

## Nordimet®

### Zusammensetzung

*Wirkstoff:* Methotrexat als Methotrexat Dinatrium.

*Hilfsstoffe:* Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Lösung zur parenteralen Anwendung in Fertigspritzen:

*Methotrexat-Konzentration 25 mg/ml*

Fertigspritzen zu 7.5 mg/0.3 ml, 10.0 mg/0.4 ml, 12.5 mg/0.5 ml, 15.0 mg/0.6 ml, 17.5 mg/0.7 ml, 20.0 mg/0.8 ml, 22.5 mg/0.9 ml, 25.0 mg/1.0 ml.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Nordimet wird angewendet bei

- aktiver rheumatoider Arthritis bei Erwachsenen.
- polyarthritischen Formen einer schweren, aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf die Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war.
- schwerer therapieresistenter, beeinträchtigender Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Behandlungsformen wie Phototherapie, PUVA und Retinoide anspricht, sowie schwerer Psoriasis arthropatica bei Erwachsenen.

### Dosierung/Anwendung

#### **Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat:**

Zur Behandlung rheumatologischer Erkrankungen oder Erkrankungen der Haut darf Methotrexat nur einmal wöchentlich angewendet werden. Eine falsche Dosierung von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen und sogar tödlich verlaufen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Fachinformation besonders aufmerksam.

Nordimet sollte nur von Ärzten verordnet werden, die mit den verschiedenen Eigenschaften des Arzneimittels und seiner Wirkungsweise vertraut sind. Nordimet wird einmal wöchentlich injiziert.

Patienten müssen unmissverständlich darauf hingewiesen werden, dass Nordimet **nur einmal wöchentlich** verabreicht bzw. genommen werden darf.

Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme der Verordnung vermerken.

#### Dosierung bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat, die **einmal wöchentlich** subkutan oder intramuskulär verabreicht wird. Je nach individueller Krankheitsaktivität und Verträglichkeit beim Patienten kann die Initialdosis erhöht werden. Eine wöchentliche Dosis von 25 mg sollte generell nicht überschritten werden. Dosen über 20 mg/Woche können mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, einhergehen. 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.

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

Die empfohlene Dosis beträgt 10 – 15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche wöchentlich. Bei therapierefraktären Fällen kann die wöchentliche Dosis auf 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche erhöht werden. Wenn die Dosis erhöht wird, sind häufigere Kontrolluntersuchungen angezeigt.

Die parenterale Verabreichung darf nur als subkutane und intramuskuläre Injektion erfolgen.

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 Population keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen (siehe Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).

#### Dosierung bei Patienten mit Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis:

Es empfiehlt sich, eine Testdosis von 5 – 10 mg parenteral eine Woche vor Therapiebeginn zu verabreichen, um idiosynkratische Nebenwirkungen nachzuweisen. Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat, die einmal wöchentlich subkutan oder intramuskulär verabreicht wird. Die Dosis wird schrittweise erhöht, sollte aber generell eine wöchentliche Dosis von 25 mg Methotrexat nicht übersteigen. Dosen über 20 mg/Woche können mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, einhergehen. Im Allgemeinen ist nach etwa 2 – 6 Wochen ein Ansprechen auf die Behandlung zu erwarten. Wenn das gewünschte therapeutische Ergebnis erreicht wurde, sollte die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Die Dosis sollte bei Bedarf erhöht werden, aber generell die maximale empfohlene wöchentliche Dosis von 25 mg nicht überschreiten. In Ausnahmefällen kann eine höhere Dosis klinisch gerechtfertigt sein, sollte aber eine maximale wöchentliche Dosis von 30 mg Methotrexat nicht überschreiten, da die Toxizität beträchtlich zunimmt.

#### Nieren- und Lebererkrankungen

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

Kreatinin-Clearance (ml/Min.)	% der Dosis zur Verabreichung
> 50	100 %
20 – 50	50 %
< 20	Methotrexat 25 mg/ml darf nicht angewendet werden.

*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 Kontraindikationen).*

#### Anwendung bei älteren Patienten:

Bei älteren Patienten sollte wegen der altersbedingten reduzierten Leber- und Nierenfunktion sowie der geringeren Folat-Reserven eine Dosisreduzierung erwogen werden.

#### Anwendung bei Patienten mit Verteilung im transzellulären Raum (Pleuraergüsse, Aszites):

Da sich die Halbwertszeit von Methotrexat bei Patienten mit Verteilung im transzellulären Raum bis auf das 4-fache der üblichen Dauer verlängern kann, kann eine Dosisreduzierung oder, in einigen Fällen, ein Aussetzen der Methotrexat-Verabreichung erforderlich sein (siehe Abschnitt Pharmakokinetik und Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).

#### Dauer und Art der Anwendung:

Dieses Arzneimittel ist für den einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Nordimet kann intramuskulär oder subkutan verabreicht werden. Siehe auch Abschnitt Hinweise für die Handhabung.

Die Gesamtdauer der Therapie wird vom Arzt festgelegt.

