblen Methotrexat-Toxizität kommen kann.

Diarrhoe und ulzeröse Stomatitis können ein Zeichen für toxische Effekte sein und erfordern das Absetzen der Therapie, da ansonsten hämorrhagische Enteritis und Tod durch intestinale Perforation auftreten können. Wenn das Erbrechen von Blut, eine Schwarzfärbung des Stuhls oder Blut im Stuhl auftreten, ist die Therapie abzubrechen.

Methotrexat sollte nur mit äußerster Vorsicht bei Anwesenheit von Ulcus pepticum oder Colitis ulcerosa verabreicht werden.

Vitaminpräparate oder andere Produkte, die Folsäure, Folinsäure oder deren Derivate enthalten, können die Wirksamkeit von Methotrexat mindern.

Niedrige Folatspiegel können die Toxizität von Methotrexat erhöhen.

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

Photosensitivität: Bei einigen Personen, die Methotrexat einnehmen, wurde eine Photosensitivität beobachtet, die sich durch eine übertriebene Sonnenbrandreaktion manifestiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder UV-Strahlen sollte vermieden werden, sofern sie nicht medizinisch indiziert ist. Patienten sollten einen geeigneten Sonnenschutz verwenden, um sich vor intensivem Sonnenlicht zu schützen.
Durch Strahlung verursachte Dermatitis und Sonnenbrand können während der Methotrexat-Therapie wieder auftreten („Recall"-Reaktionen). Psoriatische Läsionen können sich während UV-Einstrahlung und gleichzeitiger Verabreichung von Methotrexat verschlimmern.

Bei Strahlentherapie während der Anwendung von Methotrexat kann das Risiko für das Auftreten einer Weichteil- oder Knochennekrose erhöht sein.

Da bei onkologischen Patienten, die mit Methotrexat behandelt wurden, Fälle von Enzephalopathie/Leukoenzephalopathie aufgetreten sind, kann dies auch für Patienten mit nicht-onkologischen Indikationen nicht ausgeschlossen werden. Auch bei oraler Gabe von Methotrexat wurde über das Auftreten von Leukenzephalopathien berichtet. Chronische Leukenzephalopathie trat auch bei Patienten auf, die eine wiederholte hochdosierte Methotrexat-Therapie mit Calciumfolinat-Rescue ohne vorausgegangene Schädelbestrahlung erhielten. Das Absetzen von Methotrexat führt nicht immer zu einer vollständigen Rückbildung aufgetretener Nebenwirkungen.
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.

Unter hoch dosierter Methotrexat-Therapie wurde auch ein vorübergehendes akutes neurologisches Syndrom beobachtet, welches sich u. a. in Verhaltensanomalien, fokalen sensomotorischen Symptomen (einschließlich vorübergehender Erblindung) und anomalen Reflexen manifestieren kann. Die genaue Ursache ist unbekannt.

Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen von Kopfschmerzen bis zur Paralyse, Koma und schlaganfallartige Episoden wurden beobachtet. Diese traten zumeist bei Kindern und Jugendlichen auf, welche Methotrexat in Kombination mit Cytarabin erhielten.

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

Über das Auftreten schwerer, gelegentlich tödlich verlaufender Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Erythema multiforme innerhalb von wenigen Tagen nach einmaliger oder kontinuierlicher Methotrexat-Einnahme über oralen, intramuskulären, intravenösen oder intrathekalen Weg wurde berichtet.

Bei Patienten mit schnellwachsenden Tumoren kann Methotrexat wie andere zytostatische Arzneimittel ein Tumorlysesyndrom induzieren. Geeignete unterstützende und pharmakologische Maßnahmen können diese Komplikation verhindern oder mildern.

Bei gleichzeitiger Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika und Methotrexat ist besondere Vorsicht geboten. In diesem Zusammenhang ist über schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Todesfällen, darunter unerwartet starke Knochenmarksuppression, aplastische Anämie und gastrointestinale Toxizität besonders nach Gabe von hohen Methotrexat-Dosen berichtet worden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Methotrexat „Lederle“ 2,5 mg – Tabletten nicht einnehmen.

