

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Methotrexat AL 7,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Methotrexat AL 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Methotrexat AL 15 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Methotrexat AL 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Methotrexat AL 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält 25 mg Methotrexat.

Methotrexat AL 7,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

Methotrexat AL 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

Methotrexat AL 15 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

Methotrexat AL 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

Methotrexat AL 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze mit 1,0 ml Injektionslösung enthält 25,0 mg Methotrexat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Klare, gelbliche Lösung in einer Fertigspritze

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Methotrexat AL wird angewendet bei:

- schwerer und aktiver rheumatoider Arthritis bei Erwachsenen,
- polyarthritischen Formen von schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis, wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war,
- schweren Formen der Psoriasis vulgaris, die auf andere Behandlungsformen nicht ausreichend ansprechen, und Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

und Psoriasis-Arthritis **nur einmal wöchentlich angewendet werden.** Eine fehlerhafte Dosierung von Methotrexat AL (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden Nebenwirkungen führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Fachinformation sehr aufmerksam.

Dosierung***Dosierung bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis***

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich. Je nach individueller Krankheitsaktivität und Verträglichkeit für den Patienten kann die Anfangsdosis schrittweise um 2,5 mg/Woche auf maximal 20 mg/Woche erhöht werden. Dosen über 20 mg pro Woche können mit einem beträchtlichen Anstieg der Toxizität, insbesondere mit Knochenmarksuppression, verbunden sein. Eine wöchentliche Dosis von 25 mg sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

Ein Ansprechen auf die Behandlung kann nach etwa 4–8 Wochen erwartet werden. Wenn das gewünschte therapeutische Ergebnis erreicht wurde, sollte die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden. Nach dem Absetzen der Behandlung können die Symptome wieder auftreten.

Die Methotrexat-Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist eine Langzeitbehandlung.

Dosierung bei Patienten mit Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis

Es wird empfohlen, eine Woche vor Therapiebeginn eine Testdosis von 2,5–5 mg zu verabreichen, um die Toxizität abzuschätzen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich (bezogen auf einen Erwachsenen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg). Die Dosis wird schrittweise um 5–7,5 mg/Woche unter Überwachung der Laborwerte erhöht. Die Dosis sollte 25 mg Methotrexat pro Woche nicht überschreiten. Dosen über 20 mg pro Woche können mit einem beträchtlichen Anstieg der Toxizität, insbesondere mit Knochenmarksuppression, verbunden sein.

Ein Ansprechen auf die Behandlung kann im Allgemeinen nach etwa 2–6 Wochen erwartet werden.

In Abhängigkeit vom klinischen Bild und den Änderungen der Laborwerte wird die Therapie entweder fortgesetzt oder beendet.

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

schreiten, da die Toxizität beträchtlich zunimmt.

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

Kinder und Jugendliche***Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)***

Die empfohlene Dosis beträgt 10–15 mg/m² Körperoberfläche (KOF) einmal wöchentlich. Bei therapieresistenten Fällen kann die wöchentliche Dosis auf bis zu 20–30 mg/m² KOF pro Woche erhöht werden. Wenn die Dosis erhöht wird, ist jedoch die Frequenz von Kontrolluntersuchungen zu erhöhen. Die parenterale Anwendung ist auf die subkutane Anwendung beschränkt. Patienten mit JIA sollten stets an einen rheumatologischen Experten verwiesen werden, der auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen spezialisiert ist.

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss Methotrexat mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Aufgrund der eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion sowie der geringeren Folatreserven, die mit zunehmendem Alter auftreten, sollte eine Dosisreduktion erwogen werden.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Methotrexat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Dosis sollte wie folgt angepasst werden:

Siehe Tabelle

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

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

Art der Anwendung

Der Patient muss ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass Methotrexat AL nur einmal pro Woche angewendet wird. Es wird empfohlen, einen bestimmten Wochentag als „Injektionstag“ festzulegen.

Methotrexat AL ist zur subkutanen Anwendung (s.c.) bestimmt (siehe Abschnitt 6.6).