Die Lösung muss vor der Anwendung optisch überprüft werden.

Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden, die praktisch frei von Partikeln sind.

Jeder Kontakt von Methotrexat mit Haut oder Schleimhaut ist zu vermeiden! Bei Kontamination müssen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden! Siehe Abschnitt Hinweise für die Handhabung.

Die Behandlung von rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, schwerer Psoriasis vulgaris und Psoriasisarthritis mit Methotrexat 25 mg/ml ist eine Langzeitbehandlung.

#### Rheumatoide Arthritis

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist ein Ansprechen auf die Therapie nach 4 – 8 Wochen zu erwarten. Nach dem Aussetzen der Behandlung können die Symptome wieder auftreten.

### Schwere Formen der Psoriasis vulgaris und Psoriasisarthritis

Im Allgemeinen ist nach 2 – 6 Wochen ein Ansprechen auf die Behandlung zu erwarten. In Abhängigkeit von der Schwere der Symptome und der Laborwerte wird die Therapie entweder fortgesetzt oder beendet.

Hinweis:

Wenn von der oralen Einnahme zur parenteralen Anwendung gewechselt wird, kann wegen der variablen Bioverfügbarkeit von Methotrexat nach der oralen Einnahme eine Verringerung der Dosis notwendig sein. Eine Folsäure- oder Folinsäure-Substitution kann gemäss den aktuellen Therapierichtlinien erwogen werden.

### **Kontraindikationen**

Nordimet ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Leberinsuffizienz, wenn das Serumbilirubin > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) liegt (siehe auch Abschnitt Dosierung und Anwendung),
- Alkoholmissbrauch,
- Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter < 20 ml/Min. oder Serumkreatinin-Werten über 2 mg/dl (siehe auch Abschnitt Dosierung und Anwendung und Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen)),
- vorbestehenden Blutdyskrasien wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie,
- Immunschwäche,
- schweren, akuten oder chronischen Infektionen wie Tuberkulose und HIV,
- Stomatitis, Geschwüren in der Mundhöhle und bekannten aktiven gastrointestinalen Geschwüererkrankungen,
- Schwangerschaft, Stillzeit (siehe auch Abschnitt Schwangerschaft/Stillzeit),
- gleichzeitiger Impfung mit Lebendimpfstoffen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Patienten müssen unmissverständlich darauf hingewiesen werden, dass die Therapie nur **einmal wöchentlich** verabreicht werden darf und nicht jeden Tag. Eine falsche Anwendung von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen und sogar tödlich verlaufen. Das medizinische Fachpersonal und die Patienten sind entsprechend anzuweisen.

Patienten müssen während einer Therapie angemessen überwacht werden, damit Anzeichen für mögliche toxische Effekte oder Nebenwirkungen in geringstmöglicher Verzögerung erkannt und ausgewertet werden können.

Dementsprechend sollte Methotrexat nur von Ärzten oder unter ihrer Aufsicht verabreicht werden, deren Wissen und Erfahrung die Therapie mit Antimetaboliten einschliesst.

Wegen der Möglichkeit schwerer oder sogar fataler toxischer Reaktionen müssen die Patienten umfassend über die bestehenden Risiken (einschliesslich der frühen Zeichen und Symptome für Toxizität) und die empfohlenen Sicherheitsmassnahmen aufgeklärt werden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es sehr wichtig ist, sofort ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Symptome einer Intoxikation auftreten. Auch über die notwendige nachfolgende Überwachung der Symptome einer Intoxikation (einschliesslich regelmässiger Laboruntersuchungen) müssen die Patienten informiert werden.

Dosen über 20 mg/Woche können mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, verbunden sein.

Es gibt Berichte darüber, dass Methotrexat beim Menschen während der Therapie und für kurze Zeit nach deren Absetzen zu Fertilitätsstörung, Oligospermie, Menstruationsstörung und Amenorrhö führt. Darüber hinaus verursacht Methotrexat beim Menschen Embryotoxizität, Fehlgeburten und fetale Fehlbildungen. Die möglichen Risiken durch Auswirkungen auf die Fortpflanzung sollten deswegen mit zeugungsfähigen Patienten und gebärfähigen Patientinnen besprochen werden (siehe Abschnitt Schwangerschaft/Stillzeit). Mit Methotrexat behandelte Männer sollten während der Therapie und mindestens sechs Monate nach Abschluss der Therapie keine Kinder zeugen. Da die Behandlung mit Methotrexat zu einer schweren und möglicherweise irreversiblen

Spermatogenese führen kann, sollten Männer sich vor Beginn der Therapie über die Möglichkeit der Spermienkonservierung beraten lassen.

Der Kontakt von Methotrexat mit Haut oder Schleimhaut ist zu vermeiden. Bei Kontamination müssen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden.

### **Empfohlene Untersuchungen und Sicherheitsmassnahmen**

#### Vor Therapiebeginn mit Methotrexat oder bei Wiederaufnahme der Methotrexat-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, 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):

Eine erhöhte Frequenz von Kontrolluntersuchungen sollte auch beim Erhöhen der Dosis erwogen werden.

