

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jylamvo 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 2 mg Methotrexat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ein ml Lösung enthält 2 mg Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und 0,2 mg Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Jylamvo ist zur Anwendung für die folgenden Indikationen vorgesehen:

Bei rheumatologischen und dermatologischen Erkrankungen

- Aktive rheumatoide Arthritis bei erwachsenen Patienten.
- Polyarthritische Formen einer schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bei Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren, wenn das Ansprechen auf die Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) unzureichend war.
- Schwere therapieresistente beeinträchtigende Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Behandlungsformen wie Phototherapie, Psoralen plus UV-A (PUVA) und Retinoide anspricht, sowie schwere Psoriasisarthritis bei erwachsenen Patienten.

In der Onkologie

- Erhaltungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Rheumatologische und dermatologische Erkrankungen

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Jylamvo (Methotrexat)

Jylamvo (Methotrexat) darf zur Therapie von rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen **nur einmal wöchentlich** eingenommen werden. Eine fehlerhafte Dosierung von Jylamvo (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden Nebenwirkungen führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam.

Der Verordner sollte sicherstellen, dass Patienten oder deren Pflegekräfte in der Lage sind, das einmal wöchentliche Behandlungsschema zu befolgen.

Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf der Verordnung festlegen.

Dosis und die Dauer der Behandlung werden individuell auf Grundlage des Krankheitsbildes des Patienten und der Verträglichkeit von Methotrexat festgelegt. Die Behandlung von aktiver rheumatoider Arthritis, schwerer JIA, schwerer Psoriasis vulgaris und schwerer Psoriasisarthritis ist eine Langzeitbehandlung.

Eine wöchentliche Dosis von 25 mg (12,5 ml) sollte nicht überschritten werden. Dosen von mehr als 20 mg (10 ml) pro Woche können mit einem beträchtlichen Anstieg der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, einhergehen.

Eine gleichzeitige Folsäure-Supplementierung von 5 mg zweimal wöchentlich (mit Ausnahme des Tages der Einnahme) ist zusätzlich angezeigt.

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg (3,75 ml) Methotrexat einmal wöchentlich. Je nach individueller Krankheitsaktivität und Verträglichkeit beim Patienten kann die Dosis schrittweise um 2,5 mg (1,25 ml) pro Woche erhöht werden.

Ein Ansprechen auf die Therapie ist nach etwa 4-8 Wochen zu erwarten.

Wenn das gewünschte therapeutische Ergebnis erreicht wurde, sollte die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Nach dem Absetzen der Behandlung können die Symptome wieder auftreten.

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

Patienten mit JIA sind stets an ein rheumatologisches Zentrum zu verweisen, das auf die Behandlung von Kindern/Jugendlichen spezialisiert ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg bis 15 mg (5 ml bis 7,5 ml)/m² Körperoberfläche (KOF) pro Woche. Bei therapierefraktären Fällen kann die wöchentliche Dosis auf 20 mg (10 ml)/m² KOF pro Woche erhöht werden. Wenn die Dosis erhöht wird, sind jedoch häufigere Kontrolluntersuchungen angezeigt.

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit schweren Formen von Psoriasis vulgaris und bei erwachsenen Patienten mit Psoriasisarthritis

Es wird empfohlen, eine Woche vor Therapiebeginn eine Testdosis von 2,5 mg bis 5 mg (1,25 ml bis 2,5 ml) anzuwenden, um frühzeitig auftretende unerwünschte Reaktionen nachzuweisen.

Bei unveränderten Laborparametern eine Woche später kann die Therapie eingeleitet werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg (3,75 ml) Methotrexat einmal wöchentlich. Die Dosis sollte schrittweise erhöht werden, sollte aber im Allgemeinen eine wöchentliche Dosis von 25 mg Methotrexat nicht überschreiten. Die übliche Dosis beträgt 10 mg bis 25 mg (5 ml bis 12,5 ml) einmal

wöchentlich. Dosen über 20 mg (10 ml) pro Woche können mit einem beträchtlichen Anstieg der Toxizität verbunden sein, insbesondere mit Knochenmarkdepression.

Ein Ansprechen auf die Therapie ist im Allgemeinen nach etwa 4-8 Wochen zu erwarten. Wenn das gewünschte therapeutische Ergebnis erreicht wurde, sollte die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Onkologie

Dosierung bei akuter lymphatischer Leukämie

Niedrig dosiertes Methotrexat wird zur Erhaltungstherapie von ALL bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen im Rahmen komplexer Behandlungsschemata in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet. Die Behandlung sollte gemäß den aktuellen Therapieprotokollen erfolgen.

Im Allgemeinen liegen die akzeptierten Einzeldosen im Bereich von 20 mg bis 40 mg (10 ml bis 20 ml)/m² Körperoberfläche.

Wenn Methotrexat in Kombination mit Chemotherapie-Schemata angewendet wird, sollte die Dosis unter Berücksichtigung überlappender Toxizitäten der anderen Arzneimittel bestimmt werden.

Höhere Dosierungen sollten parenteral angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Methotrexat ist bei Kindern und Jugendlichen mit Vorsicht anzuwenden. Bei der Behandlung sollten aktuelle veröffentlichte Therapieprotokolle für Kinder eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosen basieren in der Regel auf der KOF des Patienten, und die Erhaltungstherapie ist eine langfristige Behandlung.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Methotrexat ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosis ist für Patienten mit rheumatoider Arthritis, juveniler Arthritis, Psoriasis und Psoriasisarthritis wie folgt anzupassen. Für die onkologische Indikation sind ebenfalls die Empfehlungen in veröffentlichten Protokollen anzuwenden.

Kreatinin-Clearance (ml/Min.)	% der anzuwendenden Dosis
>60	100
30- 59	50
<30	Jylamvo darf nicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Methotrexat ist bei Patienten mit signifikanter bestehender oder früherer Lebererkrankung, wenn überhaupt, mit äußerster Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn die Lebererkrankung auf Alkohol zurückzuführen ist. Wenn der Bilirubinwert > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) beträgt, darf Methotrexat nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) sollte wegen der altersbedingten reduzierten Leber- und Nierenfunktion sowie der geringeren Folsäure-Reserven eine Dosisreduktion erwogen werden. Darüber hinaus wird eine engmaschige Überwachung von Patienten auf mögliche frühe Anzeichen einer Toxizität empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5, 4.8 und 5.2).

Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen (Pleuraergüsse, Aszites)

Da die Halbwertszeit von Methotrexat bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen um das Vierfache verlängert sein kann, ist es unter Umständen notwendig, die Dosis zu reduzieren und in manchen Fällen sogar Methotrexat abzusetzen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Das Ausmaß der Dosisreduzierung sollte im Einzelfall bestimmt werden.

Art der Anwendung

Jylamvo ist nur zum Einnehmen bestimmt.

Das Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Lösung ist gebrauchsfertig. Sie muss mit etwas Wasser geschluckt werden, um etwaige Methotrexat-Rückstände aus der Mundhöhle zu entfernen.

Zur genauen Abmessung der verordneten Dosis wird eine 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bereitgestellt (siehe Packungsbeilage).

Wenn die orale Anwendung unwirksam ist, ist eine Umstellung auf eine parenterale Darreichungsform angezeigt. Hierbei kann Methotrexat intramuskulär oder subkutan angewendet werden; dies wird bei Patienten empfohlen, die bei oraler Anwendung von Methotrexat eine unzureichende Resorption aufweisen oder die die orale Anwendung nicht gut vertragen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 5 mg/dl [85,5 µmol/l], siehe Abschnitt 4.2)
- Alkoholabusus
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min., siehe Abschnitt 4.2)
- Vorbestehende Erkrankungen des Blutes, wie z. B. Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie
- Immundefizienz
- Schwere, akute oder chronische Infektionen, wie z. B. Tuberkulose und HIV
- Stomatitis, Geschwüre in der Mundhöhle und bekannte aktive gastrointestinale Ulzera
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen

Zusätzlich für nicht-onkologische Anwendungsgebiete

- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Lösung zum Einnehmen enthält 2 mg Methotrexat je ml Lösung; die Applikationsspritze ist in ml und nicht in mg skaliert. Es ist darauf zu achten, dass das korrekte Dosiervolumen verordnet wird. Patienten mit rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen müssen deutlich darauf hingewiesen werden, dass das Arzneimittel nur einmal wöchentlich und nicht täglich eingenommen werden darf. Die falsche Anwendung von Methotrexat kann zu schweren und sogar

tödlichen Nebenwirkungen führen. Das medizinische Fachpersonal und die Patienten sind entsprechend zu unterweisen.

Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf der Verordnung festlegen.

Der Verordner sollte sicherstellen, dass die Patienten verstanden haben, dass Jylamvo (Methotrexat) nur einmal wöchentlich eingenommen werden darf.

Patienten sollten unterwiesen werden, dass es wichtig ist, dieses Arzneimittel nur einmal wöchentlich einzunehmen.

Patienten müssen während der Therapie angemessen überwacht werden, damit Anzeichen für mögliche toxische Effekte oder Nebenwirkungen ohne Verzögerung erkannt und bewertet werden können.

Dementsprechend sollte Methotrexat nur von oder unter der Aufsicht von Ärzten angewendet werden, die Kenntnisse und Erfahrung in der Therapie mit Antimetaboliten haben.

Nach vorangegangener Strahlentherapie (insbesondere des Beckens), bei funktioneller Beeinträchtigung des blutbildenden Systems (z. B. nach vorangegangener Strahlen- oder Chemotherapie), bei einem beeinträchtigten allgemeinen Gesundheitszustand sowie bei älteren Patienten und sehr jungen Kindern ist eine besonders strenge Überwachung des Patienten angezeigt. Wegen des Risikos schwerer oder sogar tödlicher toxischer Reaktionen müssen die Patienten vom behandelnden Arzt umfassend über die bestehenden Risiken (einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome einer Toxizität) und die empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen aufgeklärt werden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unverzüglich den Arzt kontaktieren müssen, wenn Symptome einer Überdosierung auftreten und dass die Symptome der Überdosierung überwacht werden müssen (einschließlich regelmäßiger Laboruntersuchungen).

Dosen von mehr als 20 mg (10 ml) pro Woche können mit einem beträchtlichen Anstieg der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, einhergehen.

Da die Ausscheidung von Methotrexat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verzögert ist, sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht und lediglich mit geringen Methotrexat-Dosen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Methotrexat ist bei Patienten mit signifikanter Lebererkrankung, wenn überhaupt, mit äußerster Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn die Lebererkrankung auf Alkohol zurückzuführen ist/war.

Fertilität

Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen während und für einen kurzen Zeitraum nach Absetzen der Behandlung eine Beeinträchtigung der Fertilität, Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht und während der Behandlung die Spermatogenese und Oogenese beeinträchtigt. Diese Wirkungen scheinen nach dem Absetzen der Therapie reversibel zu sein.

Teratogenität – Reproduktionsrisiko

Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Abort und fetalen Fehlbildungen. Daher sind die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Spontanaborte und kongenitale Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6).

In nicht-onkologischen Indikationen muss vor der Anwendung von Jylamvo eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und mindestens sechs Monate lang danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6.

Empfohlene Untersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Vor Beginn oder Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Erholungsphase

Es muss ein vollständiges Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten, Leberenzymen, Bilirubin und Serumalbumin erstellt werden. Außerdem müssen eine Röntgenaufnahme des Thorax und Nierenfunktionstests durchgeführt werden. Wenn klinisch angezeigt, sollten Tuberkulose und

Hepatitis B und C ausgeschlossen werden.

Während der Therapie

Die folgenden Untersuchungen müssen in den ersten zwei Wochen wöchentlich, im nächsten Monat alle zwei Wochen, in den nächsten sechs Monaten je nach Leukozytenzahl und Stabilität des Patienten mindestens einmal im Monat und dann mindestens alle drei Monate durchgeführt werden.

Häufigere Kontrolluntersuchungen sollten beim Erhöhen der Dosis erwogen werden. Insbesondere ältere Patienten sollten in kurzen Abständen auf frühe Anzeichen einer Toxizität untersucht werden (siehe Abschnitt 4.2).

- Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
- Großes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten. Eine durch Methotrexat verursachte hämatopoetische Suppression kann abrupt und bei scheinbar sicheren Dosierungen auftreten. Bei jeglichem deutlichen Abfall der Anzahl an Leukozyten oder Thrombozyten muss die Behandlung umgehend beendet und eine geeignete unterstützende Therapie durchgeführt werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, alle Anzeichen und Symptome für eine Infektion Ihrem Arzt zu melden. Bei Patienten, die gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel wie z. B. Leflunomid anwenden, müssen Blutbild und Thrombozyten engmaschig überwacht werden.
- Leberfunktionstests
Die Behandlung sollte nicht begonnen bzw. sollte abgebrochen werden, wenn bei Leberfunktionstests, anderen nicht-invasiven Untersuchungen einer Leberfibrose oder einer Leberbiopsie anhaltende oder signifikante Anomalien vorliegen.

Ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen auf das Zwei- oder Dreifache der Obergrenze des Normbereichs wurde bei 13-20 % der Patienten berichtet. Eine anhaltende Erhöhung der Leberenzyme und/oder eine Abnahme des Serumalbumins können auf eine schwere Hepatotoxizität hinweisen. Bei anhaltend erhöhten Leberenzymen sollte eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch in Betracht gezogen werden.

Histologischen Veränderungen, einer Fibrose und seltener einer Leberzirrhose gehen möglicherweise keine anomalen Leberfunktionswerte voraus. Es gibt Fälle von Zirrhose, bei denen die Transaminasenwerte unauffällig sind. Daher sollten für die Überwachung des Leberzustands nicht-invasive Diagnosemethoden zusätzlich zu den Leberfunktionstests in Betracht gezogen werden. Eine Leberbiopsie sollte individuell unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen und der Anamnese des Patienten sowie der mit der Biopsie verbundenen Risiken erwogen werden. Zu den Risikofaktoren für eine Hepatotoxizität gehören vorangegangener exzessiver Alkoholkonsum, anhaltend erhöhte Leberenzymwerte, Lebererkrankungen in der Anamnese, Familienanamnese einer erblichen Lebererkrankung, Diabetes mellitus, Adipositas, frühere Exposition gegenüber hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien und längerfristige Methotrexat-Therapie.

Zusätzliche hepatotoxische Arzneimittel sollten während der Behandlung mit Methotrexat nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend notwendig. Alkoholkonsum sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Eine engmaschigere Überwachung der Leberenzyme sollte bei Patienten durchgeführt werden, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel anwenden.

Bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus ist erhöhte Vorsicht geboten, da sich in Einzelfällen während der Methotrexat-Therapie ohne jegliche Erhöhung der Transaminasen eine Leberzirrhose entwickelt hat.

- Die Nierenfunktion muss durch Nierenfunktionstests und Urinuntersuchungen überwacht werden. Wenn der Serumkreatinin-Spiegel erhöht ist, sollte die Dosis reduziert werden. Wenn

die Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/Min. beträgt, sollte keine Methotrexat-Therapie erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Die Behandlung mit mäßig hohen und hohen Dosen Methotrexat sollte bei Urin-pH-Werten von weniger als 7,0 nicht eingeleitet werden. Die Alkalisierung des Urins muss mindestens in den ersten 24 Stunden nach Beginn der Anwendung von Methotrexat durch regelmäßige Kontrollen des pH-Werts geprüft werden (Wert von mindestens 6,8).

- Untersuchung der Atemwege - Patienten müssen auf Symptome einer Lungenfunktionsstörung überwacht werden, und bei Bedarf sind Lungenfunktionstests durchzuführen. Lungenbezogene Symptome (insbesondere ein trockener, unproduktiver Husten) oder eine nicht-spezifische Pneumonitis, die während der Behandlung mit Methotrexat auftritt, können Anzeichen einer potenziell gefährlichen Schädigung sein und erfordern das Absetzen der Behandlung und eine sorgfältige Überwachung. Obwohl das Erkrankungsbild variabel ist, leiden die Patienten mit durch Methotrexat verursachten Lungenerkrankungen typischerweise an Fieber, Husten, Dyspnoe oder Hypoxämie. Um eine Infektion ausschließen zu können, muss ein Thoraxröntgen durchgeführt werden. Eine akute oder chronische interstitielle Pneumonie, oft in Verbindung mit Bluteosinophilie, kann auftreten, und es wurde über Todesfälle berichtet. Patienten müssen über das Risiko einer Pneumonie aufgeklärt und aufgefordert werden, unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie einen anhaltenden Husten oder eine anhaltende Dyspnoe entwickeln.

Außerdem wurde von pulmonaler alveolärer Blutung bei der Anwendung von Methotrexat bei rheumatologischen und ähnlichen Indikationen berichtet. Dieses Ereignis kann auch mit Vaskulitis und anderen Komorbiditäten in Verbindung stehen. Es sollte eine sofortige Untersuchung in Betracht gezogen werden, wenn Verdacht auf eine pulmonale alveoläre Blutung besteht, um die Diagnose zu bestätigen.

Die Methotrexat-Behandlung muss bei Patienten mit pulmonalen Symptomen abgebrochen werden, und eine sofortige Untersuchung (einschließlich Thoraxröntgen) muss durchgeführt werden, um eine Infektion und Tumoren auszuschließen. Wenn der Verdacht auf eine durch Methotrexat verursachte Lungenerkrankung besteht, sollte eine Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet und die Behandlung mit Methotrexat nicht wiederaufgenommen werden.

Pulmonale Symptome erfordern eine rasche Diagnose und das Absetzen der Methotrexat-Therapie. Durch Methotrexat hervorgerufene Lungenerkrankungen wie Pneumonitis können akut und zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten, sind nicht immer vollständig reversibel und wurden bereits bei allen Dosierungen beobachtet (einschließlich niedriger Dosen von 7,5 mg [3,75 ml]/Woche).

Während der Behandlung mit Methotrexat können opportunistische Infektionen auftreten, einschließlich Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, die auch tödlich verlaufen können. Wenn bei einem Patienten pulmonale Symptome auftreten, sollte die Möglichkeit einer Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit beeinträchtigter Lungenfunktion ist besondere Vorsicht geboten.

Besondere Aufmerksamkeit ist auch erforderlich bei vorhandenen inaktiven chronischen Infektionen (z. B. Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C), da diese Infektionen möglicherweise aktiviert werden können.

Nierenfunktionsstörung und Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung

Da Methotrexat hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sind im Falle einer Nierenfunktionsstörung erhöhte Konzentrationen zu erwarten, was zu schweren Nebenwirkungen führen kann.