Das Arzneimittel ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden, die praktisch frei von Partikeln sind.

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat AL (Methotrexat)

Methotrexat AL (Methotrexat) darf zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis

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

Methotrexat AL Injektionslösung in einer Fertigspritze

ALIUD PHARMA

Jeglicher Kontakt von Methotrexat mit Haut und Schleimhäuten ist zu vermeiden. Im Falle einer Kontamination sind die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abzuspolen (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Anwendung der Fertigspritze entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

Die Patienten müssen in der korrekten Injektionstechnik unterwiesen und geschult werden, wenn sie sich Methotrexat selbst injizieren. Die erste Injektion von Methotrexat AL muss unter direkter medizinischer Überwachung durchgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere und/oder bestehende aktive Infektionen,
- Stomatitis, Geschwüre des Gastrointestinaltrakts,
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, siehe Abschnitt 4.2),
- schwere Leberfunktionsstörung, wenn das Serumbilirubin > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) beträgt,
- vorbestehende Störungen des hämatopoetischen Systems,
- Immundefizienz,
- erhöhter Alkoholkonsum, alkoholbedingte Lebererkrankung oder andere chronische Lebererkrankung,
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten müssen deutlich darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung einmal wöchentlich und nicht täglich erfolgen muss. Eine falsche Anwendung von Methotrexat kann zu schweren Nebenwirkungen führen und sogar tödlich verlaufen. Das medizinische Fachpersonal und die Patienten sind entsprechend zu unterweisen.

Die Patienten, die eine Therapie erhalten, müssen angemessen überwacht werden, damit Anzeichen möglicher toxischer Wirkungen oder Nebenwirkungen möglichst ohne Verzögerung erkannt und beurteilt werden können. Daher darf Methotrexat nur von oder unter Aufsicht von Ärzten angewendet werden, die Kenntnisse und Erfahrungen in der Therapie mit Antimetaboliten haben.

Wegen des Risikos schwerer oder sogar tödlicher toxischer Reaktionen sind die Patienten vom Arzt umfassend über die Risiken (einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome einer Toxizität) und die empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen aufzuklären. Sie sind über die Notwendigkeit zu informieren, beim Auftreten von Vergiftungserscheinungen sofort den Arzt aufzusuchen, sowie über die nachfolgend notwendige Überwachung der Vergiftungserscheinungen (ein-

schließlich regelmäßiger Laboruntersuchungen).

Bei einer Dosis von mehr als 20 mg/Woche kann es zu einer erheblichen Zunahme der Toxizität kommen, insbesondere zu einer Knochenmarksuppression.

Der Haut- und Schleimhautkontakt mit Methotrexat ist zu vermeiden. Im Falle einer Kontamination sind die betroffenen Stellen mit reichlich Wasser abzuspolen.

Progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML)

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

Empfohlene Untersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Vor Therapiebeginn oder bei Wiederaufnahme der Therapie nach einer Behandlungspause

Vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild und Blutplättchen, Leberenzyme, Bilirubin, Serumalbumin, Röntgenaufnahme des Thorax und Nierenfunktionstests müssen durchgeführt werden. Falls klinisch angezeigt, sind Tuberkulose und Hepatitis auszuschließen.

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 bei einer Dosiserhöhung in Betracht gezogen 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. **Komplettes Blutbild** mit Differentialblutbild und Blutplättchen.
Die durch Methotrexat induzierte hämatopoetische Suppression kann abrupt und in scheinbar sicheren Dosen auftreten. Bei einem signifikanten Abfall der Leukozyten oder Thrombozyten muss die Behandlung sofort abgebrochen und eine geeignete unterstützende Therapie eingeleitet werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, alle Anzeichen und Symptome zu melden, die auf eine Infektion hindeuten. Bei Patienten, die gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid) einnehmen, sollten das Blutbild und die Blutplättchen engmaschig überwacht werden.
3. **Leberfunktionstests**
Die Behandlung sollte nicht begonnen oder abgebrochen werden, wenn bei Leberfunktionstests, anderen nicht-invasiven Untersuchungen auf Leberfibrose

oder Leberbiopsien anhaltende oder signifikante Anomalien festgestellt werden.