Methotrexat „Lederle“ 2,5 mg – Tabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette. Patienten unter einer natriumarmen Diät können darüber informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Erhöhte Nierentoxizität kann bei einer Kombinationsbehandlung von hohen Methotrexat-Dosen mit potenziell nephrotoxischen Chemotherapeutika (z. B. Cisplatin) auftreten.

Tierversuche ergaben, dass die Verabreichung von NSAR, einschließlich Salicylsäure, eine Verringerung der tubulären Methotrexat-Sekretion zufolge hatte und dementsprechend dessen toxische Auswirkungen verstärkten. Bei gleichzeitiger Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika und Methotrexat ist besondere Vorsicht geboten. In diesem Zusammenhang ist über schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Todesfällen durch schwere hämatologische und gastrointestinale Toxizität, besonders nach Gabe von hohen Methotrexat-Dosen berichtet worden. In klinischen Studien, bei denen NSAR und Salicylsäure als Begleitmedikation an Patienten mit rheumatoider Arthritis verabreicht wurden, wurde jedoch keine Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet. Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit solchen Arzneimitteln kann während der Therapie mit niedrig dosiertem Methotrexat fortgesetzt werden, sofern eine engmaschige medizinische Überwachung gewährleistet ist.

Regelmäßiger Alkoholkonsum und Gabe von zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimitteln erhöhen die Wahrscheinlichkeit von hepatotoxischen Nebenwirkungen von Methotrexat.

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

sollte der Konsum von Alkohol vermieden werden.

Die Verabreichung von zusätzlichen hämatotoxischen Arzneimitteln erhöht die Wahrscheinlichkeit von schweren hämatotoxischen 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.

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Methotrexat, Antikonvulsiva (reduzierter Serumspiegel von Methotrexat) und 5-Fluoruracil (erhöhte Halbwertszeit von 5-Fluoruracil) müssen beachtet werden.

Salicylate, Phenylbutazon, Phenytoin, Barbiturate, Tranquillanzien, orale Kontrazeptiva, Tetracycline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide und p-Aminobenzoesäure verdrängen Methotrexat aus der Serum-Albumin-Bindung und erhöhen dadurch die Bioverfügbarkeit (indirekte Dosiserhöhung).

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

Antibiotika wie Penicilline, Glycopeptide, Sulfonamide, Ciprofloxacin und Cefalotin können in Einzelfällen die renale Clearance von Methotrexat verringern, so dass erhöhte Serumkonzentration von Methotrexat mit gleichzeitiger hämotologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten kann.

Orale Antibiotika wie Tetracycline, Chloramphenicol und nicht-absorbierbare Breitband-Antibiotika können die intestinale Absorption von Methotrexat verringern oder den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, indem sie die intestinale Flora hemmen oder den bakteriellen Metabolismus unterdrücken.

Bei (vorangegangener) Therapie mit Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin) haben können, muss die Möglichkeit hämatopoetischer Störungen in Betracht gezogen werden.

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Methotrexat und antirheumatischen Wirkstoffen (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin) sind erhöhte toxische Auswirkungen von Methotrexat in der Regel nicht zu erwarten.

Die Kombination von Methotrexat und Sulfasalazin kann die Wirkung von Methotrexat erhöhen, da Sulfasalazin zu einer Hemmung der Folsäure-Synthese führt. Dies kann zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen führen, was aber nur bei einzelnen Patienten innerhalb mehrerer Studien beobachtet werden konnte.

Die gleichzeitige Verabreichung von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol oder Pantoprazol kann zu Wechselwirkungen führen: die gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat und Omeprazol hat zu verzögerter Ausscheidung von Methotrexat über die Niere geführt. In einem Fall wurde bei der Kombination mit Pantoprazol die Ausscheidung des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat über die Niere gehemmt und Myalgie sowie Schüttelfrost traten auf. Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern und hochdosiertem Methotrexat sollte insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermieden werden.