Insbesondere ältere Patienten sollten in kurzen Abständen auf frühe Zeichen für eine Toxizität untersucht werden.

1. Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.

2. Vollständiges Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten.

Eine durch Methotrexat verursachte hämatopoetische Suppression kann abrupt und bei anscheinend sicheren Dosierungen auftreten. Bei jeglichem schwerwiegendem Abfall der Konzentration an Leukozyten oder Thrombozyten muss das Arzneimittel abgesetzt und eine angemessene unterstützende Therapie durchgeführt werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, alle Zeichen und Symptome für eine Infektion zu melden. Bei Patienten, die gleichzeitig hämotoxische Arzneimittel wie z. B. Leflunomid verabreicht bekommen, sollten Blutbild und Thrombozyten engmaschig überwacht werden.

Bei einer längerfristigen Methotrexat-Therapie müssen auch Knochenmarkbiopsien durchgeführt werden.

3. Leberfunktionstests:

Besondere Aufmerksamkeit sollte dem Auftreten von Lebertoxizität geschenkt werden. Wenn Anomalien in Leberfunktionstests oder nach einer Leberbiopsie auftreten bzw. sich während der Therapie entwickeln, sollte mit der Behandlung nicht begonnen bzw. die Behandlung ausgesetzt werden. Solche Anomalien sollten sich innerhalb von zwei Wochen normalisieren und die Behandlung kann dann nach Ermessen des Arztes wieder aufgenommen werden.

Ein vorübergehender Anstieg der Transaminase-Werte auf das Zwei- bis Dreifache der Obergrenze des Normbereichs wurde mit einer Häufigkeit von 13 – 20 % bei behandelten Patienten beobachtet.

Anhaltende Anomalien der Leberenzyme und/oder ein Abfall des Serumalbumins können Zeichen für eine schwere Hepatotoxizität sein.

Die Enzymdiagnostik erlaubt keine zuverlässige Vorhersage der Entwicklung einer morphologisch nachweisbaren Hepatotoxizität, d. h., selbst bei unauffälligen Transaminase-Werten kann eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose oder, in selteneren Fällen, auch eine Leberzirrhose vorliegen.

Der Nutzen einer Leberbiopsie zur Überwachung der Hepatotoxizität bei rheumatologischen Indikationen ist nicht belegt. Die Notwendigkeit einer Leberbiopsie bei Psoriasis-Patienten vor oder während der Therapie ist umstritten.

Es bedarf weiterer Forschungen, um zu zeigen, ob fortlaufende chemische Lebertests oder Propeptid vom Kollagen Typ III die Hepatotoxizität ausreichend ermitteln können. Die Bewertung sollte zwischen Patienten mit und ohne Risikofaktoren unterscheiden. Zu den Risikofaktoren gehören vorheriger 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 oder Kumulativdosen von 1,5 g oder mehr.

Im Falle eines konstanten Anstiegs der Leberenzyme sollte ein Herabsetzen der Dosis oder das Aussetzen der Therapie in Betracht gezogen werden.

Wegen der potenziell toxischen Auswirkungen auf die Leber sollten zusätzliche hepatotoxische Arzneimittel während der Behandlung mit Methotrexat nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist zwingend notwendig. Der Konsum von Alkohol sollte vermieden oder minimiert werden (siehe Abschnitt

Interaktionen). Eine engmaschigere Überwachung der Leberenzyme sollte bei Patienten durchgeführt werden, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel bekommen (z. B. Leflunomid). Dies gilt auch bei der gleichzeitigen Verabreichung von hämotoxischen Arzneimitteln.

Generell ist bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus besondere Vorsicht geboten, da sich in Einzelfällen während der Methotrexat-Therapie ohne vorherigen Anstieg der Transaminase-Werte eine Leberzirrhose entwickelt hat.

#### 4. Die Nierenfunktion muss durch Nierenfunktionstests und Urinuntersuchungen überwacht werden.

Wenn der Serumkreatinin-Spiegel erhöht ist, sollte die Dosis gesenkt werden. Bei Serumkreatinin-Werten über 2 mg/dl, sollte keine Methotrexat-Behandlung erfolgen.

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

Bei Personen, bei denen die Nierenfunktion beeinträchtigt sein könnte (z. B. bei älteren Patienten), ist eine engmaschigere Überwachung angezeigt. Dies gilt insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die Auswirkungen auf die Ausscheidung von Methotrexat haben, Nierenschäden verursachen (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika) oder die potenziell zur Schädigung der Blutbildung führen können. Wenn Risikofaktoren wie eine eingeschränkte Nierenfunktion vorhanden sind (auch bereits bei grenzwertigen Laborergebnissen), wird von einer gleichzeitigen Verabreichung nichtsteroidaler Antiphlogistika abgeraten. Dehydrierung kann ebenfalls die Toxizität von Methotrexat verstärken.