Vorübergehende Erhöhungen der Transaminasen auf das Zwei- oder Dreifache des oberen Grenzwerts wurden bei Patienten mit einer Häufigkeit von 13–20% berichtet. Eine anhaltende Erhöhung der Leberenzyme und/oder ein Abfall des Serumalbumins kann auf eine schwere Hepatotoxizität hinweisen. Bei einem anhaltenden Anstieg der Leberenzyme sollte eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Histologischen Veränderungen, Fibrose und seltener einer Leberzirrhose dürfen keine anomalen Leberfunktionstests vorausgegangen sein. Es gibt Fälle bei Zirrhose, in denen die Transaminasen normal sind. Daher sollten neben Leberfunktionstests nicht-invasive diagnostische Methoden zur Überwachung des Leberzustands in Betracht gezogen werden. Eine Leberbiopsie sollte individuell unter Berücksichtigung der Komorbiditäten des Patienten, der Krankengeschichte und der mit der Biopsie verbundenen Risiken in Betracht gezogen werden. Zu den Risikofaktoren für Hepatotoxizität gehören übermäßiger vorheriger Alkoholkonsum, anhaltende Erhöhung der Leberenzyme, Lebererkrankung in der Vorgeschichte, erbliche Lebererkrankungen in der Familienanamnese, Diabetes mellitus, Fettleibigkeit und früherer Kontakt mit hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien und längere Behandlung mit Methotrexat.

Zusätzliche hepatotoxische Arzneimittel sollten während der Behandlung mit Methotrexat nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Der Konsum von Alkohol sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Bei Patienten, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel einnehmen, sollten die Leberenzyme engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus ist erhöhte Vorsicht geboten, da sich unter Methotrexat-Therapie in Einzelfällen eine Leberzirrhose ohne Erhöhung der Transaminasen entwickelte.

4. Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte durch Nierenfunktionstests und Urinalysen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Wenn das Serumkreatinin erhöht ist, sollte die Dosis reduziert werden. Da Methotrexat überwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, sind bei Nierenfunktionsstörungen erhöhte Konzentrationen zu erwarten, die zu schweren Nebenwirkungen führen können. Bei möglicher Niereninsuffizienz (z. B. bei älteren Patienten) ist eine engmaschigere Überwachung erforderlich. Dies gilt insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschäden verursachen (z. B. NSAR) oder möglicherweise zu Blutbildungsstörungen führen können. Bei Patienten mit einge-

schränkter Nierenfunktion wird die gleichzeitige Anwendung von NSAR nicht empfohlen. Dehydrierung kann die Toxizität von Methotrexat ebenfalls verstärken.

5. Untersuchung des **respiratorischen Systems**

Befragung des Patienten im Hinblick auf mögliche Lungenfunktionsstörungen, falls erforderlich Lungenfunktionstest. Es kann eine akute oder chronische interstitielle Pneumonitis auftreten, die oft mit einer Bluteosinophilie einhergeht, und es wurde über Todesfälle berichtet. Zu den typischen Symptomen gehören Dyspnoe, Husten (insbesondere trockener, unproduktiver Husten), Thoraxschmerzen und Fieber, auf die die Patienten bei jeder Nachuntersuchung zu überprüfen sind. Die Patienten sind über das Risiko einer Pneumonitis aufzuklären und sie sind darauf hinzuweisen, sich bei anhaltendem Husten oder Dyspnoe unverzüglich an ihren Arzt zu wenden.

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 sollten sofortige Untersuchungen in Betracht gezogen werden, wenn Verdacht auf eine pulmonale alveoläre Blutung besteht, um die Diagnose zu bestätigen.

