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
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:
Methotrexat zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen oder Erkrankungen der Haut darf nur 1x wöchentlich angewendet werden. Dosierungsfehler bei der Anwendung von Methotrexat können zu schwerwiegenden Nebenwirkungen einschließlich Tod führen. Bitte lesen Sie diesen Absatz der Fachinformation sehr sorgfältig durch.
Methotrexat sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrungen mit den verschiedenen Eigenschaften des Arzneimittels und seiner Wirkweise haben.
Methotrexat wird einmal wöchentlich verabreicht.
Dem Patienten muss eindeutig klar gemacht werden, dass Methotrexat nur 1x wöchentlich verabreicht wird. Es wird empfohlen, einen geeigneten festen Wochentag für die Einnahme zu vereinbaren.
Der verschreibende Arzt kann den Tag der Einnahme auf dem Rezept festhalten.
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. Die Aufteilung der oralen Dosis kann auf drei Einzelgaben zu je 2,5 bis 7,5 mg Methotrexat im Abstand von 12 Stunden einmal wöchentlich erfolgen. 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/m^2 Körperoberfläche (KOF)/Woche. Bei therapierefraktären Fällen kann die wöchentliche Dosierung auf bis zu 20 mg/m^2 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/ m^2 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.
Die wöchentliche orale Gabe erfolgt meist in 2 bis 3 abgeteilten Dosen zu je 2,5 bis 5,0 mg Methotrexat in ca. 12stündigen Abständen, der Rest der Woche bleibt frei (z.B. Montag morgens, Montag abends, Dienstag morgens, bis zum kommenden Montag therapiefreies Intervall).
Die wöchentliche Dosis kann aber auch auf einmal auf nüchternen Magen mit anschließender Nahrungsaufnahme erfolgen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Methotrexat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewandt werden. Die Dosis sollte wie folgt angepasst werden:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	% der Standarddosierung
>80	volle Dosierung
80	75
60	63
50	56
<50	kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

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
- Niereninsuffizienz (Kreatininclearance geringer als 50 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, 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.
Der verschreibende Arzt kann den Tag der Einnahme auf dem Rezept festhalten.
Die Patienten müssen sich der Wichtigkeit der Einhaltung der einmal wöchentlichen Einnahme bewusst sein. Patienten mit rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen müssen unmissverständlich angewiesen werden, dass die Behandlung nur einmal wöchentlich erfolgen muss und nicht jeden Tag. Die falsche Anwendung von Methrotrexat kann zu schweren, einschließlich tödlichen, Nebenwirkungen führen. Medizinisches Personal und Patienten müssen deutlich instruiert werden.
Patienten müssen während der Behandlung angemessen überwacht werden, damit Anzeichen für mögliche toxische Effekte oder Nebenwirkungen mit geringster 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.
Berichten zufolge verursacht Methotrexat während und kurze Zeit nach Absetzen der Behandlung beim Menschen Fertilitätsstörung, Oligospermie, Menstruationsstörung und Amenorrhoe. Darüber hinaus verursacht Methotrexat beim Menschen Embryotoxizität, Fehlgeburt und fetale Fehlbildungen. Die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzung sollten deswegen mit männlichen und weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6).
Männer, die mit Methotrexat behandelt werden, sollten während und bis mindestens 6 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.

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 Dehydration). 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: 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. Sofern irgendwelche Anomalien bezüglich Leberfunktionstests oder Leberbiopsien vorliegen oder sich unter der Therapie entwickeln, sollte die Behandlung nicht begonnen bzw. abgebrochen werden. Diese Anomalien sollten sich innerhalb von zwei Wochen normalisieren. Anschließend kann die Behandlung nach Ermessen des Arztes wieder aufgenommen werden.
Die Enzymdiagnostik erlaubt keine verlässliche Voraussage über die Entwicklung einer morphologisch nachweisbaren Hepatotoxizität, d.h. auch im Falle von normalen Transaminasewerten kann eine histologisch identifizierbare hepatische Fibrose, seltener auch Leberzirrhose vorliegen.
Vorübergehende Abweichungen der Leberparameter nach Methotrexat-Verabreichung können öfters beobachtet werden, sind aber kein Grund, die Methotrexat-Therapie umzustellen. Anhaltend abnorme Werte und/oder Verringerung des Serum-Albumins können auf eine schwere Lebertoxizität hindeuten.
Bei Psoriasis Patienten sollten vor Beginn der Behandlung wiederholt Leberfunktionstests, inklusive Serum-Albumin und Prothrombinzeit, durchgeführt werden. Bei beginnender Fibrose oder Zirrhose sind die Leberwerte häufig normal. Die Läsionen sind nur durch Biopsie feststellbar.
Es wird daher empfohlen, eine Biopsie durchzuführen:

- vor Behandlungsbeginn oder kurz danach (innerhalb von 2 bis 4 Monaten),
- nach einer kumulativen Gesamtdosis von 1,5 g
- nach jeder weiteren kumulativen Dosis von 1,0 bis 1,5 g.

Bei mäßiger Fibrose und bei Zirrhose jeden Grades sollte die Behandlung abgebrochen werden. Bei leichter Fibrose wird empfohlen, die Biopsie nach sechs Monaten zu wiederholen. Leichte histologische Veränderungen, wie Veränderungen im Fettgewebe oder eine leichte Entzündung der Leberpforte, sind häufig bereits vor Behandlungsbeginn feststellbar. Obwohl bei diesen leichten Veränderungen ein Vermeiden oder Absetzen der Therapie in der Regel nicht erforderlich ist, sollte man das Präparat nur mit Vorsicht einsetzen.
Bei rheumatoider Arthritis stellen das Patientenalter bei Erstanwendung und die Therapiedauer Risikofaktoren für Hepatotoxizität dar. Anhaltende Abweichungen der Leberfunktionstests können einem Auftreten von Fibrose und Zirrhose vorausgehen. Leberfunktionstests sollen zu Beginn einer Therapie und in Abständen von 4-6 Wochen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durchgeführt werden, wenn diese Methotrexat erhalten. Eine Leberbiopsie vor Beginn der Therapie muss bei Patienten vorgenommen werden, die in der Anamnese erhöhten Alkoholkonsum, erhöhte Leberwerte bei Leberfunktionstests oder chronische Hepatitis B oder C Infektionen aufweisen. Während einer Methotrexat-Therapie sollten Leberbiopsien vor allem bei jenen Patienten durchgeführt werden, welche andauernde Anomalien in den Leberfunktionstests aufweisen oder eine Abnahme des Serum-Albuminspiegels unterhalb des normalen Wertes zeigen (und zwar im Rahmen einer gut kontrollierten rheumatoiden Arthritis).
Falls der Biopsiebefund leichte Veränderungen zeigt (Roenigk-Grad I, II oder IIIa), darf die Behandlung mit Methotrexat fortgesetzt werden und der Patient muss gemäß den oben angeführten Empfehlungen beobachtet werden. Bei Patienten, die eine Biopsie verweigern, oder bei Befunden, die mittelschwere bis schwere Veränderungen anzeigen (Roenigk Grad IIIb oder IV), muss die Behandlung mit Methotrexat abgebrochen werden.
Es bedarf weiterer Forschung, um abzuklären, ob fortlaufende Untersuchungen zur Leberfunktion oder Bestimmungen des Propeptids des Typ III Kollagens geeignet sind, eine Hepatotoxizität festzustellen. Diese Bewertung sollte zwischen Patienten ohne jede Risikofaktoren und Patienten mit Risikofaktoren unterscheiden, wie z.B. vorherigem exzessiven Alkoholkonsum, persistierender Erhöhung der Leberenzyme, Lebererkrankungen in der Anamnese, Familienanamnese einer erblichen Lebererkrankung, Diabetes mellitus, Adipositas, und anamnestisch signifikante Exposition gegenüber hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien sowie längerfristige Behandlung mit Methotrexat oder eine kumulative Gesamtdosis von 1,5 g oder mehr.
Im Falle eines konstanten Anstiegs der Leberenzyme sollte eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch in Betracht gezogen werden.
Wegen seiner potenziellen toxischen Auswirkungen auf die Leber sollten zusätzliche hepatotoxische Arzneimittel während der Behandlung mit Methotrexat nicht eingenommen werden, es sei denn, dies ist zwingend nötig, und der Konsum von Alkohol sollte vermieden oder reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5). Studien bei Patienten mit Psoriasis zeigten, dass Hepatotoxizität eine Folge einer kumulativen Gesamtdosis ist und durch Alkoholismus, Fettsucht, Diabetes und bei fortgeschrittenem Alter verstärkt wird. Eine engmaschigere Überwachung der Leberenzyme sollte bei Patienten erfolgen, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel einnehmen (z.B. Leflunomid). Dies sollte auch bei einer gleichzeitigen Anwendung von hämatotoxischen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden.
Erhöhte Vorsicht ist bei Patienten mit insulin-abhängigem Diabetes mellitus geboten, da sich während der Therapie mit Methotrexat in einzelnen Fällen eine Leberzirrhose ohne Erhöhung der Transaminasen entwi-