#### 5. Atmungssystem:

Befragung der Patienten zu möglichen Lungenfunktionsstörungen, bei Bedarf Lungenfunktionstest.

Eine akute oder chronische interstitielle Pneumonie, oft in Verbindung mit Bluteosinophilie, kann auftreten und es wurde über Todesfälle berichtet. Zu den Symptomen zählen typischerweise Dyspnoe, Husten (besonders ein trockener, unproduktiver Husten), Schmerzen im Brustkorb und Fieber, auf welche Patienten bei jedem Nachuntersuchungstermin überprüft werden müssen. Patienten müssen über die Risiken einer Pneumonie aufgeklärt und aufgefordert werden, sofort ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie einen persistenten Husten oder eine persistente Dyspnoe entwickeln.

Methotrexat darf Patienten mit pulmonalen Symptomen nicht mehr verabreicht werden und gründliche Untersuchungen (einschliesslich Thorax-Röntgen) müssen durchgeführt werden, um eine Infektion und Tumoren 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.

Durch Methotrexat hervorgerufene pulmonale Erkrankungen waren nicht in allen Fällen vollständig reversibel.

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

Durch Methotrexat hervorgerufene pulmonale Erkrankungen wie Pneumonitis können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie akut auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und wurden bei allen Dosierungen (auch bei niedrigen Dosen von 7,5 mg/Woche) beobachtet.

Während einer Methotrexat-Therapie können opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-carinii-Pneumonie auftreten, die zum Tode führen können. Wenn Patienten sich mit pulmonalen Symptomen vorstellen, sollte die Möglichkeit einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit beeinträchtigter Lungenfunktion ist besondere Vorsicht geboten.

Wegen einer möglichen Aktivierung ist auch bei vorhandenen inaktiven chronischen Infektionen wie Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C erhöhte Aufmerksamkeit erforderlich.

#### 6. Aufgrund seiner Auswirkungen auf das Immunsystem kann Methotrexat den Erfolg von Impfungen beeinträchtigen und die Ergebnisse immunologischer Tests beeinflussen.

Es darf keine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen erfolgen.

#### 7. Bei Patienten, denen eine geringe Dosierung Methotrexat verabreicht wird, können maligne Lymphome auftreten. In diesem Fall muss Methotrexat abgesetzt werden. Sollte keine spontane Regression der Lymphome eintreten, muss mit einer zytotoxischen Therapie begonnen werden.

Bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen (transzellulärer Raum) wie Aszites oder Pleuraergüssen verlängert sich die Halbwertszeit von Methotrexat im Plasma.

Pleuraergüsse und Aszites müssen vor Beginn der Behandlung mit Methotrexat entwässert werden.

Erkrankungen, die zur Dehydrierung führen wie Emesis, Durchfall oder Stomatitis können die Toxizität von Methotrexat aufgrund erhöhter Substanzkonzentrationen erhöhen. In diesen Fällen muss die Methotrexat-Therapie unterbrochen werden, bis die Symptome zurückgehen.

Es ist wichtig, Patienten mit möglicherweise erhöhter Methotrexat-Konzentration innerhalb von 48 Stunden nach der Verabreichung zu erkennen, da die Methotrexat-Toxizität ansonsten irreversibel sein kann.

Durchfall und ulzeröse Stomatitis können toxische Auswirkungen sein und erfordern einen Therapieabbruch, ansonsten können hämorrhagische Enteritis und Tod durch intestinale Perforation auftreten.

Wenn Hämatemesis, schwarzer Stuhl oder Blut im Stuhl auftreten, muss die Therapie unterbrochen werden.

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

8. Die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren wird nicht empfohlen, da für diese Population keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen (siehe Abschnitt Dosierung und Anwendung).

Durch Strahlung verursachte Dermatitis und Sonnenbrand können während der Methotrexat-Therapie wieder auftreten („Recall“-Reaktion). Psoriasis-Läsionen können sich während UV-Einstrahlung und gleichzeitiger Verabreichung von Methotrexat verschlimmern.

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

Vor der Verabreichung von Nordimet ist eine Schwangerschaft auszuschliessen.

Methotrexat verursacht beim Menschen Embryotoxizität, Fehlgeburten und fetale Fehlbildungen.

Methotrexat beeinträchtigt während seiner Anwendung die Spermatogenese und Oogenese, was zu verminderter Fertilität führen kann. Diese Effekte scheinen nach Ende der Therapie zurückzugehen.

Während der Therapie und mindestens sechs Monate nach Abschluss der Therapie sollten Männer und Frauen auf eine effektive Empfängnisverhütung achten. Die möglichen Risiken durch Auswirkungen auf die Fortpflanzung sollten mit gebärfähigen Patientinnen besprochen werden und ihre Partner sollten entsprechend beraten werden (siehe Abschnitt Schwangerschaft/Stillzeit).