Die Methotrexat-Behandlung ist bei Patienten mit Lungensymptomen abzubrechen und eine gründliche Untersuchung (einschließlich Thorax-Röntgen) ist durchzuführen, um Infektionen und Tumore auszuschließen. Besteht der Verdacht auf eine Methotrexat-induzierte Lungenerkrankung, sollte eine Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet und die Behandlung mit Methotrexat nicht wieder aufgenommen werden.

Durch Methotrexat ausgelöste Lungenerkrankungen waren nicht in allen Fällen vollständig reversibel.

Lungensymptome erfordern eine schnelle Diagnose und das Absetzen der Methotrexat-Therapie. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen, wie z. B. Pneumonitis, können akut zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und wurden bereits bei allen Dosierungen (einschließlich niedriger Dosen von 7,5 mg/Woche) berichtet.

Während der Methotrexat-Therapie können opportunistische Infektionen auftreten, einschließlich *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie, die zum Tode führen können. Wenn ein Patient pulmonale Symptome zeigt, sollte die Möglichkeit einer *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie in Betracht gezogen werden.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion geboten.

6. Methotrexat kann aufgrund seiner Wirkung auf das **Immunsystem** das Ansprechen auf Impfungen beeinträchtigen und

das Ergebnis immunologischer Tests beeinflussen. Eine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen darf nicht durchgeführt werden.

Besondere Vorsicht ist bei vorhandenen inaktiven, chronischen Infektionen (z. B. Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C) wegen einer möglichen Aktivierung geboten.

Bei Patienten, die niedrig dosiertes Methotrexat erhalten, können maligne Lymphome auftreten. In diesem Fall muss Methotrexat abgesetzt werden. Sollten sich Lymphome nicht spontan zurückbilden, muss eine zytotoxische Therapie eingeleitet werden.

Bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen („third space“), wie Aszites oder Pleuraergüssen, ist die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Methotrexat verlängert. Pleuraergüsse und Aszites sind vor Beginn der Methotrexat-Behandlung zu drainieren.

Erkrankungen, die zu Dehydratation führen, wie Erbrechen, Durchfall oder Stomatitis, können die Toxizität von Methotrexat aufgrund erhöhter Wirkstoffkonzentrationen verstärken. In diesen Fällen ist die Anwendung von Methotrexat bis zum Abklingen der Symptome zu unterbrechen.

Durchfall und ulzerative Stomatitis können toxische Wirkungen sein und erfordern eine Unterbrechung der Therapie, da es ansonsten zu hämorrhagischer Enteritis und Tod durch Darmperforation kommen kann.

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

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 Strahlung verursachte Dermatitis und Sonnenbrand können unter Methotrexat-Therapie wieder auftreten (Recall-Reaktion). Psoriatische Läsionen können sich bei UV-Bestrahlung und gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat verschlimmern.

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

Enzephalopathie/Leukoenzephalopathie wurde bei onkologischen Patienten unter Methotrexat-Therapie berichtet und kann bei einer Methotrexat-Therapie bei nicht-onkologischen Indikationen nicht ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche

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

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 Anwendungszeitraums 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 Methotrexat AL 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.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Tierversuchen führten nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAR) einschließlich Salicylsäure zu einer Verringerung der tubulären Methotrexat-Sekretion und verstärkten folglich dessen toxische Wirkung. In klinischen Studien, bei denen Patienten mit rheumatoider Arthritis NSAR und Salicylsäure als Begleitmedikation erhielten, wurde jedoch keine Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet. Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit solchen Arzneimitteln kann während einer niedrig dosierten Methotrexat-Therapie fortgesetzt werden, sofern eine engmaschige medizinische Überwachung gewährleistet ist.

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

Patienten, die während der Methotrexat-Therapie potenziell hepatotoxische und hämotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin und Retinoide) einnehmen, sollten engmaschig auf eine möglicherweise erhöhte Hepatotoxizität überwacht werden. Alkoholkonsum ist während der Behandlung mit Methotrexat zu vermeiden.