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

Der exzessive Genuss von koffein- oder theophyllinhaltigen Getränken (Kaffee, koffeinhaltige Getränke, schwarzer Tee) sollte während der Therapie mit Methotrexat vermieden werden, da die Wirkung von Methotrexat wegen der möglichen Wechselwirkung zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an den Adenosin-Rezeptoren verringert werden kann.

Die Kombinationstherapie von Methotrexat und Leflunomid kann das Risiko einer Panzytopenie erhöhen. Methotrexat führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Mercaptopurinen. Die Dosis bei Kombination dieser beiden Wirkstoffe muss dementsprechend angepasst werden.

Besonders im Falle von orthopädischen Eingriffen, bei denen das Risiko einer Infektion hoch ist, muss eine Kombinationstherapie von Methotrexat mit immunmodulierenden Arzneimitteln mit Vorsicht angewandt werden.

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 Calciumfolinat gemildert werden kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Distickstoffmonoxid vermieden werden.

Colestyramin kann durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs die nicht renale Elimination von Methotrexat erhöhen.

Eine verzögerte Clearance von Methotrexat sollte bei einer Kombination mit anderen zytostatischen Wirkstoffen berücksichtigt werden.

Eine Strahlentherapie während der Anwendung von Methotrexat kann das Risiko für Weichteil- oder Knochennekrosen erhöhen.

Das Risiko von schweren neurologischen Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Paralyse, Koma und schlaganfallartigen Episoden kann bei gleichzeitiger Gabe von Methotrexat und Cytarabin erhöht sein.

In Anbetracht seiner möglichen Auswirkungen auf das Immunsystem kann Methotrexat Impf- und Testergebnisse verfälschen (immunologische Prozesse zur Bewertung der Immunreaktion). Während der Methotrexat-Therapie darf eine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Methotrexat kann die Wirkung cumarinartiger oraler Antikoagulanzien (Acenocoumarol, Phenprocoumon) verstärken (verlängerte Prothrombinzeit durch verminderten Abbau von Cumarinderivaten).

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 Teratogen für Menschen, 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
Da Methotrexat in die Muttermilch übertritt und toxische Wirkungen beim gestillten Kind verursachen kann, ist die Therapie während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte die Therapie während der Stillzeit notwendig werden, muss vor Behandlungsbeginn abgestillt 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 Amenorrhoe 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

Beeinträchtigungen des Zentralnervensystems wie Müdigkeit oder Schwindelanfälle können während der Behandlung auftreten. Methotrexat hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen hängen von der Höhe der Dosis und der Frequenz der Verabreichung von Methotrexat ab. Da jedoch auch bei niedrigen Dosierungen schwere Nebenwirkungen auftreten können, ist es unverzichtbar, dass der behandelnde Arzt die Patienten engmaschig überwacht.
Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Wenn solche Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis entweder reduziert oder die Therapie unterbrochen und angemessene Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.9). Die Therapie mit Methotrexat sollte nur mit besonderer Vorsicht, nach sorgfältiger Abwägung der Notwendigkeit der Behandlung und mit erhöhter Wachsamkeit gegenüber einem möglichen erneuten Auftreten der Toxizität wieder aufgenommen werden.

Häufigkeit gemäß der MedDRA-Konvention:

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

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>
Gelegentlich: Opportunistische Infektionen (auch mit letalem Ausgang)
Selten: Sepsis
Sehr selten: Durch Zytomegalievirus hervorgerufene Infektionen. Ferner wurde über das Auftreten von Nokardiose, Histoplasma- und Cryptococcus-Mykose und disseminierten Herpex simplex berichtet.
Nicht bekannt: Tödlich verlaufende Sepsis

<u>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</u>
Gelegentlich: Einzelne Fälle von Lymphomen, die in einigen Fällen zurückgehen, sobald die Behandlung mit Methotrexat beendet wurde.
Sehr selten: Tumor-Lyse-Syndrom (bei parenteraler Anwendung)

<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>
Häufig: Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Gelegentlich: Panzytopenie, Agranulozytose, Störungen der Hämatopoese
Selten: Megaloblastäre Anämie
Sehr selten: Schwere Verläufe von Knochenmarksdepression, aplastische Anämie, lymphoproliferative Erkrankungen*.