## Interaktionen

Tierversuche ergaben, dass die Verabreichung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) einschliesslich Salicylsäure eine Verringerung der tubulären Methotrexat-Ausscheidung zur Folge hatte und dementsprechend dessen toxische Auswirkungen verstärkten. In klinischen Studien, bei denen NSAR und Salicylsäure als Begleitmedikation Patienten mit rheumatoider Arthritis verabreicht wurden, konnte jedoch keine Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet werden. Die Behandlung von rheumatoider Arthritis mit solchen Arzneimitteln kann während der Therapie mit Methotrexat in niedriger Dosierung fortgesetzt werden, sofern eine engmaschige medizinische Überwachung gewährleistet ist.

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

Patienten, die während der Therapie mit Methotrexat potenziell hepatotoxische und hämotoxische Arzneimittel wie Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin und Retinoide einnehmen, sollten auf erhöhte Hepatotoxizität engmaschig überwacht werden. Während der Behandlung mit Methotrexat 25 mg/ml sollte der Konsum von Alkohol vermieden werden.

Die Verabreichung zusätzlicher hämotoxischer Arzneimittel wie Metamizol erhöht die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender hämotoxischer Nebenwirkungen von Methotrexat.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Methotrexat, Antikonvulsiva (reduzierte Serumspiegel von Methotrexat) und 5-Fluorouracil (erhöhte  $t_{1/2}$  von 5-Fluorouracil) müssen beachtet werden.

Salicylate, Phenylbutazon, Phenytoin, Barbiturate, Tranquilizer, orale Kontrazeptiva, Tetrazykline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide und p-Aminobenzoessäure verdrängen Methotrexat aus seiner Bindung an Serumalbumin und erhöhen dadurch die Bioverfügbarkeit (indirekte Dosiserhöhung).

Auch Probenecid und milde 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 Breitband-Antibiotika 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 wie Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin, muss das Risiko ausgeprägter Störungen der Hämatopoese während der Therapie mit Methotrexat beachtet werden.

Die gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die einen Folatmangel verursachen können wie Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, kann zu erhöhter Methotrexat-Toxizität führen. Dementsprechend ist bei Patienten mit einem bereits bestehenden Folsäuremangel besondere Vorsicht angebracht.

Andererseits kann die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die Folsäure enthalten, oder von Vitaminpräparaten, die Folsäure oder deren Derivate enthalten, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Methotrexat 25 mg/ml und anderen Antirheumatika wie Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin ist generell keine erhöhte Toxizität von Methotrexat zu erwarten.

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

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, was zum Auftreten von Myalgie und Schüttelfrost führte.

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

Der exzessive Genuss von koffein- oder theophyllinhaltigen Getränken (Kaffee, koffeinhaltige Getränke, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie 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. Bei Kombination dieser beiden Wirkstoffe muss die Dosis dementsprechend angepasst werden.

Insbesondere bei orthopädischen Eingriffen, bei denen das Risiko einer Infektion sehr hoch ist, muss eine Kombination von Methotrexat mit immunmodulierenden Arzneimitteln mit Vorsicht angewandt werden.

Anästhetika auf Stickoxidbasis verstärken die Wirkung von Methotrexat auf den Folsäurestoffwechsel und führen zu schwerer, unkalkulierbarer Myelosuppression und Stomatitis. Dies kann durch die Verabreichung von Kalziumfolinat gemildert werden.

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

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

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

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

## **Schwangerschaft/Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Methotrexat 25 mg/ml ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt Kontraindikationen). Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, besonders im ersten Trimenon (siehe Abschnitt Präklinische Daten). Methotrexat erwies sich beim Menschen als teratogen; es wurde beobachtet, dass es Fehlgeburten und/oder fetale Fehlbildungen verursacht. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten schwangeren Frauen (42) ergaben eine erhöhte Inzidenz (1:14) von Missbildungen (kranial, kardiovaskulär und an den Extremitäten). War Methotrexat vor der Empfängnis abgesetzt worden, wurde über normale Schwangerschaften berichtet. Bei gebärfähigen Frauen muss eine bestehende Schwangerschaft vor dem Beginn der Therapie durch geeignete Untersuchungen wie einem Schwangerschaftstest sicher ausgeschlossen werden. Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden. Geschlechtsreife Patienten (Frauen und Männer) müssen während und mindestens 6 Monate nach Abschluss der Therapie mit Methotrexat 25 mg/ml eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen). Sollte es in diesem Zeitraum dennoch zu einer Schwangerschaft kommen, sollte eine medizinische Beratung über das Risiko schädlicher Therapieauswirkungen auf das Kind erfolgen.

#### *Fertilität*

Da Methotrexat genotoxische Wirkungen haben kann, wird allen Frauen mit Kinderwunsch geraten, möglichst noch vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle zu konsultieren. Männer sollten sich bezüglich der Möglichkeit der Spermakonservierung beraten lassen, bevor sie mit der Therapie beginnen.