Methotrexat AL Injektionslösung in einer Fertigspritze

ALIUD PHARMA

Die Anwendung zusätzlicher hämatotoxischer Arzneimitteln erhöht die Wahrscheinlichkeit schwerer 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. Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Methotrexat, Antikonvulsiva (verminderte Methotrexat-Blutspiegel) und 5-Fluorouracil (erhöhte $t_{1/2}$ von 5-Fluorouracil) sind zu beachten.

Salicylate, Phenylbutazon, Phenytoin, Barbiturate, Tranquillizer, orale Kontrazeptiva, Tetracycline, Amidopyrinderivate, Sulfonamide und p-Aminobenzoessäure verdrängen Methotrexat aus der Serumalbuminbindung und erhöhen dadurch die Bioverfügbarkeit (indirekte Dosissteigerung). Auch Probenecid und schwache organische Säuren können die tubuläre Methotrexat-Sekretion vermindern und damit ebenfalls eine indirekte Dosiserhöhung bewirken.

Antibiotika wie Penicillin, Glykopeptide, Sulfonamide, Ciprofloxacin und Cephalotin können in Einzelfällen die renale Clearance von Methotrexat vermindern, so dass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat bei gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten können.

Orale Antibiotika wie Tetracycline, Chloramphenicol und nicht resorbierbare Breitbandantibiotika können die intestinale Methotrexat-Resorption vermindern oder den enterohepatischen Kreislauf durch Hemmung der Darmflora oder Unterdrückung des bakteriellen Metabolismus beeinträchtigen.

Bei (vorangegangenen) Behandlung mit Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark haben können (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin) ist die Möglichkeit ausgeprägter Blutbildungsstörungen in Betracht zu ziehen.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die einen Folsäuremangel verursachen (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann zu einer erhöhten Toxizität von Methotrexat führen. Besondere Vorsicht ist daher auch bei bestehendem Folsäuremangel geboten.

Andererseits kann die gleichzeitige Anwendung von folsäurehaltigen Arzneimitteln oder von Vitaminpräparaten, die Folsäure oder deren Derivate enthalten, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

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, Ciclosporin) angewendet wird.

Obwohl die Kombination von Methotrexat und Sulfasalazin die Wirksamkeit von Methotrexat durch die sulfasalazinbedingte Hemmung der Folsäuresynthese verstärken und somit zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen führen kann, wurden diese nur bei einzelnen Patienten in mehreren Studien beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol oder Pantoprazol kann zu Wechselwirkungen führen: Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Omeprazol hat zu einer Verzögerung der renalen Elimination von Methotrexat geführt. In Kombination mit Pantoprazol wurde in einem Fall über eine gehemmte renale Ausscheidung des 7-Hydroxymethotrexat-Metaboliten mit Myalgie und Schüttelfrost berichtet.

Methotrexat kann die Theophyllin-Clearance verringern. Daher sollten die Theophyllin-Blutspiegel bei gleichzeitiger Methotrexat-Anwendung überwacht werden.

Übermäßiger Einnahme von koffein- oder theophyllinhaltigen Getränken (Kaffee, koffeinhaltige Erfrischungsgetränke, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie vermieden werden, da die Wirksamkeit von Methotrexat aufgrund möglicher Wechselwirkungen zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an Adenosinrezeptoren vermindert werden kann.

Die kombinierte Anwendung von Methotrexat und Leflunomid kann das Risiko einer Panzytopenie erhöhen.

Methotrexat führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Mercaptopurinen. Daher kann die Kombination dieser beiden Arzneimittel eine Dosisanpassung erfordern.

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

Die Anwendung von Distickstoffmonoxid (Lachgas) verstärkt die Wirkung von Methotrexat auf den Folsäurestoffwechsel und führt zu einer erhöhten Toxizität wie einer schweren unvorhersehbaren Myelosuppression und Stomatitis. Auch wenn dieser Effekt durch die Anwendung von Calciumfolinat verringert werden sollte, sollte die gleichzeitige Anwendung von Distickstoffmonoxid und Methotrexat vermieden werden.