Wenn eine Nierenfunktionsstörung möglich ist (z. B. bei älteren Patienten), muss die Überwachung in kürzeren Intervallen erfolgen. Dies trifft besonders dann zu, wenn gleichzeitig Arzneimittel

angewendet werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, eine Nierenschädigung verursachen (z. B. NSAR) oder möglicherweise zu einer Beeinträchtigung der Hämatopoese führen. Wenn Risikofaktoren vorliegen, wie z. B. Nierenfunktionsstörungen einschließlich leichter Niereninsuffizienz, wird die gemeinsame Anwendung mit NSAR nicht empfohlen. Dehydratation kann ebenfalls die Toxizität von Methotrexat verstärken. (Siehe Überwachung der Nierenfunktion.)

Immunsystem

Aufgrund seiner Wirkungen auf das Immunsystem kann Methotrexat die Impfantwort beeinträchtigen und die Ergebnisse immunologischer Tests beeinflussen. Es darf keine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen erfolgen.

Maligne Lymphome

Bei Patienten, die Methotrexat in niedriger Dosierung erhalten, können maligne Lymphome auftreten. In diesem Fall muss die Therapie abgesetzt werden. Wenn sich die Lymphome nicht spontan wieder zurückbilden, muss eine zytotoxische Behandlung eingeleitet werden.

Pleuraergüsse oder Aszites

Pleuraergüsse und Aszites müssen vor Beginn der Behandlung mit Methotrexat drainiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Erkrankungen, die zu Dehydratation führen, wie z. B. Erbrechen, Diarrhö oder Stomatitis

Erkrankungen, die zu Dehydratation führen, wie z. B. Erbrechen, Diarrhö oder Stomatitis, können die Toxizität aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel steigern. In diesem Fall muss die Behandlung mit Methotrexat bis zum Verschwinden der Symptome abgesetzt werden.

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

Diarrhö und Stomatitis ulcerosa können Anzeichen toxischer Wirkungen sein und erfordern ein Absetzen der Behandlung; anderenfalls kann es zu hämorrhagischer Enteritis und Darmperforation mit Todesfolge kommen. Nach Auftreten von Hämatemesis, schwarz gefärbtem Stuhl oder blutigem Stuhl muss die Behandlung abgesetzt werden.

Folsäure-Supplementierung

Wenn eine akute Methotrexat-Toxizität auftritt, benötigen Patienten unter Umständen eine Behandlung mit Folsäure. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Psoriasis kann durch eine Supplementierung mit Folsäure oder Folinsäure die Toxizität von Methotrexat (z. B. gastrointestinale Symptome, Stomatitis, Alopezie und erhöhte Leberenzymwerte) reduziert werden.

Vor der Einleitung einer Folsäure-Supplementierung empfiehlt es sich insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahren, die Vitamin-B12-Spiegel zu überprüfen, da die Einnahme von Folsäure ein Vitamin-B12-Defizit verdecken kann.

Vitaminpräparate

Vitaminpräparate oder andere Produkte, die Folsäure, Folinsäure oder deren Derivate enthalten, können die Wirksamkeit von Methotrexat herabsetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Photosensitivität

Bei einigen Personen, die Methotrexat einnehmen, wurde eine Photosensitivität beobachtet, die sich durch eine übertriebene Sonnenbrandreaktion manifestiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder UV-Strahlen sollte vermieden werden, sofern sie nicht medizinisch indiziert ist. Patienten sollten einen geeigneten Sonnenschutz verwenden, um sich vor intensivem Sonnenlicht zu schützen.

Durch Strahlung verursachte Dermatitis und Sonnenbrand können während der Methotrexat-Therapie wieder auftreten („Recall“-Reaktionen). Psoriatische Läsionen können sich während UV-Bestrahlung

und gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat verschlimmern.

Hauttoxizität

Über das Auftreten schwerer, gelegentlich tödlich verlaufender Hautreaktionen, einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) oder Stevens-Johnson-Syndrom, wurde nach einmaliger oder mehrmaliger Gabe von Methotrexat berichtet.

Enzephalopathie/Leukenzephalopathie

Da bei Krebspatienten, die mit Methotrexat behandelt wurden, Fälle von Enzephalopathie/Leukenzephalopathie aufgetreten sind, kann dies auch für Patienten mit nicht-onkologischen Indikationen nicht ausgeschlossen werden.

Progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML)

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

Warnhinweise in Bezug auf sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E219) und Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214). Diese können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Risiko einer Wechselwirkung zwischen NSAR und Methotrexat sollte bei Patienten mit niedriger Methotrexat-Dosierung, insbesondere bei beeinträchtigter Nierenfunktion, in Betracht gezogen werden. Wenn eine kombinierte Behandlung notwendig ist, sollten das Blutbild und die Nierenfunktion überwacht werden. Vorsicht ist geboten, wenn NSAR und Methotrexat innerhalb von 24 Stunden angewendet werden, da in diesem Fall der Methotrexat-Plasmaspiegel ansteigen kann und damit die Toxizität erhöht ist. Tierversuche ergaben, dass die Verabreichung von NSAR einschließlich Salicylsäure eine Verringerung der tubulären Methotrexat-Sekretion zur Folge hatte und dementsprechend dessen toxische Wirkungen verstärkte. In klinischen Studien, bei denen NSAR und Salicylsäure als Begleitmedikation bei Patienten mit rheumatoider Arthritis angewendet wurden, wurde jedoch keine Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet. Die Behandlung von rheumatoider Arthritis mit solchen Arzneimitteln kann während der Therapie mit niedrig dosiertem Methotrexat fortgesetzt werden, sofern eine engmaschige medizinische Überwachung gewährleistet ist.

Patienten, die während der Therapie mit Methotrexat potenziell hepatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin und Retinoide) einnehmen, sollten engmaschig auf erhöhte Hepatotoxizität überwacht werden. Während der Behandlung mit Methotrexat sollte der Konsum von Alkohol vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Regelmäßiger Alkoholkonsum und die Anwendung von zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimitteln erhöhen die Wahrscheinlichkeit hepatotoxischer Nebenwirkungen von Methotrexat.

Die Anwendung zusätzlicher hämatotoxischer Arzneimittel erhöht die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender hämatotoxischer Nebenwirkungen von Methotrexat. Die gleichzeitige Verabreichung von Metamizol und Methotrexat kann die hämatotoxische Wirkung von Methotrexat insbesondere bei älteren Patienten verstärken. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung zu vermeiden.

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

Salicylate, Phenylbutazon, Diphenylhydantoin (= Phenytoin), Barbiturate, Tranquilizer, orale Kontrazeptiva, Tetrazykline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide, Thiaziddiuretika, orale Hypoglykämika, Doxorubicin und p-Aminobenzoesäure verdrängen Methotrexat aus seiner Bindung an Serumalbumin und erhöhen dadurch die Bioverfügbarkeit und somit auch die Toxizität (indirekte

Dosiserhöhung).

