Metoject PEN 20 mg-Injektionslösung in einem Fertigpen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Fertigpen mit 0,40 ml Lösung enthält 20 mg Methotrexat.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Natriumchlorid und Natriumhydroxid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in einem Fertigpen.

Klare, gelblich-braune Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metoject PEN ist angezeigt für die Behandlung von

- aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten,
- polyarthritischen Formen von schwerer aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war,
- schwerer therapieresistenter behindernder Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Phototherapie, PUVA und Retinoide anspricht, sowie schwerer Psoriasis arthropathica bei erwachsenen Patienten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Metoject PEN sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrungen mit den verschiedenen Eigenschaften des Arzneimittels und seiner Wirkweise haben. Die Patienten müssen in der Anwendung der richtigen Injektionstechnik geschult werden. Die erste Injektion von Metoject PEN sollte unter direkter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Metoject PEN wird einmal wöchentlich injiziert. Der Patient muss explizit auf den ungewöhnlichen Umstand hingewiesen werden, dass Metoject PEN nur einmal wöchentlich angewendet wird. Es wird empfohlen, einen geeigneten festen Wochentag für die Injektion zu bestimmen.

Bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen wie Aszites oder Pleuraerguss („third space“) ist die Elimination von Methotrexat eingeschränkt. Diese Patienten müssen besonders sorgfältig auf Toxizitäten überwacht werden. Außerdem ist eine Dosisreduktion oder, in einigen Fällen, ein Abbruch der Behandlung mit Methotrexat erforderlich (siehe Abschnitte 5.2 und 4.4).

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis:

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

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

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

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Daten zur intravenösen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist die parenterale Gabe auf die subkutane Injektion beschränkt.

Patienten mit JIA sollten stets an einen Facharzt für Rheumatologie verwiesen werden, der auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen spezialisiert ist.

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

Dosierung bei Patienten mit Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica:

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

reduziert werden.

Wöchentliche Höchstdosis

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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

Kreatinin-Clearance (ml/min.)	Dosis
>50	100%
20 – 50	50%
<20	Metoject PEN darf nicht angewendet werden

Siehe Abschnitt 4.3.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit einer bestehenden oder früheren signifikanten Lebererkrankung, vor allem wenn diese durch Alkohol verursacht ist, sollte Methotrexat, wenn überhaupt, nur mit großer Vorsicht angewendet werden. Bei einem Bilirubin-Wert > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) ist Methotrexat kontraindiziert.

Die vollständige Auflistung der Kontraindikationen siehe Abschnitt 4.3.

Anwendung bei älteren Patienten:

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

Anwendung bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen (Pleuraerguss, Aszites):

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

Dauer und Art der Anwendung:

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Metoject PEN Injektionslösung in einem Fertigpen kann nur subkutan angewendet werden. Über die Gesamtdauer der Behandlung entscheidet der Arzt.

Eine Anleitung zur Anwendung von Metoject PEN Injektionslösung in einem Fertigpen wird im Abschnitt 6.6 gegeben.

Bitte beachten Sie, dass der gesamte Inhalt angewendet werden muss.

Hinweis:

Aufgrund der schwankenden Bioverfügbarkeit von Methotrexat nach oraler Anwendung kann bei einem Wechsel von oraler zu parenteraler Anwendung eine Dosisreduktion erforderlich werden.

Nach den aktuellen Behandlungsleitlinien kann eine Folsäure-Supplementierung erwogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Metoject PEN darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2),
- Alkoholabusus,
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min., siehe Abschnitte 4.2 und 4.4),
- vorbestehende Blutbildveränderungen wie Knochenmarkshypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie,
- schwere, akute oder chronische Infektionen wie Tuberkulose, HIV oder andere Immundefizienzsyndrome,
- Ulzera der Mundhöhle und bekannte Ulzera des Magen-Darm-Traktes,
- Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten müssen deutlich darauf hingewiesen werden, dass die Therapie einmal in der Woche angewendet werden muss, nicht jeden Tag.

Patienten, die eine Therapie erhalten, sollten angemessen überwacht werden, damit Anzeichen möglicher toxischer Effekte oder Nebenwirkungen möglichst ohne Verzögerung erkannt und beurteilt werden können. Daher sollte die Methotrexat-Therapie nur von Ärzten eingeleitet und beaufsichtigt werden, deren Erfahrungen und Kenntnisse die Anwendung einer Therapie mit Antimetaboliten

einschließt. Aufgrund des Risikos schwerer oder sogar tödlicher toxischer Reaktionen sollte der Patient durch den Arzt umfassend über die Risiken und die empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen informiert werden.
Metoject PEN wird für die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Vorsichtsmaßnahmen

Vor Therapiebeginn oder nach Wiederaufnahme der Therapie nach einer Therapiepause:

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

Während der Therapie (während der ersten 6 Monate mindestens monatlich und anschließend mindestens vierteljährlich):

Eine höhere Kontrollfrequenz sollte auch bei Erhöhung der Dosis in Betracht gezogen werden.

1. Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
2. Großes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten. Eine durch Methotrexat ausgelöste hämatopoetische Suppression kann abrupt und bei augenscheinlich sicheren Dosen auftreten. Bei jeglichem deutlichen Rückgang der Leukozyten oder der Thrombozyten ist die Therapie sofort abzubrechen und eine entsprechende unterstützende Therapie einzuleiten. Patienten sollen dazu aufgefordert werden, alle Anzeichen und Symptome mitzuteilen, die auf eine Infektion hindeuten. Bei Patienten, die gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel einnehmen (z.B. Leflunomid), sollten Blutbild und Thrombozyten engmaschig überwacht werden.
3. Leberfunktionstests: Besondere Aufmerksamkeit sollte dem Auftreten von Leberschäden gewidmet werden. Die Behandlung sollte nicht begonnen oder sollte unterbrochen werden, wenn Abweichungen von der Norm bei Leberfunktionstests oder Leberbiopsien vorhanden sind oder sich während der Therapie entwickeln. Diese Abweichungen sollten sich innerhalb von zwei Wochen normalisieren. Anschließend kann die Therapie nach Ermessen des Arztes weitergeführt werden. Bei rheumatologischen Indikationen gibt es keine Hinweise, die die Durchführung von Leberbiopsien zur Überwachung der Lebertoxizität unterstützen.
   Bei Psoriasis-Patienten ist die Notwendigkeit der Durchführung einer Leberbiopsie vor und während der Therapie umstritten. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich um festzustellen, ob eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte oder das Propeptid des Typ-III-Kollagens Lebertoxizität in ausreichender Weise anzeigen kann. Die Entscheidung sollte von Fall zu Fall getroffen werden. Zudem sollte zwischen Patienten ohne Risikofaktoren und Patienten mit Risikofaktoren wie vorherigem exzessivem Alkoholkonsum, persistierender Erhöhung der Leberenzyme, Lebererkrankungen in der Vorgeschichte, familiäre Vorgeschichte erblicher Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Fettleibigkeit und zurückliegendem relevanten Kontakt mit hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien sowie längerfristiger Behandlung mit Methotrexat oder kumulativen Dosen von 1,5 g oder mehr unterschieden werden.
   Untersuchung der leberbezogenen Enzyme im Serum: Über einen temporären Anstieg der Transaminasen auf das Zwei- oder Dreifache der Normobergrenze ist mit einer Häufigkeit von 13 – 20% berichtet worden. Im Falle eines konstanten Anstiegs der leberbezogenen Enzyme ist eine Dosisreduktion oder Therapieabbruch in Erwägung zu ziehen.
   Aufgrund der potenziell toxischen Wirkung auf die Leber sollten während der Behandlung mit Methotrexat keine zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimittel gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich. Der Konsum von Alkohol sollte zudem vermieden oder stark reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel (z.B. Leflunomid) einnehmen, sollte eine engmaschige Kontrolle der Leberenzyme durchgeführt werden. Dasselbe sollte beachtet werden, wenn gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel angewendet werden (z.B. Leflunomid).
4. Die Nierenfunktion sollte mit Nierenfunktionsprüfungen und Urinanalyse kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).
   Da Methotrexat überwiegend renal ausgeschieden wird, können im Falle einer Niereninsuffizienz erhöhte Serumkonzentrationen erwartet werden, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können.
   Bei möglicherweise eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. bei älteren Patienten) sollte die Überwachung engmaschiger erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z.B. nichtsteroidale Antiphlogistika) oder potenziell zu Blutbildungsstörungen führen können. Dehydratation kann die Toxizität von Methotrexat ebenfalls steigern.
5. Untersuchung des respiratorischen Systems: Aufmerksam auf Symptome einer beeinträchtigten Lungenfunktion achten und, falls erforderlich, Lungenfunktionstest. Eine Affektion der Lunge

erfordert eine schnelle Diagnose und das Absetzen von Methotrexat. Pulmonale Symptome (vor allem trockener Reizhusten) oder unspezifische Lungenentzündung, die während der Methotrexat-Therapie auftreten, können auf eine potenziell gefährliche Schädigung hinweisen und machen eine Unterbrechung der Therapie sowie eine sorgfältige Untersuchung erforderlich. Akute oder chronische interstitielle Pneumonie, die oft mit Bluteosinophilie einhergeht, kann auftreten und es wurden Todesfälle berichtet. Auch wenn das klinische Bild variiert, zeigt der typische Patient mit Methotrexat-induzierter Lungenerkrankung Fieber, Husten, Dyspnoe, Hypoxämie und ein Infiltrat auf dem Röntgenbild des Brustkorbs. Infektionen müssen ausgeschlossen werden. Diese Läsion kann bei allen Dosierungen auftreten.

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

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

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

Durch Bestrahlung verursachte/r Dermatitis oder Sonnenbrand können unter der Behandlung mit Methotrexat wieder auftreten (Recall-Reaktion). Psoriatische Läsionen können sich bei Bestrahlung mit UV-Licht und gleichzeitiger Gabe von Methotrexat verschlimmern.

Bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen wie Aszites oder Pleuraerguss („third space“) ist die Elimination von Methotrexat eingeschränkt. Diese Patienten müssen besonders sorgfältig auf Toxizitäten überwacht werden. Außerdem ist eine Dosisreduktion oder, in einigen Fällen, ein Abbruch der Behandlung mit Methotrexat erforderlich. Pleuraergüsse und Aszites müssen vor dem Beginn der Methotrexat-Behandlung drainiert werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

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

Eine Schwangerschaft ist vor der Behandlung mit Metoject PEN auszuschließen. Methotrexat ist embryotoxisch und verursacht Abort und fötale Defekte bei Menschen. Während Methotrexat angewendet wird, beeinflusst es die Spermatogenese und Oogenese, was zur Beeinträchtigung der Fertilität führen kann. Diese Wirkungen scheinen nach Absetzen der Therapie reversibel zu sein. Männer und Frauen müssen während und mindestens sechs Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die möglichen Risiken von Auswirkungen auf die Fortpflanzung sollten mit Patientinnen im gebärfähigen Alter besprochen und ihre Partner sollten entsprechend beraten werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol, hepatotoxische Arzneimittel, hämatotoxische Arzneimittel

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

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

Orale Antibiotika

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

Antibiotika
Antibiotika wie Penicilline, Glykopeptide, Sulfonamide, Ciprofloxacin und Cefalotin können in einzelnen Fällen die renale Clearance von Methotrexat reduzieren, so dass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten könnten.
Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung
Methotrexat ist plasmaproteingebunden und kann durch andere proteingebundene Arzneimittel wie Salicylate, Hypoglykämika, Diuretika, Sulfonamide, Diphenylhydantoine, Tetrazykline, Chloramphenicol und p-Aminobenzoesäure sowie saure anti-inflammatorische Substanzen verdrängt werden, was bei gleichzeitiger Anwendung zu erhöhter Toxizität führen kann.
Probenecid, schwache organische Säuren, Pyrazole und nichtsteroidale Antiphlogistika
Probenecid, schwache organische Säuren wie Schleifendiuretika und Pyrazole (Phenylbutazon) können die Ausscheidung von Methotrexat herabsetzen, und es kann angenommen werden, dass höhere Serumkonzentrationen entstehen, die zu einer höheren hämatologischen Toxizität führen. Das Risiko erhöhter Toxizität besteht auch, wenn niedrig dosiertes Methotrexat mit nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Salicylaten kombiniert wird.
Arzneimittel mit Nebenwirkungen auf das Knochenmark
Bei Behandlung mit Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark haben können (z.B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin) ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Blutbildung zu beachten.
Arzneimittel, die Folatmangel verursachen
Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die Folatmangel verursachen (z.B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol), kann zu erhöhter Methotrexat-Toxizität führen. Besondere Vorsicht ist daher bei einem bereits bestehenden Folsäuremangel geboten.
Produkte, die Folsäure oder Folinsäure enthalten
Vitaminpräparate oder andere Produkte, die Folsäure, Folinsäure oder deren Derivate enthalten, können die Wirkung von Methotrexat vermindern.
Andere Antirheumatika
Ein Anstieg der Toxizität von Methotrexat ist im Allgemeinen nicht zu erwarten, wenn Metoject PEN gleichzeitig mit anderen Antirheumatika (z.B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Cyclosporin) angewendet wird.
Sulfasalazin
Obwohl die Kombination von Methotrexat und Sulfasalazin wegen der Hemmung der Folsäure-Synthese durch Sulfasalazin eine Wirkungsverstärkung von Methotrexat und damit vermehrt Nebenwirkungen verursachen kann, wurden solche Nebenwirkungen in mehreren Studien nur in seltenen Einzelfällen beobachtet.
Mercaptopurin
Methotrexat erhöht die Mercaptopurin-Plasmaspiegel. Die Kombination von Methotrexat und Mercaptopurin kann daher eine Dosisanpassung erforderlich machen.
Protonenpumpenhemmer
Die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol oder Pantoprazol kann zu Wechselwirkungen führen: Gleichzeitige Gabe von Methotrexat und Omeprazol führte zu einer Verzögerung der renalen Elimination von Methotrexat. In Kombination mit Pantoprazol wurde über einen Fall von Hemmung der renalen Elimination des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat mit Myalgie und Schüttelfrost berichtet.
Theophyllin
Methotrexat kann die Theophyllin-Clearance herabsetzen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat sollten die Theophyllinspiegel überwacht werden.
Koffein- oder theophyllinhaltige Getränke
Übermäßiger Genuss koffein- oder theophyllinhaltiger Getränke (Kaffee, koffeinhaltige Softdrinks, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss das Vorliegen einer Schwangerschaft vor Beginn der Behandlung durch entsprechende Untersuchungen (z.B. Schwangerschaftstest) sicher ausgeschlossen werden.
Schwangerschaft
Metoject PEN ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Methotrexat beim Menschen teratogen wirkt; es wurde berichtet, dass es den Tod des

Fötus und/oder kongenitale Anomalien verursacht. Die Exposition einer begrenzten Anzahl schwangerer Frauen (42) führte zu einer erhöhten Inzidenz (1:14) von Missbildungen (kranial, kardiovaskulär und die Extremitäten betreffend). Wurde Methotrexat vor der Konzeption abgesetzt, wurde über normale Schwangerschaften berichtet. Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden. Falls während der Therapie eine Schwangerschaft eintritt, sollte eine medizinische Beratung zum Risiko von Nebenwirkungen für das Kind im Zusammenhang mit einer Methotrexat-Behandlung in Anspruch genommen werden. Daher müssen Patienten im geschlechtsreifen Alter (Frauen und Männer) während der Behandlung mit Metoject PEN und noch mindestens sechs Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Methotrexat geht in die Muttermilch über. Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen für gestillte Säuglinge ist Methotrexat in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Daher muss vor der Behandlung abgestillt werden und während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

Fertilität

Da Methotrexat das Erbgut schädigen kann, wird allen Frauen, die schwanger werden wollen, geraten, möglichst bereits vor Beginn der Behandlung ein genetisches Beratungszentrum zu konsultieren.

Männer sollten sich vor Beginn der Behandlung über die Möglichkeit der Spermakonservierung beraten lassen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie.

Gelegentlich: Panzytopenie.

Sehr selten: Agranulozytose, schwere Verläufe von Knochenmarkdepression.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Manifestation eines Diabetes mellitus.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Verschlafenheit.

Gelegentlich: Schwindel, Verwirrtheit, Depressionen.

Sehr selten: Sehstörungen, Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesien in den Extremitäten, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Krampfanfälle, Meningismus, Lähmungen.

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen.

Sehr selten: Retinopathie.

Herzerkrankungen

Selten: Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade.

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypotonie, thromboembolische Ereignisse.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Stomatitis, Dyspepsie, Übelkeit, Appetitlosigkeit.

Häufig: Ulzerationen der Mundschleimhaut, Diarrhö.
Gelegentlich: Pharyngitis, Enteritis, Erbrechen.
Selten: Ulzerationen des Magen-Darm-Traktes.
Sehr selten: Hämatemesis, Hämatorrhö, toxisches Megakolon.

Leber- und Gallenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)
Sehr häufig: Transaminasen erhöht.
Gelegentlich: Leberzirrhose, Leberfibrose und Leberverfettung, Verminderung von Serumalbumin.
Selten: Akute Hepatitis.
Sehr selten: Leberversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Exantheme, Erytheme, Pruritus.
Gelegentlich: Photosensibilität, Haarausfall, Zunahme von Rheumaknoten, Herpes Zoster, Vaskulitis, herpetiforme Hauteruptionen, Urtikaria.
Selten: Verstärkte Pigmentierung, Akne, Ekchymose.
Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), verstärkte Pigmentierung der Nägel, akute Paronychie, Furunkulose, Telangiektasie.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie und Osteoporose.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen der Harnblase, Nierenfunktionsstörungen, Miktionsstörungen.
Selten: Niereninsuffizienz, Oligurie, Anurie, Elektrolytstörungen.

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: Allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, allergische Vaskulitis, Fieber, Konjunktivitis, Infektion, Sepsis, Wundheilungsstörungen, Hypogammaglobulinämie.

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

Die subkutane Anwendung von Methotrexat ist lokal gut verträglich. Es wurden nur leichte örtliche Hautreaktionen (wie Brennen, Erythem, Schwellung, Verfärbung, Pruritus, starker Juckreiz, Schmerzen) beobachtet, die im Laufe der Behandlung abnahmen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Österreich:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung
Toxische Nebenwirkungen von Methotrexat betreffen hauptsächlich das hämatopoetische System.

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

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

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

intermittierende Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysegerät berichtet worden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Folsäure-Analoga
ATC-Code: L01BA01
Antirheumatisches Arzneimittel zur Behandlung von chronischen, entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis.
Methotrexat ist ein Folsäure-Analogon, der zur Gruppe der zytotoxischen Substanzen der sogenannten Antimetabolite gehört. Es wirkt über die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert somit die DNS-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung der Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und chronischen Polyarthritis auf einer anti-inflammatorischen oder immunsuppressiven Wirkung beruht, und in welchem Ausmaß ein Methotrexat-induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration an den Entzündungsstellen zu diesen Effekten beiträgt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Anwendung wird Methotrexat vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. Im Falle einer niedrigen Dosierung (Dosierungen zwischen 7,5 mg/m^2 und 80 mg/m^2 Körperoberfläche), beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit etwa 70%, jedoch sind beträchtliche inter- und intraindividuelle Abweichungen möglich (25 – 100%). Die maximalen Serumkonzentrationen werden nach 1 – 2 Stunden erreicht.
Die Bioverfügbarkeit bei subkutaner, intravenöser und intramuskulärer Injektion ist vergleichbar und beträgt fast 100%.
Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt etwa 50%. Nach der Verteilung in die Körpergewebe sind hohe Konzentrationen in Form von Polyglutamaten vor allem in Leber, Niere und Milz nachweisbar, die wochen- bis monatelang retiniert werden können. Bei niedriger Dosierung tritt Methotrexat in minimalen Mengen in den Liquor über. Die terminale Halbwertzeit beträgt im Mittel 6 – 7 Stunden und weist eine erhebliche Schwankungsbreite auf (3 – 17 Stunden). Bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertzeit bis um das Vierfache des Normalwertes verlängert sein.
Biotransformation
Etwa 10% der angewendeten Methotrexat-Dosis werden hepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat.
Elimination
Die Ausscheidung erfolgt überwiegend unverändert renal durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus.
Etwa 5 – 20% Methotrexat und 1 – 5% 7-Hydroxymethotrexat werden biliär eliminiert. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf.
Die Elimination verläuft bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich verzögert. Eine verminderte Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion ist derzeit nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-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. Die Fertigpens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu

schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vorgefüllte Fertigpens, die eine Fertigspritze aus farblosem Glas mit Kolbenstopfen (Chlorobutylgummi) und einer eingelassenen Injektionsnadel enthalten. Die Spritze ist in das Gerät zur Selbstinjektion (Pen) integriert.

Packungsgrößen:

Fertigpens mit 0,15 ml (7,5 mg), 0,2 ml (10 mg), 0,25 ml (12,5 mg), 0,3 ml (15 mg), 0,35 ml (17,5 mg), 0,4 ml (20 mg), 0,45 ml (22,5 mg), 0,5 ml (25 mg), 0,55 ml (27,5 mg) oder 0,6 ml (30 mg).
Lösung sind in Packungen mit 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 bzw. 24 Fertigpens erhältlich.
Alkoholtupfer sind in der Packung enthalten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Handhabung und Entsorgung muss in Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen erfolgen. Medizinisches Fachpersonal, das schwanger ist, darf nicht mit Metoject PEN umgehen und/oder es verabreichen.
Methotrexat darf nicht mit der Hautoberfläche oder den Schleimhäuten in Berührung kommen. Im Falle einer Verunreinigung müssen die betroffenen Bereiche sofort mit reichlich Wasser abgespült werden.
Nur zum einmaligen Gebrauch.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Hinweise zur subkutanen Anwendung

Für die Injektion eignen sich die folgenden Stellen am besten:

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

1. Den Bereich der gewählten Injektionsstelle desinfizieren (z.B. mithilfe des beigefügten Alkoholtupfers).
2. Die Schutzkappe nach unten abziehen.
3. Durch leichtes Zusammendrücken der Haut an der Injektionsstelle eine Hautfalte bilden.
4. Die Haut muss zusammengedrückt bleiben, bis der Metoject PEN nach erfolgter Injektion herausgezogen wird.
5. Den Metoject PEN in einem 90-Grad-Winkel fest in die Haut drücken, damit sich der Injektionsknopf entriegelt. Dann den Injektionsknopf auslösen (die Injektion startet mit einem klickenden Geräusch).
6. Den Metoject PEN nicht vorzeitig herausziehen, um eine unvollständige Injektion zu vermeiden. Die Injektion kann bis zu 5 Sekunden dauern.
7. Den Metoject PEN im 90-Grad-Winkel aus der Haut herausziehen.
8. Die Schutzabschirmung gleitet automatisch über die Nadel und rastet dann ein.

7. Inhaber der Zulassung

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. Zulassungsnummer

135250

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. November 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.