Colestyramin kann die nicht-renale Ausscheidung von Methotrexat durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs erhöhen. Eine verzögerte Methotrexat-Clearance sollte in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Eine Strahlentherapie während der Anwendung von Methotrexat kann das Risiko von Weichteilgewebe- oder Knochennekrosen erhöhen.

Aufgrund seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem kann Methotrexat Impf- und Testergebnisse (immunologische Verfahren zur Bewertung der Immunreaktion) verfälschen. Während der Methotrexat-Therapie darf keine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden. Während der Behandlung und während eines Zeitraums von mindestens 6 Monaten nach Ab-

setzen 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.

Stillen

Da Methotrexat beim Menschen in die Muttermilch übergeht und bei gestillten Kindern möglicherweise Toxizität hervorrufen kann, ist die Behandlung während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte die Anwendung von Methotrexat während der Stillzeit notwendig werden, ist das Stillen vor der Behandlung abzubrechen.

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

Methotrexat AL hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Symptome des zentralen Nervensystems (ZNS), wie Müdigkeit und Verwirrung, können während der Behandlung auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Zu den am häufigsten (sehr häufig) beobachteten Nebenwirkungen von Methotrexat gehören gastrointestinale Störungen (z. B. Stomatitis, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit) und abnorme Leberfunktionstests (z. B. Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Bilirubin, alkalische

Phosphatase). Weitere häufig auftretende Nebenwirkungen sind Leukopenie, Anämie, Thrombopenie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Lungenentzündung, interstitielle Alveolitis/Pneumonitis, oft mit Eosinophilie assoziiert, Ulzerationen der Mundschleimhaut, Durchfall, Exanthem, Erythem und Pruritus.

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

Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich: $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$
Selten: $\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$
Sehr selten: $< 1/10\ 000$
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere aufgeführt.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lymphome/Lymphoproliferative Erkrankungen: Es wurde über Einzelfälle von Lympho-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Pharyngitis
	Selten	Infektion (einschl. Reaktivierung inaktiver chronischer Infektionen), Sepsis, Bindehautentzündung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Sehr selten	Lymphom (siehe „Beschreibung“ oben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	Panzytopenie
	Sehr selten	Agranulozytose, schwere Verläufe der Knochenmarksdepression, lymphoproliferative Störungen (siehe „Beschreibung“ oben)
	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, muskuläre Asthenie oder Parästhesie/Hypoästhesie, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Krampfanfälle, Meningismus, akute aseptische Meningitis, Lähmung
	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 des Mediastinums	Häufig	Lungenentzündung, interstitielle Alveolitis/Pneumonitis oft in Verbindung mit Eosinophilie. Symptome, die auf eine potenziell schwere Lungenschädigung (interstitielle Pneumonitis) hinweisen, sind: trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit und Fieber
	Selten	Lungenfibrose, <i>Pneumocystis jirovecii</i> -Pneumonie, Kurzatmigkeit und Bronchialasthma, Pleuraerguss
	Nicht bekannt	Epistaxis, pulmonale alveoläre Blutung