Nicht bekannt: Lymphadenopathie, Eosinophilie und Neutropenie. Erste Anzeichen für diese lebensbedrohenden Komplikationen können Fieber, Halsschmerzen, Geschwürbildung der Mundschleimhaut, grippeähnliche Beschwerden, starke Erschöpfung, Epistaxis und Hautblutungen sein. Wenn die Anzahl der Blutzellen signifikant abfällt, muss die Anwendung von Methotrexat sofort unterbrochen werden.

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

Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: Allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock
Sehr selten: Immunosuppression, Hypogammaglobulinämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Diabetes mellitus

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Depression
Selten: Gemütsschwankungen, vorübergehende kognitive Dysfunktion
Sehr selten: Insomnia

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Erschöpfung, Benommenheit, Parästhesie/Hypoästhesie*
(*Häufigkeit sehr selten bei niedrig dosiertem Methotrexat)
Gelegentlich: Schwindel, Verwirrtheit, Krampfanfälle (bei parenteraler Anwendung), Hemiparese, Enzephalopathie/Leukenzephalopathie (bei parenteraler Anwendung)
Selten: Parese, Sprechstörung inkl. Dysarthrie und Aphasie, Leukenzephalopathie (bei oraler Anwendung)
Sehr selten: Schmerzen, muskuläre Asthenie der Extremitäten, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), akute aseptische Meningitis mit Meningismus (Lähmungen, Erbrechen), ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen

Augenerkrankungen
Selten: Schwerwiegende Störungen des Sehvermögens, unscharfes Sehen
Sehr selten: Konjunktivitis, Retinopathie, vorübergehende Blindheit/Sehverlust

Herzerkrankungen
Selten: Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade, Hypotonie

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Vaskulitis (als schweres toxisches Symptom)
Selten: Hypotonie, thromboembolische Erscheinungen (einschließlich arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefe Beinvenenthrombose, retinale Venenthrombose, Lungenembolie)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Häufig: Lungenkomplikationen auf Grund von interstitieller Alveolitis/Pneumonie und daraus resultierende Todesfälle (unabhängig von der Dosierung und der Dauer der Methotrexat-Therapie). Typische Symptome können sein: allgemeines Krankheitsgefühl, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit hin zu Atemnot bis hin zur Ruhedyspnoe, Brustschmerzen, Fieber. Sollten sich derartige Komplikationen abzeichnen, muss die Behandlung mit Methotrexat sofort abgesetzt und Infektionen (einschließlich Pneumonie) ausgeschlossen werden.
Gelegentlich: Lungenfibrose, Pleuraerguss
Selten: Pharyngitis, Atemlähmung, Asthma bronchiale-ähnliche Reaktionen wie Husten, Dyspnoe und pathologische Veränderungen im Lungenfunktionstest

Sehr selten: Pneumocystis-carinii-Pneumonie und andere Lungeninfektionen, Kurzatmigkeit, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Nicht bekannt: Epistaxis, pulmonale alveoläre Blutung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Entzündung und Geschwürbildung auf der Mund- und Rachenschleimhaut (besonders während der ersten 24-48 Stunden nach der Verabreichung von Methotrexat), Stomatitis, Dyspepsie
Häufig: Diarrhoe (besonders während der ersten 24-48 Stunden nach der Verabreichung von Methotrexat).
Gelegentlich: Ulzerationen und Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Pankreatitis, Anorexie
Selten: Enteritis, Melaena, Gingivitis, Malabsorption
Sehr selten: Hämatemesis, toxisches Megakolon

Leber- und Gallenerkrankungen
Sehr häufig: Anstieg der leberbezogenen Enzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalische Phosphatase und Bilirubin)
Gelegentlich: Entwicklung von Leberverfettung, -fibrose und -zirrhose (tritt trotz regelmäßiger Überwachung und normaler Leberenzyme auf), Abfall des Serumalbumins
Selten: Akute Hepatitis und Hepatotoxizität
Sehr selten: Reaktivierung einer chronischen Hepatitis, akuter Leberzerfall.
Des Weiteren wurden Herpes-simplex-Hepatitis und Leberinsuffizienz (siehe auch Hinweise in Abschnitt 4.4) beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Erytheme, Exantheme, Juckreiz
Gelegentlich: Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, verstärkte Pigmentierung der Haut, Haarausfall, gestörte Wundheilung, Zunahme von Rheumaknoten, Herpes zoster, schmerzhafte Erosionen von psoriatrischer Plaque (Psoriatische Erosionen können sich durch UV-Strahlung während der Anwendung von Methotrexat verschlimmern, siehe Abschnitt 4.4); schwere toxische Erscheinungen: Vaskulitis, herpetiforme Hauteruptionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell's Syndrom).
Selten: Verstärkte Pigmentveränderung der Nägel, Onycholysis, Akne, Petechien, Ekchymose, Erythema multiforme, kutane erythematische Ausbrüche
Sehr selten: Akute Paronychie, Furunkulose, Teleangiektasie, Hidradenitis
Nicht bekannt: Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis, epidermale Nekrosen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen der Harnblase (eventuell mit Hämaturie), Dysurie, schwere Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen
Selten: Oligurie, Anurie, Azotämie
Sehr selten: Proteinurie, Zystitis

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen
Gelegentlich: Fetale Missbildung
Selten: Abort
Nicht bekannt: Fetaler Tod

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Entzündung und Ulzeration der Vagina
Selten: Oligospermie, Menstruationsstörungen

Sehr selten: Verlust der Libido, Impotenz, Scheidenausfluss, Störungen der Oogenese/Spermatogenese,Unfruchtbarkeit, Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr selten: Fieber, plötzlicher Tod
Nicht bekannt: Ödem

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 das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Es wurde über Fälle von Überdosierung, zum Teil mit tödlichem Ausgang, berichtet. In diesen Fällen wurde Methotrexat irrtümlicherweise täglich anstatt nur einmal wöchentlich eingenommen. Häufig auftretende Symptome in diesen Fällen waren hämatologische und gastrointestinale Reaktionen.

Symptome einer Überdosierung
Die toxischen Nebenwirkungen von Methotrexat haben 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 Geschwürbildung und gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen. Einige Patienten wiesen keine Anzeichen einer Überdosierung auf. Infolge chronischer Überdosierung durch irrtümlich fehlerhafte Dosierung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis wurden ebenfalls Ereignisse, wie Sepsis oder septischer Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

Therapeutische Maßnahmen bei einer Überdosierung
Calciumfolinat ist das spezifische Gegenmittel, um die toxischen Nebenwirkungen von Methotrexat zu neutralisieren.

Im Fall einer unbeabsichtigten Überdosierung muss Calciumfolinat intravenös oder intramuskulär innerhalb von einer Stunde in gleicher oder höherer Dosierung als die fehlerhaft verabreichte Dosis Methothrexat 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 Harnalkalisierung notwendig sein, um die Ausfällung von Methotrexat und/oder seinen Metaboliten in den renalen Tubuli zu verhindern. Weder die Hämodialyse noch die Peritonealdialyse ergaben eine verbesserte Methotrexat-Ausscheidung. Eine effektive Clearance von Methotrexat wurde Berichten zu Folge durch eine akute intermittierende Hämodialyse unter Verwendung eines High-Flux-Dialysators erreicht.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyarthritischen Formen juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis vulgaris, kann die Verabreichung von Folsäure oder Folinsäure die Toxizität von Methotrexat (gastrointestinale Symptome, Entzündung der Mundschleimhaut, Haarausfall und Anstieg der Leberenzyme) reduzieren (siehe Abschnitt 4.5). Vor der Anwendung von

Folsäure-Produkten empfiehlt es sich die Vitamin B_{12}-Spiegel zu überwachen, 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: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva; **ATC Code:** L04AX03.

Wirkmechanismus
Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist, der als Antimetabolit zur Klasse der zytotoxischen Wirkstoffe gehört. Es wirkt durch die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase und hemmt dadurch die DNA-Synthese.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Bislang konnte noch nicht festgestellt werden, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung von Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und chronischer Polyarthritis entweder auf einen entzündungshemmenden oder auf einen immunsuppressiven Effekt zurückzuführen ist, oder in welchem Maße ein durch Methotrexat induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration an entzündeten Stellen zu diesem Effekt beiträgt.

Stark proliferierendes Gewebe wie maligne Zellen, Knochenmark, fetale Zellen, Hautepithel, Schleimhaut ist im Allgemeinen für diese Wirkung von Methotrexat empfindlicher. Die Zellproliferation ist in Malignomen meist stärker als im normalen Gewebe, und daher kann Methotrexat das maligne Wachstum nachhaltig beeinflussen, ohne normalem Gewebe irreversiblen Schaden zuzufügen.

Bei Psoriasis ist die Zellproliferation des Epithels gegenüber normaler Haut stark gesteigert. Dieser Unterschied in der Zellproliferationsrate ist der Ansatzpunkt für die Verwendung von Methotrexat bei besonders schwerer generalisierter, therapieresistenter Psoriasis und Arthritis psoriatica.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der oralen Applikation wird Methotrexat aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei niedrig dosierter Gabe (7,5 mg/m^2 bis 80 mg/m^2 Körperoberfläche) beträgt die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von Methotrexat ca. 70 %, jedoch sind beträchtliche inter- und intraindividuelle Schwankungen (25-100 %) möglich. Maximale Serumkonzentrationen werden innerhalb von 1-5 Stunden erreicht.
Methotrexat ist zu ungefähr 50 % an Serumproteine gebunden. Nach der Verteilung sammelt es sich vor allem in der Leber, in den Nieren und in der Milz in Form von Polyglutamaten, die wochen- oder monatelang retiniert werden können.

Wenn Methotrexat in niedrigen Dosierungen verabreicht wird, tritt es nur in minimalen Mengen in den Liquor über; bei hoher Dosierung (300 mg/kg Körpergewicht) wurden im Liquor Konzentrationen zwischen 4 und 7 µg/ml gemessen. Die terminale Halbwertzeit beträgt im Mittel 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 Vierfache verlängert sein.
Ungefähr 10 % der verabreichten Methotrexat-Dosis werden intrahepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat.
Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich in unveränderter Form durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus über die Nieren.
Ungefähr 5-20 % des Methotrexats und 1-5 % des 7-Hydroxymethotrexats werden biliär ausgeschieden. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf.

Die Elimination bei eingeschränkter Niereninsuffizienz verläuft deutlich verzögert. Einschränkungen der Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion sind derzeit nicht bekannt.
Bei Ratten und Affen durchbricht Methotrexat die Plazentaschranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität
In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Mäusen, Ratten und Hunden zeigten sich toxische Effekte in Form von gastrointestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität.

Mutagenes und carcinogenes Potenzial
In Langzeitstudien an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Methotrexat. Methotrexat induziert in vitro und in vivo Gen- und Chromosomenmutationen. Es besteht der Verdacht einer mutagenen Wirkung beim Menschen.

Reproduktions-Toxikologie
Teratogene Effekte sind bei vier Spezies (Ratten, Mäuse, Hasen, Katzen) festgestellt worden. Bei Rhesusaffen traten keine dem Menschen vergleichbare Missbildungen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Prägelatinisierte Maisstärke
Magnesiumstearat
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung und in situ Bildung von Dinatrium-Methotrexat)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in mit Aluminium versiegelten Polyvinylchlorid (PVC) Blisterpackungen zu je 30 oder 100 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhaben sie Methotrexat nicht, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden möchten.
Die für Zytostatika vorgesehenen Handhabungs- und Entsorgungsvorschriften sind einzuhalten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 10.496

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Jänner 1959
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Februar 2014

10. STAND DER INFORMATION

08/2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.