ckelt hat.
Die Nierenfunktion muss mittels Nierenfunktionstests und Urinuntersuchungen überwacht werden. Wenn der Kreatininwert im Serum erhöht ist, sollte die Dosis reduziert werden.
Bei Serumkreatininwerten über 2 mg/dl sollte keine Behandlung mit Methrotrexat durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).
Da Methotrexat hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sind im Falle einer Niereninsuffizienz erhöhte Konzentrationen zu erwarten, was zu schweren Nebenwirkungen führen kann.
Wenn die Möglichkeit einer Niereninsuffizienz besteht (z.B. bei älteren Menschen), sollte die Überwachung in kürzeren Abständen stattfinden. Dies gilt im besonderen Maße, wenn Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden, die Auswirkungen auf die Ausscheidung von Methotrexat haben, Nierenschäden verursachen (z.B. nicht-steroidale Antirheumatika) oder die potenziell zur Schädigung der Blutbildung führen können. Wenn Risikofaktoren wie z.B. Nierenfunktionsstörungen einschließlich leichter Nierenbeeinträchtigungen vorliegen, ist die gemeinsame Verabreichung mit nicht- steroidalen Antirheumatika nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern und hochdosiertem Methotrexat sollte insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermieden werden. Dehydrierung kann ebenfalls die Toxizität von Methotrexat verstärken.
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.
Respirationstrakt: Eine akute oder chronische interstitielle Pneumonie, oft in Verbindung mit Bluteosinophilie sowie Pleuraerguss können jederzeit während der Therapie auftreten und wurden bei niedrigen Dosen berichtet. Diese Erkrankungen sind nicht immer reversibel und es wurden auch Todesfälle berichtet. Zu den Symptomen zählen typischerweise Atemnot, Husten (besonders ein trockener, nicht-produktiver Husten), Thorax-Schmerzen und Fieber, weswegen Patienten bei jeder Folgevisite überwacht werden müssen. Patienten müssen über die Risiken einer Pneumonie aufgeklärt und dazu angehalten werden, im Falle eines sich entwickelnden persistenten Hustens oder einer persistenten Atemnot sofort Ihren Arzt zu kontaktieren.
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 Methotrexattherapie. 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).
– 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 Leukenzephalopatien 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.
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.
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.
Bevor Methotrexat angewendet wird, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Methotrexat kann eine Embryotoxizität, eine Fehlgeburt und fetalen Defekt beim Menschen verursachen.
Methotrexat beeinflusst die Spermatogenese und die Oogenese während des Zeitraumes der Verabreichung und kann daher zu einer verringerten Fertilität führen. Diese Auswirkungen scheinen aber nach Beendigung der Therapie reversibel zu sein. Eine zuverlässige Kontrazeption sollte bei Männern und Frauen während und bis mindestens 6 Monate nach der Therapie angewendet werden. Das Risiko der möglichen Beeinträchtigung der Fortpflanzung soll mit Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter besprochen und auch ihre Partner sollen entsprechend informiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Erhöhte Nierentoxizität kann bei einer Kombinationsbehandlung von hohen Methotrexat-Dosen mit potentiell nephrotoxischen Chemotherapeutika (z.B. Cisplatin) auftreten.
Tierversuche ergaben, dass die Verabreichung von nicht-steroidalen Antirheumatika (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 sol-

chen 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 (z.B. Metamizol) erhöht die Wahrscheinlichkeit von schweren hämatotoxischen Nebenwirkungen von Methotrexat.
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.
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.
Anästhetika auf Stickstoffmonoxid-Basis verstärken die Beeinträchtigung des Folsäurestoffwechsels durch Methotrexat und können zu einer schweren, unvorhersehbaren Myelosuppression und Stomatitis führen. Dieser Effekt kann durch die Verabreichung von Calciumfolinat verringert 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 Kno-

chennekrosen 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 sollte eine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Methotrexat kann die Wirkung cumarinartiger oraler Antikoagulantien (Acenocoumarol, Phenprocoumon) verstärken (verlängerte Prothrombinzeit durch verminderten Abbau von Cumarinderivaten).
Bei gleichzeitiger parenteraler Gabe von Aciclovir und intrathekaler Applikation von Methotrexat sind neurologische Störungen nicht auszuschließen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Methotrexat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, besonders im ersten Trimester (siehe Abschnitt 5.3). Methotrexat erwies sich beim Menschen als teratogen, es verursachte Fehlgeburten und/oder kongenitale Anomalien. Daten über eine begrenzte Anzahl (42) von exponierten Schwangeren ergaben eine erhöhte Inzidenz (1:14) von Missbildungen (kranial, kardiovaskulär und an den Extremitäten). Wurde Methotrexat vor der Empfängnis abgesetzt, kam es zu normalen Schwangerschaften.
Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss eine bestehende Schwangerschaft vor Beginn der Therapie durch das Ergreifen angemessener Maßnahmen, wie z.B. einem Schwangerschaftstest, mit Gewissheit ausgeschlossen werden. Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden und sowohl sexuell aktive Männer als auch Frauen sollten während (und bis zu 6 Monate nach) der Behandlung mit Methotrexat zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Sollte es in dieser Zeit dennoch zu einer Schwangerschaft kommen, sollte medizinische Beratung bezüglich des Risikos von schädlichen Auswirkungen auf das Kind in Folge der Behandlung erfolgen.
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:
Tierstudien zeigen, dass Methotrexat die Fertilität beeinträchtigt.
Da Methotrexat genotoxische Wirkungen haben kann, sollten Frauen, die eine Schwangerschaft planen, wenn möglich schon vor Beginn der Therapie, eine genetische Beratungsstelle aufsuchen. Männer sollten sich bezüglich der Möglichkeit der Spermakonservierung beraten lassen, bevor sie mit der Therapie beginnen.

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	(≥1/1000, ≤ 1/100)
Selten	(≥1/10 000, ≤ 1/1000)
Sehr selten	(≤ 1/10 000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:
Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
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

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

Gelegentlich: Einzelne Fälle von Lymphomen, die in einigen Fällen zurückgehen, sobald die Behandlung mit Methotrexat beendet wurde. In einer kürzlich durchgeführten Studie war es nicht möglich nachzuweisen, dass die Methotrexat-Therapie die Inzidenz von Lymphomen erhöht.

Sehr selten: Tumor-Lyse-Syndrom (bei parenteraler Anwendung)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie

Gelegentlich: Panzytopenie, Agranulozytose, Störungen der Hämatopoese

Selten: Megaloblastäre Anämie

Sehr selten: Schwere Verläufe von Knochenmarksdepression, aplastische Anämie.

Lymphadenopathie, lymphoproliferative Störung (teilweise reversibel), 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.

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

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

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 zu Leberbiopsie in Abschnitt 4.4) beobachtet.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Erytheme, Exantheme, Juckreiz
Gelegentlich: Urtikaria, Photosensibilität, 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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose
Selten: Belastungsfraktur
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
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 wurden Fälle von Überdosierung, manchmal mit tödlichem Verlauf, aufgrund fälschlicher täglicher Einnahme von oralem Methotrexat statt wöchentlicher Einnahme berichtet. In diesen Fällen sind die Symptome, die häufig berichtet werden, 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.
Es gibt Berichte über Todesfälle auf Grund von Sepsis, septischem Schock, Nierenversagen und aplastischer Anämie.

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 Mittel, Antimetaboliten, Methotrexat;
ATC Code: L01BA01
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 Zellprolifera- tion 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 1-2 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 Potenzials 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

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

10.496

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. Jänner 1959 / 12. Februar 2014

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.