Fortsetzung auf Seite 6

Methotrexat AL

Injektionslösung in einer Fertigspritze

ALIUD PHARMA

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Stomatitis, Dyspepsie, Übelkeit, Appetitverlust, Abdominalschmerzen
	Häufig	Ulzerationen im Mund, Durchfall
	Gelegentlich	Gastrointestinale Geschwüre und Blutungen, Enteritis, Erbrechen, Pankreatitis
	Selten	Gingivitis
	Sehr selten	Hämatemesis, Hämatorrhoe, toxisches Megakolon
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Abnorme Leberfunktionswerte (ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase und Bilirubin erhöht)
	Gelegentlich	Zirrhose, Fibrose und Leberverfettung, Abnahme des Serumalbumins
	Selten	Akute Hepatitis
	Sehr selten	Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Exantheme, Erytheme, Juckreiz
	Gelegentlich	Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Haarausfall, Zunahme von Rheumaknoten, Hautgeschwüre, Herpes zoster, Vaskulitis, herpetiforme Hauteruptionen, Urtikaria
	Selten	Verstärkte Pigmentierung, Akne, Petechien, Ekchymose, allergische Vaskulitis
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), verstärkte Pigmentierung der Nägel, akute Paronychie, Furunkulose, Teleangiektasie
	Nicht bekannt	Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Osteoporose
	Selten	Stressfraktur
	Nicht bekannt	Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Entzündung und Ulzerationen der Harnblase, Nierenfunktionsstörung, Miktionsstörungen
	Selten	Nierenversagen, Oligurie, Anurie, Elektrolytstörungen
	Nicht bekannt	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Entzündungen und Ulzerationen der Vagina
	Sehr selten	Libidoverlust, Impotenz, Gynäkomastie, Oligospermie, Menstruationsstörungen, vaginaler Ausfluss
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Fieber, Wundheilungsstörungen
	Nicht bekannt	Asthenie, Nekrose an der Injektionsstelle, Ödem

men und anderen lymphoproliferativen Erkrankungen berichtet, die nach Beendigung der Behandlung mit Methotrexat in einigen Fällen abklängen.

Das Auftreten und der Schweregrad von Nebenwirkungen hängen von der Dosierung und der Häufigkeit der Anwendung ab. Da es jedoch auch bei niedrigeren Dosen zu schweren Nebenwirkungen kommen kann, ist es unerlässlich, dass die Patienten regelmäßig und in kurzen Abständen ärztlich überwacht werden.

Die subkutane Anwendung von Methotrexat ist lokal gut verträglich. Es wurden nur leichte lokale Hautreaktionen (wie Brennen, Ery-

them, Schwellung, Verfärbung, Pruritus, starker Juckreiz, Schmerzen) beobachtet, die im Laufe der Behandlung abnahmen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

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

Behandlung bei einer Überdosierung

Calciumfolinat ist das spezifische Antidot zur Neutralisierung der toxischen Wirkungen von Methotrexat. Im Falle einer versehentlichen Überdosierung sollte innerhalb von 1 Stunde eine Calciumfolinat-Dosis (mindestens in der gleichen Dosis wie Methotrexat oder höher) intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Die Therapie sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Methotrexat-Serumspiegel unter 10^{-7} mol/l gesunken ist.

Im Falle einer massiven Überdosierung kann eine Hydratation und Alkalisierung des Urins erforderlich sein, um eine Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner Metaboliten in den Nierentubuli zu verhindern. Weder Hämodialyse noch Peritonealdialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine akute, intermittierende Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysator erreicht.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis vulgaris kann die Gabe von Folsäure oder Folinsäure die Methotrexat-Toxizität (gastrointestinale Symptome, Entzündung der Mundschleimhaut, Haarausfall und Anstieg der Leberenzyme) verringern (siehe Abschnitt 4.5). Vor der Anwendung von Folsäure-haltigen Arzneimitteln wird eine Überwachung des Vitamin-B₁₂-Spiegels empfohlen, da Folsäure einen bestehenden Vitamin-B₁₂-Mangel maskieren kann, insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahren.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, andere Immunsuppressiva.

ATC-Code: L04AX03

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist, der zur Klasse der zytotoxischen Wirkstoffe, bekannt als Antimetaboliten, gehört. Es wirkt durch kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolatreduktase und hemmt dadurch die DNA-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung von Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und chronischer Polyarthritis auf eine

entzündungshemmende oder immunsuppressive Wirkung zurückzuführen ist und in welchem Maße ein durch Methotrexat induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosinkonzentration am Entzündungsort zu diesen Wirkungen beiträgt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Methotrexat aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei Anwendung niedriger Dosen (7,5 mg/m² bis 80 mg/m² KOF) hat Methotrexat eine mittlere Bioverfügbarkeit von etwa 70%, wobei jedoch erhebliche inter- und intraindividuelle Abweichungen (25–100%) möglich sind. Die Plasmaspitzenkonzentrationen werden innerhalb von 1–2 Stunden erreicht. Bei subkutaner, intravenöser und intramuskulärer Anwendung wurde eine ähnliche Bioverfügbarkeit festgestellt.