#### *Stillzeit*

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

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Während der Behandlung können Beeinträchtigungen des Zentralnervensystems wie Müdigkeit oder Verwirrung auftreten. Darum kann Methotrexat 25 mg/ml in Einzelfällen geringen oder mässigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen hängen von der Dosis und der Frequenz der Therapie mit Methotrexat 25 mg/ml ab. Da jedoch schwere Nebenwirkungen sogar bei geringen Dosierungen auftreten können, ist es unabdingbar, dass der behandelnde Arzt die Patienten regelmässig und in kurzen Abständen 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 Überdosierung). Die Methotrexat-Therapie 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.

Die Häufigkeitsangaben sind folgendermassen 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).

Weitere Einzelheiten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen. Innerhalb einer Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

*Sehr selten:* Sepsis, opportunistische Infektionen (mit Todesfolge in einigen Fällen), Infektionen durch Zytomegalie-Virus. Ausserdem wurde über Nokardiose, Histoplasma- und Cryptococcus-Mykose sowie disseminierten Herpes simplex berichtet.

#### *Herzerkrankungen*

*Selten:* Hypotonie, Perikarditis, Perikardeffusion, Perikardtampnade



### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

*Häufig:* Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie

*Gelegentlich:* Panzytopenie, Agranulozytose, hämatopoetische Störungen

*Selten:* megaloblastische Anämie

*Sehr selten:* Schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, aplastische Anämie. Lymphadenopathie, lymphoproliferative Störungen (teilweise reversibel), Eosinophilie und Neutropenie. Erste Zeichen dieser lebensbedrohlichen Nebenwirkungen können sein: Fieber, Halsschmerzen, Geschwüre der Mundschleimhaut, grippeähnliche Beschwerden, starke Erschöpfung, Epistaxis und Dermatorrhagie. Wenn die Anzahl der Blutzellen signifikant zurückgeht, muss die Anwendung von Methotrexat sofort unterbrochen werden.

### *Erkrankungen des Immunsystems*

*Gelegentlich:* Schwere allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock

*Sehr selten:* Immunsuppression, Hypogammaglobulinämie, allergische Vaskulitis

### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

*Gelegentlich:* Diabetes mellitus

### *Psychiatrische Erkrankungen*

*Gelegentlich:* Depression

*Selten:* Stimmungsschwankungen

*Sehr selten:* Schlaflosigkeit

### *Erkrankungen des Nervensystems*

*Häufig:* Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schläfrigkeit

*Gelegentlich:* Vertigo, Verwirrtheit, Anfälle

*Sehr selten:* Schmerz, muskuläre Asthenie oder Parästhesie der Extremitäten, Störungen des Geschmackssinnes (metallischer Geschmack), akute aseptische Meningitis mit Meningismus (Lähmung, Erbrechen)

### *Augenerkrankungen*

*Selten:* Schwere Sehstörungen

*Sehr selten:* Konjunktivitis, Retinopathie

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

*Gelegentlich:* Lymphom in Einzelfällen, das in einigen Fällen von selbst zurückging, nachdem die Methotrexat-Therapie ausgesetzt wurde. Eine neuere Studie konnte nicht nachweisen, dass Methotrexat die Lymphominzidenz erhöht

### *Gefässerkrankungen*

*Gelegentlich:* Vaskulitis (als System schwerwiegender Toxizität)

*Selten:* thromboembolische Ereignisse (einschliesslich arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefe Beinvenenthrombose, retinale Venenthrombose, Lungenembolie)

### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums*

*Häufig:* Lungenkomplikationen aufgrund von interstitieller Alveolitis/Pneumonitis und daraus resultierende Todesfälle (unabhängig von der Dosierung und der Dauer der Methotrexat-Therapie). Typische Symptome können sein: allgemeines Unwohlsein, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit bis hin zu Atemnot im Ruhezustand, Schmerzen im Brustkorb, Fieber. Sollten sich derartige Komplikationen abzeichnen, muss die Behandlung mit Methotrexat 25 mg/ml sofort abgesetzt und Infektionen (einschliesslich Pneumonie) ausgeschlossen werden.

*Gelegentlich:* Lungenfibrose

*Selten:* Pharyngitis, Apnoe, asthmähnliche Reaktionen mit Husten, Dyspnoe und pathologischen Ergebnissen im Lungenfunktionstest

*Sehr selten:* Pneumocystis-carinii-Pneumonie und andere Lungenentzündungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen Pleuraerguss

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

*Sehr häufig:* Appetitlosigkeit (60-70%), Übelkeit (60-70%), Erbrechen, Bauchschmerzen, Entzündung und Geschwürbildung auf der Mund- und Rachenschleimhaut (besonders während der ersten 24 – 48 Stunden nach der Verabreichung von Methotrexat 25 mg/ml) Stomatitis (20-30%), Dyspepsie (bis 60%)

*Häufig:* Durchfall (besonders während der ersten 24 – 48 Stunden nach der Verabreichung von Methotrexat 25 mg/ml)

*Gelegentlich:* Gastrointestinale Geschwüre und Blutungen

*Selten:* Enteritis, Meläna, Gingivitis, Malabsorption

*Sehr selten:* Hämatemesis, toxisches Megakolon

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

*Sehr Häufig:* Erhöhung von Leberenzymen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalische Phosphatase und Bilirubin) (bis 70%)

*Gelegentlich:* Allmähliche Verfettung der Leber, Fibrose und Zirrhose (tritt trotz regelmässiger Überwachung und normaler Leberenzyme oft auf), Absinken des Serumalbumins

*Selten:* Reaktivierung von chronischer Hepatitis, akute Leberdegeneration, Leberversagen. Des Weiteren wurden Begleithepatitis durch Herpes simplex und Leberinsuffizienz beobachtet (siehe auch die Anmerkungen zur Leberbiopsie in Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen.

*Sehr selten:* Akute Hepatitis und Hepatotoxizität

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

*Häufig:* Exanthem, Erythem, Juckreiz

*Gelegentlich:* Nesselausschlag, Lichtempfindlichkeit, erhöhte Pigmentierung der Haut, Haarausfall, verzögerte Wundheilung, vermehrte Rheumaknötchen, Herpes zoster, schmerzende Psoriasis-Läsionen (Psoriasis-Läsionen können sich durch UV-Bestrahlung während der Methotrexat-Therapie verschlimmern, siehe auch Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen), schwere toxische Reaktionen: Vaskulitis, herpesartiger Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

*Selten:* Vermehrte Pigmentveränderungen der Nägel, Onycholyse, Akne, Petechien, Ekchymose, Erythema multiforme, erythematöser Hautausschlag

*Sehr selten:* Akute Paronychie, Furunkulose, Telangiektasie

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

*Gelegentlich:* Arthralgie, Myalgie, Osteoporose

*Selten:* Ermüdungsfraktur

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

*Gelegentlich:* Entzündung und Geschwürbildung der Harnblase (eventuell mit Hämaturie), Dysurie

*Selten:* Nierenversagen, Oligurie, Anurie, Azotämie

*Sehr selten:* Proteinurie

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

*Gelegentlich:* Nach intramuskulärer Verabreichung von Methotrexat können lokale Reaktionen (brennender Schmerz) oder Schäden (Bildung eines sterilen Abszesses, Zerstörung von Fettgewebe) an der Einstichstelle vorkommen

*Sehr selten:* Fieber. Die subkutane Verabreichung von Methotrexat zeigt gute Verträglichkeit an der Einstichstelle. Bisher wurden nur leichte lokale Hautreaktionen beobachtet, deren Anzahl im Laufe der Behandlung zurückgeht

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

*Gelegentlich:* Entzündung und Geschwürbildung der Vagina

*Selten:* Oligospermie, Menstruationsstörungen

*Sehr selten:* Verlust der Libido, Impotenz, Vaginalausfluss, Unfruchtbarkeit, Gynäkomastie

Auftreten und Schweregrad von Nebenwirkungen sind von der Dosierung der Verabreichungshäufigkeit abhängig. Aber da auch bei niedrigen Dosen schwere Nebenwirkungen auftreten können, ist es ratsam, die Patienten regelmässig in kurzen Abständen ärztlich zu untersuchen.

Wenn Methotrexat intramuskulär verabreicht wird, können häufig lokale Nebenwirkungen (brennender Schmerz) oder Schäden (Bildung eines sterilen Abszesses, Zerstörung von Fettgewebe) an der Einstichstelle vorkommen. Die Verabreichung von Methotrexat unter die Haut (subkutan) ist lokal gut verträglich. Hier wurden nur leichte lokale Hautreaktionen beobachtet, die während der Therapie abnahmen.

## **Überdosierung**

### a) Symptome einer Überdosierung

Die Toxizität von Methotrexat hat 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 Geschwülbildung und gastrointestinale Blutungen. Einige Patienten wiesen keine Anzeichen einer Überdosierung auf.

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

### b) Behandlung einer Überdosierung

Kalziumfolinat ist das spezifische Gegenmittel, um die toxischen Nebenwirkungen 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. 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 Ablagerung von Methotrexat und/oder seinen Metaboliten in den Nierenkanälchen zu verhindern. Weder die Hämodialyse noch die Peritonealdialyse ergaben eine verbesserte Methotrexat-Ausscheidung. Eine effektive Methotrexat-Clearance wurde bei einer akuten intermittierenden Hämodialyse mit High-Flux-Dialysator festgestellt. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyarthritischen Formen juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis arthropathica oder Psoriasis vulgaris kann die Verabreichung von Fol- oder Folsäure die Toxizität von Methotrexat reduzieren (gastrointestinale Symptome, Entzündung der Mundschleimhaut, Haarausfall und Anstieg der Leberenzyme), siehe Abschnitt Interaktionen. Vor der Anwendung von Folsäure-Produkten empfiehlt es sich, die Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel zu überwachen, da Folsäure vor allem bei Erwachsenen über 50 Jahren ein bestehendes Vitamin-B<sub>12</sub>-Defizit verdecken kann.

## **Eigenschaften/Wirkungen**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, Folsäure-Analoga.

ATC-Code: L04AX03

Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist, der zur Klasse der zytotoxischen Wirkstoffe, bekannt als Antimetaboliten, gehört. Es wirkt durch die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolatreduktase und hemmt dadurch die DNA-Synthese. Bislang konnte noch nicht geklärt werden, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung von Psoriasis, Psoriasis arthropathica und chronischer Polyarthritits auf einen entzündungshemmenden oder immunsuppressiven Effekt zurückzuführen ist und in welchem Masse ein durch Methotrexat induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration am Entzündungsort zu diesen Effekten beiträgt.

## **Pharmakokinetik**

Nach oraler Einnahme wird Methotrexat im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei einer Therapie mit niedriger Dosis ( $7,5 \text{ mg/m}^2 - 80 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche) hat Methotrexat eine durchschnittliche Bioverfügbarkeit von etwa 70 %, obwohl beträchtliche inter- und intraindividuelle Abweichungen (25 – 100 %) möglich sind. Spitzenkonzentrationen im Plasma werden innerhalb von 1 – 2 Stunden erreicht. Subkutane, intravenöse und intramuskuläre Verabreichungen ergaben eine ähnliche Bioverfügbarkeit. Methotrexat ist zu ungefähr 50 % an Serumproteine

gebunden. Bei der Verteilung in das Körpergewebe erfolgt eine Anreicherung vor allem in Leber, Niere und Milz in Form von Polyglutamaten, die über Wochen und Monate anhalten kann. Wenn Methotrexat in kleinen Dosen verabreicht wird, geht es nur geringfügig in den Liquor über. Bei hohen Dosen (300 mg/kg Körpergewicht) wurden Konzentrationen zwischen 4 und 7 µg/ml im Liquor gemessen. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit liegt bei 6 – 7 Stunden und weist erhebliche Abweichungen (3 – 17 Stunden) auf. Bei Patienten mit Flüssigkeit in transzellulären Räumen (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertszeit das 4-Fache der normalen Zeitspanne verlängert werden. Ungefähr 10 % des verabreichten Methotrexats werden in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat. Die Ausscheidung findet hauptsächlich in unveränderter Form statt, und zwar vor allem über die Niere durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion in den proximalen Tubulus. Ungefähr 5 – 20 % des Methotrexats und 1 – 5 % des 7-Hydroxymethotrexats werden durch die Galle ausgeschieden. Es existiert ein ausgeprägter enterohepatischer Blutfluss.

Im Falle einer Niereninsuffizienz verzögert sich die Ausscheidung beträchtlich. Eine Beeinträchtigung der Ausscheidung bei Leberinsuffizienz ist nicht bekannt.

Bei Ratten und Affen durchdringt Methotrexat die Plazentaschranke.

## **Präklinische Daten**

### Chronische Toxizität

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

### Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

Langzeitstudien an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben keine Evidenz für ein tumorigenes Potenzial von Methotrexat. Methotrexat verursacht Gen- und Chromosomenmutationen, sowohl in vitro als auch in vivo. Beim Menschen wird ein mutagener Effekt vermutet.

### Reproduktionstoxikologie

Teratogene Effekte wurden bei vier Spezies (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Katzen) beobachtet. Bei Rhesusaffen traten keine dem Menschen vergleichbaren Missbildungen auf.

## **Sonstige Hinweise**

### *Inkompatibilitäten*

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf das Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### *Haltbarkeit*

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «Exp.» angegebenen Datum verwendet werden.

### *Besondere Lagerungshinweise*

Nicht über 25°C lagern. Den Behälter im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### *Hinweise für die Handhabung*

Handhabung und Entsorgung müssen den nationalen Bestimmungen für zytotoxische Präparate entsprechen.

Schwangere medizinische Fachkräfte sollten Methotrexat 25 mg/ml nicht handhaben und/oder es verabreichen.

Methotrexat darf nicht in Kontakt mit Haut oder Schleimhaut kommen. Bei Kontamination müssen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verbrauchte Lösung muss entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Präparate zu entsorgen.

## **Zulassungsnummer**

65839 (Swissmedic)

## **Packungen**

Nordimet 7.5 mg, Fertigspritze: 1, 4. [A]

Nordimet 10 mg, Fertigspritze: 1, 4. [A]

Nordimet 12.5 mg, Fertigspritze : 1, 4. [A]

Nordimet 15 mg, Fertigspritze: 1, 4. [A]

Nordimet 17.5 mg, Fertigspritze : 1, 4. [A]

Nordimet 20 mg, Fertigspritze: 1, 4. [A]

Nordimet 22.5 mg, Fertigspritze : 1, 4. [A]

Nordimet 25 mg, Fertigspritze: 1, 4. [A]

Jede Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Alkoholtupfer bzw. 4 Fertigspritzen und 8 Alkoholtupfer.

### **Zulassungsinhaberin**

Nordic Pharma GmbH, Zürich.

### **Stand der Information**

Juli 2017