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

Antibiotika wie Penicillin, Glycopeptide, Sulfonamide, Ciprofloxacin und Cefalotin können in Einzelfällen die renale Clearance von Methotrexat verringern, was zu einer erhöhten Serumkonzentration von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität führen kann.

Orale Antibiotika wie Tetracykline, Chloramphenicol und nicht-resorbierbare Breitbandantibiotika können die intestinale Resorption von Methotrexat verringern oder den enterohepatischen Kreislauf durch Hemmung der intestinalen Flora oder Unterdrückung des bakteriellen Metabolismus stören.

Bei (vorangegangener) Therapie mit Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark haben können (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin) muss das Risiko von Störungen der Hämatopoese beachtet 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 Anwendung von Arzneimitteln, die Folsäure enthalten, oder Vitaminpräparaten, die Folsäure oder deren Derivate enthalten, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

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 im Rahmen mehrerer Studien nur bei einzelnen Patienten beobachtet werden konnte.

Ciclosporin kann die Wirksamkeit und Toxizität von Methotrexat verstärken. Bei Anwendung dieser Kombination besteht das Risiko einer übermäßigen Immunsuppression zusammen mit einer Lymphoproliferation.

Die Anwendung von Distickstoffmonoxid (Lachgas) verstärkt die Wirkung von Methotrexat auf den Folatstoffwechsel und führt zu verstärkter Toxizität wie z. B. schwerer, unvorhersehbarer Myelosuppression und Stomatitis sowie bei intrathekalen Gabe zu verstärkter schwerer, unvorhersehbarer Neurotoxizität. Auch wenn dieser Effekt durch die Gabe von Kalziumfolinat gemildert werden kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Distickstoffmonoxid und Methotrexat vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol oder Pantoprazol kann zu Wechselwirkungen führen: die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Omeprazol hat zu einer verzögerten renalen Elimination von Methotrexat geführt. In einem Fall wurde bei der Kombination von Methotrexat mit Pantoprazol die renale Ausscheidung des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat gehemmt, und Myalgie sowie Schüttelfrost traten auf.

Die Anwendung von Procarbazin während einer hoch dosierten Methotrexat-Therapie erhöht das Risiko einer Nierenfunktionsstörung.

Übermäßiger Genuss koffein- oder theophyllinhaltiger Getränke (Kaffee, koffeinhaltige Getränke, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie vermieden werden, da es über eine mögliche Wechselwirkung zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an den Adenosinrezeptoren zu einer Reduzierung der Wirkung von Methotrexat kommen kann.

Die kombinierte Therapie von Methotrexat und Leflunomid kann das Risiko einer Panzytopenie

erhöhen.

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

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

Eine mögliche verzögerte Elimination von Methotrexat sollte bei einer Kombination mit anderen Zytostatika berücksichtigt werden.

Eine Strahlentherapie während der Methotrexat-Therapie kann das Nekroserisiko in Weichteilgewebe oder Knochen erhöhen.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Mercaptopurin und Methotrexat kann, möglicherweise aufgrund einer Hemmung der Metabolisierung von Mercaptopurin, die Bioverfügbarkeit von Mercaptopurin erhöhen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden und müssen während und mindestens 6 Monate nach Abschluss der Therapie mit Methotrexat eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Vor Therapiebeginn müssen Frauen im gebärfähigen Alter über das Risiko für Fehlbildungen im Zusammenhang mit Methotrexat aufgeklärt werden, und das Bestehen einer Schwangerschaft ist durch geeignete Maßnahmen wie z. B. einem Schwangerschaftstest sicher auszuschließen. Während der Behandlung sollten Schwangerschaftstests nach klinischem Ermessen (z. B. nach einer Unterbrechung der Verhütung) wiederholt werden. Patientinnen im gebärfähigen Alter sind zu Schwangerschaftsverhütung und -planung zu beraten.

Empfängnisverhütung bei Männern

Es ist nicht bekannt, ob Methotrexat im Samen auftritt. Tierexperimentelle Studien haben eine Genotoxizität von Methotrexat gezeigt, weshalb das Risiko von genotoxischen Wirkungen auf Samenzellen nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Begrenzte klinische Erfahrungen ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten nach väterlicher Exposition gegenüber niedrig dosiertem Methotrexat (weniger als 30 mg [15 ml]/Woche). Die vorliegenden Daten zu höheren Dosierungen reichen nicht aus, um die Risiken für Fehlbildungen oder Fehlgeburten nach väterlicher Exposition abzuschätzen.

Als Vorsichtsmaßnahme wird sexuell aktiven Männern oder ihren weiblichen Partnern empfohlen, während der Behandlung des Mannes und bis mindestens 3 Monate nach dem Absetzen von Methotrexat eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männer dürfen während der Therapie und bis 3 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Methotrexat keinen Samen spenden.

Schwangerschaft

Die Anwendung von Methotrexat in nicht-onkologischen Indikationen ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls es während oder innerhalb von 6 Monaten nach der Behandlung mit Methotrexat zu einer Schwangerschaft kommt, sollte eine medizinische

Beratung bezüglich des Risikos von gesundheitsschädlichen Wirkungen der Behandlung für das Kind erfolgen und es sollten Ultraschalluntersuchungen zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Fötus durchgeführt werden. In tierexperimentellen Studien hat Methotrexat eine Reproduktionstoxizität gezeigt, insbesondere im ersten Trimenon (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Methotrexat beim Menschen eine teratogene Wirkung hat; es wurde berichtet, den Tod des Fetus, Fehlgeburten und/oder kongenitale Anomalien zu verursachen (z. B. kraniofazial, kardiovaskulär, im zentralen Nervensystem und an den Extremitäten).

Methotrexat ist beim Menschen stark teratogen und eine Exposition während der Schwangerschaft birgt ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte, intrauterine Wachstumseinschränkungen und kongenitale Fehlbildungen.

- Spontanaborte wurden von 42,5 % der schwangeren Frauen berichtet, die eine Behandlung mit niedrig dosiertem (weniger als 30 mg [15 ml]/Woche) Methotrexat erhalten hatten, im Vergleich zu 22,5 % der Patientinnen mit gleicher Krankheit, die andere Arzneimittel als Methotrexat erhielten.
- Schwere Geburtsfehler traten bei 6,6 % der Lebendgeburten von Frauen auf, die während der Schwangerschaft eine Behandlung mit niedrig dosiertem (weniger als 30 mg [15 ml]/Woche) Methotrexat erhielten, im Vergleich zu ca. 4 % der Lebendgeburten von Patientinnen mit gleicher Krankheit, die andere Arzneimittel als Methotrexat erhielten.

Es liegen nur unzureichende Daten zur Methotrexatexposition während der Schwangerschaft in höheren Dosierungen als 30 mg (15 ml)/Woche vor, es sind jedoch höhere Raten an Spontanaborten und kongenitalen Fehlbildungen zu erwarten, insbesondere bei Dosierungen, die bei onkologischen Indikationen üblich sind.

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

Bei Anwendung in onkologischen Indikationen sollte Methotrexat nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, insbesondere nicht im ersten Drittel der Schwangerschaft. Der Nutzen der Behandlung muss in jedem Einzelfall gegen das mögliche Risiko für den Fötus abgewogen werden. Wenn das Arzneimittel in der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während der Einnahme von Methotrexat schwanger wird, sollte die Patientin auf das mögliche Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Stillzeit

Da Methotrexat in die Muttermilch übergeht und toxische Wirkungen bei gestillten Kindern verursachen kann, ist die Therapie während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte die Anwendung während der Stillzeit notwendig werden, muss vor Behandlungsbeginn abgestillt werden.

Fertilität

Methotrexat beeinträchtigt die Spermatogenese und Oogenese und kann die Fertilität vermindern. Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht. Diese Wirkungen scheinen in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Therapie reversibel zu sein. In onkologischen Indikationen wird Frauen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, geraten, möglichst noch vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle zu konsultieren. Männer sollten sich bezüglich der Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten lassen, bevor sie mit der Therapie beginnen, da Methotrexat bei höheren Dosierungen genotoxische Wirkungen haben kann (siehe Abschnitt 4.4).

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

Methotrexat hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da während der Behandlung Beeinträchtigungen des Zentralnervensystems auftreten

können, wie z. B. Müdigkeit, Schwindelanfälle oder Benommenheit.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Allgemeinen gelten die Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen als dosisabhängig.

Bei der antineoplastischen Therapie sind Myelosuppression und Mukositis die vorwiegend auftretenden, dosisbegrenzenden toxischen Wirkungen von Methotrexat. Die Schwere dieser Reaktionen ist abhängig von der Dosis sowie von der Art und Dauer der Anwendung von Methotrexat. Mukositis tritt im Allgemeinen ca. 3 bis 7 Tage nach der Anwendung von Methotrexat auf; Leukopenie und Thrombozytopenie folgen einige Tage später. Myelosuppression und Mukositis sind bei Patienten mit nicht beeinträchtigten Eliminationsmechanismen im Allgemeinen innerhalb von 14 bis 28 Tagen reversibel.

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

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

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen hängen von der Dosierung und der Häufigkeit der Methotrexat-Anwendung ab. Da schwerwiegende Nebenwirkungen jedoch sogar bei geringen Dosen auftreten können, ist es unerlässlich, dass der behandelnde Arzt die Patienten engmaschig überwacht (siehe Abschnitt 4.4).

Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Wenn derartige Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis entweder reduziert oder die Behandlung abgesetzt werden, und es sind angemessene Gegenmaßnahmen einzuleiten (siehe Abschnitt 4.9). Die Methotrexat-Therapie sollte nur unter besonderer Vorsicht, nach sorgfältiger Prüfung der Notwendigkeit einer Behandlung sowie unter verstärkter Überwachung auf ein mögliches Wiederauftreten einer Toxizität wiederaufgenommen werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der Tabelle angegebenen Häufigkeiten sind gemäß den MedDRA-Konventionen definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	Infektionen	Opportunisti- sche Infektionen (mitunter	Herpes zoster	Sepsis Zytomegalievirus- induzierte	Nokardiose, Histoplasma- und Krypto-

			tödlich)		Infektionen	kokkus- mykose, disseminierter Herpes simplex
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	-	-	Lymphom ¹	-	-	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie	Panzytopenie, Agranulozytose, Störungen der Hämatopoese	Megaloblastäre Anämie	Knochenmarks- depression (schwerer Verlauf), aplastische Anämie, lymphoproliferati- ve Störung ² , Eosinophilie, Neutropenie, Lymphadenopath- ie	Blutungen
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	Allergische Reaktionen, anaphylaktische r Schock, Fieber, Schüttelfrost	-	Immunsuppressio- -n, allergische Vaskulitis (schweres toxisches Symptom), Hypogamma- globulinämie	-
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	-	-	Diabetes mellitus	-	-	-
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	Depression	Gemüts- schwankungen	Insomnie	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit	Krampfanfälle, Schwindel, Verwirrtheit	Hemiparese, Parese	Hirnödem, akute aseptische Meningitis mit Meningismus (Lähmungen, Erbrechen), Lethargie, vorübergehende subtile kognitive Störung Psychosen, Aphasie, Schmerzen, Muskelschwäche, Parästhesie/ Hypoästhesie, Geschmacks- veränderungen (metallischer Geschmack), Irritation, Dysarthrie, ungewöhnliche Empfindungen im Bereich des Kopfes, Tinnitus	Enzephalo- pathie/ Leuken- zephalo- pathie
Augen- erkrankungen	-	-	-	Schwere Sehstörungen	Retinopathie, Konjunktivitis	-

Herz- erkrankungen	-	-	-	Perikarditis, Perikarderguss, Perikard- tamponade	-	-
Gefäß- erkrankungen	-	-	-	Thrombo- embolische Reaktionen (einschließlich arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombo- phlebitis, tiefe Beinvenen- thrombose, retinale Venenthrombose, Lungenembolie), Hypotonie	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	Interstitielle Alveolitis/ Pneumonie (kann tödlich verlaufen)	Lungenfibrose	Atemlähmung, Asthma bronchiale- ähnliche Reaktionen wie Husten, Dyspnoe und pathologische Veränderungen in Lungenfunktions- tests, Pharyngitis,	Pneumocystis- jirovecii- Pneumonie und andere Lungeninfektion- en, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Pleuraerguss	Pulmonale Alveolar blutung ³
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Appetit- losigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauch- schmerzen, Entzündun- gen und Ulzerationen auf der Mund- und Rachen- schleimhaut, Stomatitis, Dyspepsie	Diarrhö	Ulzerationen und Blutungen des Gastro- intestinaltraktes	Pankreatitis, Enteritis, Malabsorption, Melaena, Gingivitis	Toxisches Megakolon, Hämatemesis	-
Leber- und Gallen- erkrankungen	Anstieg der leberbezo- genen Enzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalische Phosphatase und Bilirubin)	-	Leberverfettung, -fibrose und - zirrhose, Verringerung des Serumalbumins	Akute Hepatitis und Hepatotoxizität	Akute Leberdegeneratio- n, Leberversagen, Reaktivierung einer chronischen Hepatitis,	Hepatitis und Leber- versagen ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	-	Erytheme, Exantheme, Pruritus	Schwere toxische Manifestation: Vaskulitis, herpetiformer Hautausschlag, Stevens- Johnson- Syndrom, toxische	Verstärkte Pigment- veränderungen der Nägel, Onycholysis, Akne, Petechien, Blutergüsse, Erythema multiforme,	Akute Paronychie, Furunkulose, Teleangiektasie, Hidradenitis	Exfoliation der Haut/exfoliati- ve Dermatitis

			epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), vermehrtes Auftreten von Rheumaknoten, schmerzhafte Erosionen von psoriatischer Plaque, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, verstärkte Hautpigmentation, Haarausfall, beeinträchtigte Wundheilung, Urtikaria	erythematöser Hautausschlag, psoriatische Läsionen können sich durch gleichzeitige UV-Therapie verschlechtern, Strahlendermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sog. „Recall“-Reaktionen).		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	-	-	Osteoporose, Arthralgie, Myalgie,	Belastungsfraktur	-	Osteonekrose des Kiefers (infolge einer lymphoproliferativen Störung)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	Nephropathie Entzündungen und Ulzerationen der Harnblase (eventuell mit Hämaturie), Dysurie	Nierenversagen, Oligurie, Anurie, Azotämie	Proteinurie	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	-	-	Entzündungen und Ulzerationen der Vagina	Oligospermie, Menstruationsstörungen	Unfruchtbarkeit, Libidoverlust, Impotenz, Vaginalausfluss, Gynäkomastie	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	-	-	Fieber	Ödem

¹ kann reversibel sein - siehe 4.4

² Lymphom/lymphoproliferative Störungen: es wurde von Einzelfällen eines Lymphoms und anderer lymphoproliferativer Störungen berichtet, die in einer Anzahl von Fällen nach Absetzen der Behandlung mit Methotrexat abklangen.

³ wurde bei Anwendung von Methotrexat in rheumatologischer und damit verwandten Indikationen berichtet

⁴ siehe Anmerkungen zu Leberbiopsie in Abschnitt 4.4

Kinder und Jugendliche

Es wird davon ausgegangen, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit denen bei Erwachsenen identisch sind.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die Symptome nach einer oralen Überdosierung beeinträchtigen vorwiegend das hämatopoetische und das gastrointestinale System.

Zu den Symptomen zählen Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Myelosuppression, Mukositis, Stomatitis, orale Ulzerationen, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen.

Es wurden Fälle von Überdosierung, aufgrund versehentlicher täglicher Einnahme von Methotrexat statt wöchentlicher Einnahme berichtet - manchmal mit tödlichem Ausgang. In diesen Fällen waren häufig berichtete Symptome hämatologische und gastrointestinale Reaktionen.

Es gibt Berichte über Todesfälle aufgrund von Sepsis, septischem Schock, Nierenversagen und aplastischer Anämie.

Therapeutische Maßnahmen bei einer Überdosierung

Kalziumfolinat ist das spezifische Gegenmittel, um die toxischen Wirkungen von Methotrexat zu neutralisieren. Im Fall einer unbeabsichtigten Überdosierung muss Kalziumfolinat (mindestens in der gleichen Dosis wie Methotrexat oder höher) intravenös oder intramuskulär innerhalb von einer Stunde verabreicht werden. Diese Therapie muss so lange fortgesetzt werden, bis der Serumspiegel von Methotrexat unter 10^{-7} mol/l gesunken ist.

Im Falle einer massiven Überdosierung können Hydratation und Alkalisierung des Harns notwendig sein, um die Ausfällung von Methotrexat und/oder seinen Metaboliten in den Nierentubuli zu verhindern. Weder Hämodialyse noch Peritonealdialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Ausscheidung. Laut Berichten wurde eine effektive Methotrexat-Clearance durch eine akute intermittierende Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysator erreicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX03

Wirkmechanismus

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

Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung von Psoriasis, Psoriasisarthritis und chronischer Polyarthritis auf einen entzündungshemmenden oder immunsuppressiven Effekt zurückzuführen ist oder in welchem Maße ein durch Methotrexat induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration am Entzündungsort zu diesem Effekt beiträgt.

Stark proliferierendes Gewebe wie maligne Zellen, Knochenmark, fetale Zellen, Hautepithel und Schleimhaut ist im Allgemeinen gegenüber dieser Wirkung von Methotrexat empfindlicher. Die Zellproliferation ist in Malignomen meist stärker als in normalem 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 Anwendung von Methotrexat bei besonders schwerer, generalisierter, therapieresistenter Psoriasis vulgaris und Psoriasisarthritis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Methotrexat aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei niedriger Dosierung (7,5 mg/m² bis 80 mg/m² Körperoberfläche) beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit von Methotrexat ca. 70 %, jedoch sind erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungen (25 % bis 100 %) möglich. Maximale Serumkonzentrationen werden innerhalb von 1-2 Stunden erreicht.

Daten aus einer randomisierten Studie an Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis (im Alter von 2,8 bis 15,1 Jahren) lassen darauf schließen, dass die orale Bioverfügbarkeit von Methotrexat im nüchternen Zustand höher ist. Bei Kindern mit JIA stieg die dosisnormierte Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Methotrexat mit dem Alter der Kinder an und war geringer als bei Erwachsenen. Die dosisnormierte AUC des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat war nicht altersabhängig.

Verteilung

Methotrexat ist zu ungefähr 50 % an Serumproteine gebunden. Nach der Verteilung erfolgt eine Anreicherung vor allem in der Leber, den Nieren und der Milz in Form von Polyglutamaten, die über Wochen und Monate anhalten kann.

Die mittlere terminale Halbwertszeit liegt bei 6-7 Stunden und weist erhebliche Schwankungen (3-17 Stunden) auf. Die Halbwertszeit kann bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites) bis um das Vierfache der normalen Zeitspanne verlängert sein.

Biotransformation

Ungefähr 10 % des angewendeten Methotrexats werden in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat.

Elimination

Die Ausscheidung findet hauptsächlich in unveränderter Form über die Nieren durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion in die proximalen Tubuli statt.

Ungefähr 5-20 % des Methotrexats und 1-5 % des 7-Hydroxymethotrexats werden durch die Galle ausgeschieden. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verläuft die Ausscheidung deutlich verzögert. Eine Beeinträchtigung der Ausscheidung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist derzeit nicht bekannt.

Bei Ratten und Affen überwindet Methotrexat die Plazentaschranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

Langzeitstudien an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Methotrexat. Methotrexat verursacht *in vitro* und *in vivo* Gen- und Chromosomenmutationen. Beim Menschen wird ein mutagener Effekt vermutet.

Reproduktionstoxikologie

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol 400
Glycerol
Orangen-Aroma
Sucralose
Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214)
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E219)
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche
18 Monate.

Nach Anbruch
3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten (siehe Abschnitt 6.6).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

75 ml Braunglas Flasche (Typ III) mit manipulationssicherem, kindergesicherten Verschluss (Polypropylen mit Einsatz aus geschäumtem Polyethylen) mit 60 ml Lösung zum Einnehmen.

Jede Packung enthält eine Flasche, einen Flaschenadapter aus LDPE und eine weiße 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus Polypropylen (mit Hauptskalenteilung alle 1 ml und Nebenskalenteilung alle 0,25 ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sichere Handhabung

Alle Personen, die Methotrexat handhaben, müssen vor und nach Anwendung einer Dosis ihre Hände waschen. Um das Expositionsrisiko zu reduzieren, müssen Eltern und Pflegekräfte bei der Handhabung von Methotrexat Einweghandschuhe tragen.

Der Kontakt mit der Haut oder Schleimhäuten muss vermieden werden. Wenn Methotrexat mit der Haut oder Schleimhäuten in Berührung kommt, muss die betroffene Stelle unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden.

Verschüttete Mengen sind sofort aufzuwischen.

Frauen, die schwanger sind, beabsichtigen, schwanger zu werden oder stillen, dürfen Methotrexat nicht handhaben.

Eltern, Pflegekräfte und Patienten sind anzuweisen, Methotrexat für Kinder unzugänglich aufzubewahren, vorzugsweise in einem verschlossenen Schrank.

Eine versehentliche Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Die Flasche fest verschlossen halten, um die Unversehrtheit des Arzneimittels zu wahren, und das Risiko eines versehentlichen Verschüttens zu minimieren.

Es sind die üblichen Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung von Zytostatika anzuwenden.

Hinweise für den Gebrauch der in der Packung enthaltenen Spritze

1. Ziehen Sie vor der Handhabung Einweghandschuhe an.
2. Schütteln Sie die Flasche.
3. Entfernen Sie den Verschluss der Flasche und schieben Sie den Adapter fest in den Flaschenhals.
4. Stecken Sie die Spitze der Applikationsspritze in das Loch des Adapters.
5. Drehen Sie die Flasche auf den Kopf.
6. Ziehen Sie den Spritzenkolben LANGSAM zurück, sodass das Arzneimittel aus der Flasche in die Spritze gezogen wird, bis der BREITESTE Teil des weißen Spritzenkolbens auf einer Linie liegt mit der schwarzen Spritzenmarkierung der erforderlichen Dosis. Messen Sie NICHT bis zur schmalen Spitze des Kolbens. Wenn sich in der Applikationsspritze Luftblasen befinden, wiederholen Sie den Vorgang, bis keine Luftblasen mehr vorhanden sind.
7. Drehen Sie die Flasche wieder richtig herum und entfernen Sie die Applikationsspritze vorsichtig von dem Adapter; halten Sie dabei die Applikationsspritze am Spritzenkörper und nicht am Kolben fest.
8. Überprüfen Sie, ob sich die korrekte Dosis in der Applikationsspritze befindet.
9. Stellen Sie sicher, dass der Patient aufrecht sitzt oder steht, bevor Sie das Arzneimittel anwenden.
10. Führen Sie die Spitze der Applikationsspritze behutsam in den Mund des Patienten und richten sie gegen die Wangeninnenseite.
11. Drücken Sie langsam und behutsam den Kolben herunter, um vorsichtig das Arzneimittel gegen die Wangeninnenseite zu spritzen. Drücken Sie den Kolben NICHT zu fest herunter und spritzen Sie das Arzneimittel NICHT gegen den hinteren Teil des Mundes oder den Rachen, da dies zu Würgen führen kann. Der Kolben sollte vorsichtig wieder in die Ausgangsposition zurückgeschoben werden, bis er einrastet.
12. Entfernen Sie die Applikationsspritze aus dem Mund des Patienten.
13. Bitten Sie den Patienten, das Arzneimittel zu schlucken und etwas Wasser nachzutrinken; stellen Sie sicher, dass kein Arzneimittel im Mund verbleibt.
14. Schrauben Sie den Verschluss wieder auf die Flasche; lassen Sie dabei den Adapter in der Flasche. Stellen Sie sicher, dass die Flasche fest verschlossen ist.
15. Waschen Sie die Applikationsspritze nach der Anwendung unverzüglich mit frischem, warmem Seifenwasser und spülen Sie sie gründlich ab. Die Applikationsspritze sollte unter Wasser gehalten und der Kolben mehrmals hochgezogen und wieder heruntergedrückt werden, bis alle Spuren des Arzneimittels aus dem Inneren der Applikationsspritze, einschließlich der Spitze, entfernt sind. Der Kolben und der Spritzenkörper sind anschließend voneinander zu trennen und jeweils gründlich in dem warmen Seifenwasser zu waschen. Anschließend sind sie gründlich unter KALTEM Wasser abzuspielen, und überschüssiges Wasser ist abzuschütteln, bevor die Teile mit einem sauberen Papiertuch trockengewischt werden. Kolben und Spritzenkörper sind in einem sauberen, trockenen Behälter zusammen mit dem Arzneimittel aufzubewahren und vor der nächsten Anwendung wieder zusammenzusetzen. Alle Teile der Applikationsspritze müssen vor Anwendung der nächsten Dosis vollständig trocken sein.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/17/1172/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. März 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (<http://www.ema.europa.eu>) verfügbar.