Verteilung

Ungefähr 50% des Methotrexats ist an Serumproteine gebunden. Bei der Verteilung im Körpergewebe können hohe Konzentrationen insbesondere in Leber, Nieren und Milz in Form von Polyglutamaten gefunden werden, die über Wochen oder Monate erhalten bleiben können. Bei Anwendung kleiner Dosen geht Methotrexat in minimalen Mengen in die Körperflüssigkeiten über; bei hohen Dosen (300 mg/kg Körpergewicht) wurden Konzentrationen zwischen 4 und 7 µg/ml in den Körperflüssigkeiten gemessen. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit beträgt 6–7 Stunden und weist erhebliche Schwankungen (3–17 Stunden) auf. Die Halbwertszeit kann sich bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites) bis auf das Vierfache der normalen Zeitspanne verlängern.

Biotransformation

Ungefähr 10% des angewendeten Methotrexats werden hepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend unverändert renal durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus. Ca. 5–20% des Methotrexats und 1–5% des 7-Hydroxymethotrexats werden über die Galle ausgeschieden. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf.

Bei Niereninsuffizienz ist die Elimination deutlich verzögert. Eine beeinträchtigte Elimination bei Leberinsuffizienz ist nicht bekannt.

Bei Ratten und Affen überwindet Methotrexat die Plazentaschranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Studien zur chronischen Toxizität bei Mäusen, Ratten und Hunden wurden toxische Auswirkungen in Form von gastrointestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität beobachtet.

Mutagenes und karzinogenes Potenzial

Langzeitstudien mit Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben keine Hinweise auf ein tumorogenes Potenzial von Methotrexat. Methotrexat induziert *in vitro* und *in vivo* Gen- und Chromosomenmutationen. Es besteht

der Verdacht auf einen mutagenen Effekt beim Menschen.

Reproduktionstoxikologie

Teratogene Wirkungen wurden bei vier Spezies (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Katzen) beobachtet. Bei Rhesusaffen traten keine Fehlbildungen auf, die mit den beim Menschen beobachteten vergleichbar wären.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (E 524) (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure 3,6% (E 507) (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Methotrexat AL ist in Fertigspritzen aus farblosem Glas (Typ I) mit einem Fassungsvermögen von 1 ml erhältlich. Die Nadel besteht aus rostfreiem Stahl, der Kolbenstopfen aus Brombutylgummi und ein Nadelschutz ist angebracht.

Packungsgrößen:

Packungen mit 1 Fertigspritze, 5 Fertigspritzen und 12 Fertigspritzen.
Mehrfachpackung mit 2 Fertigspritzen (2 Packungen à 1 Fertigspritze).
Mehrfachpackung mit 4 Fertigspritzen (4 Packungen à 1 Fertigspritze).
Mehrfachpackung mit 5 Fertigspritzen (5 Packungen à 1 Fertigspritze).
Mehrfachpackung mit 6 Fertigspritzen (6 Packungen à 1 Fertigspritze).
Mehrfachpackung mit 8 Fertigspritzen (8 Packungen à 1 Fertigspritze).
Mehrfachpackung mit 10 Fertigspritzen (10 Packungen à 1 Fertigspritze).
Mehrfachpackung mit 12 Fertigspritzen (12 Packungen à 1 Fertigspritze).

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 Präparate entsprechen. Schwangeres medizinisches Fachpersonal darf Methotrexat nicht handhaben und/oder es verabreichen.

Methotrexat darf nicht mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommen. Im Falle einer Kontamination muss die betroffene Stelle sofort mit reichlich Wasser gespült werden.

Methotrexat AL ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

7002280.00.00
7002281.00.00
7002282.00.00
7002283.00.00
7002284.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

13. Juli 2022

10. Stand der Information

November 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin