Nordimet

Nordic Pharma GmbH

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Methotrexat als Methotrexat-Dinatrium.

Hilfsstoffe

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

Natriumgehalt: max. 8 mg/ml.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionslösung in einer Fertigspritze zur i.m. oder s.c. Anwendung:

Methotrexat-Konzentration 25 mg/ml

1 Fertigspritze zu 0.3 ml enthält 7.5 mg Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium)

1 Fertigspritze zu 0.4 ml enthält 10 mg Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium)

1 Fertigspritze zu 0.5 ml enthält 12.5 mg Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium)

1 Fertigspritze zu 0.6 ml enthält 15 mg Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium)

1 Fertigspritze zu 0.7 ml enthält 17.5 mg Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium)

1 Fertigspritze zu 0.8 ml enthält 20 mg Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium)

1 Fertigspritze zu 0.9 ml enthält 22.5 mg Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium)

1 Fertigspritze zu 1.0 ml enthält 25 mg Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium)

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;

-Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem, steroidabhängigem Morbus Crohn in Kombination mit Kortikosteroiden und zur Aufrechterhaltung der Remission bei Patienten, die auf Methotrexat angesprochen haben, als Monotherapie.

Dosierung/Anwendung

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat

Zur Behandlung rheumatologischer Erkrankungen, Erkrankungen der Haut oder Morbus Crohn 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.

Patienten müssen in der korrekten Injektionstechnik unterwiesen und geschult werden, wenn sie sich Methotrexat selbst verabreichen. Die erste Injektion mit Nordimet sollte unter direkter medizinischer Überwachung durchgeführt werden.

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^2 Körperoberfläche wöchentlich. Bei therapierefraktären Fällen kann die wöchentliche Dosis auf 20 mg/m^2 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 «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.

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn

Induktionstherapie

Die empfohlene Initialdosis beträgt 25 mg, die einmal wöchentlich subkutan verabreicht wird. Sobald die Patienten ausreichend auf die Kombinationstherapie angesprochen haben, sollten die Kortikosteroide ausgeschlichen werden.

Erhaltungstherapie

Wenn der Patient ca. 16-24 Wochen nach Beginn der Induktionstherapie die Remission erreicht hat, wird eine Erhaltungsdosis von 15 mg einmal wöchentlich subkutan als Monotherapie empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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 «Kontraindikationen»).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Tabelle 1: Dosisanpassung für Methotrexatdosen < 100 mg/m^2 bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (niedrig dosiertes Methotrexat).

Kreatinin-Clearance (ml/Min.)	% der Dosis zur Verabreichung
≥60	100 %
30–59	50 %
< 30	Methotrexat darf nicht angewendet werden.

Ältere 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 «Pharmakokinetik und Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Dauer und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist für den einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Verabreichung bei Rheumatoider Arthritis, polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis und schweren Formen der Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica

Nordimet kann intramuskulär oder subkutan verabreicht werden (siehe «Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat»).

Verabreichung bei Morbus Crohn

Nordimet wird subkutan verabreicht (siehe «Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat»).

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 «Hinweise für die Handhabung»)!

Die Behandlung von rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, schwerer Psoriasis vulgaris, Psoriasisarthritis und Morbus Crohn mit Methotrexat 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.

Morbus Crohn

Bei Patienten mit Morbus Crohn ist ein Ansprechen auf die Behandlung nach 8–12 Wochen zu erwarten.

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 «Dosierung und Anwendung»);

-Alkoholmissbrauch;

-Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter < 20 ml/min oder Serumkreatinin-Werten über 2 mg/dl [siehe «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 Geschwürerkrankungen;

-Schwangerschaft, Stillzeit (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»);

-gleichzeitiger Impfung mit Lebendimpfstoffen;

-Verabreichung von Methotrexat nach Lachgas-Anästhesie.

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.

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

Fertilität und Fortpflanzung

Fertilität

Es gibt Berichte darüber, dass Methotrexat beim Menschen während der Therapie und für kurze Zeit nach deren Absetzen zu Oligospermie, Menstruationsstörung und Amenorrhö führt. Ausserdem kann es zur Beeinträchtigung der Fertilität führen, wobei Spermatogenese und Oogenese während der Dauer der Anwendung betroffen sind- diese Effekte scheinen nach Beendigung der Therapie reversibel zu sein.

Teratogenität – Fortpflanzungsrisiko

Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Fehlgeburten und fetalen Fehlbildungen. Daher sind die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Spontanaborte und kongenitale Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»). Vor der Anwendung von Nordimet muss bestätigt werden, dass keine Schwangerschaft vorliegt. Wenn gebärfähige Frauen behandelt werden, müssen sie während der Therapie und für mindestens sechs Monate danach eine effektive Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Für Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern, siehe «Schwangerschaft, Stillzeit».

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 schwerwiegenden 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:

Es muss besonders auf das mögliche Auftreten einer Lebertoxizität geachtet werden. Wenn anhaltende oder signifikante Auffälligkeiten in Leberfunktionstests, in Tests auf andere nichtinvasive Marker für eine Leberfibrose oder in Leberbiopsien vorliegen, darf die Behandlung nicht begonnen bzw. muss sie abgebrochen werden.

Bei 13–20 % der Patienten wurde ein vorübergehender Anstieg der Transaminasenwerte auf das Zwei- bis Dreifache der Obergrenze des Normbereichs beobachtet. Anhaltende Auffälligkeiten bei den Leberenzymen und/oder eine Abnahme des Serumalbumins können Anzeichen für eine schwere Hepatotoxizität sein.

Anhand der Enzymdiagnostik ist keine zuverlässige Vorhersage der Entwicklung einer morphologisch nachweisbaren Hepatotoxizität möglich, d. h.; dass selbst bei unauffälligen Transaminasenwerten eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose oder, in selteneren Fällen, auch eine Leberzirrhose vorliegen kann.

Zur Überwachung des Zustands der Leber sollten, je nach den lokalen klinischen Leitlinien und der Verfügbarkeit der Verfahren, nichtinvasive diagnostische Optionen in Betracht gezogen werden. Im Einzelfall sollte die Durchführung einer Leberbiopsie zur Diagnose einer Lebererkrankung erwogen werden. Dabei sind die Begleiterkrankungen des Patienten, seine Krankengeschichte und die mit der Biopsie verbundenen Risiken zu berücksichtigen. Zu den Risikofaktoren für eine Hepatotoxizität gehören übermässiger Alkoholkonsum in der Vergangenheit, dauerhaft erhöhte Leberenzyme, eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte, erbliche Lebererkrankungen in der Familie, Diabetes mellitus, Fettleibigkeit (Adipositas) und früherer Kontakt mit hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien sowie eine vorangegangene längere Behandlung mit Methotrexat.

Im Falle eines andauernden Anstiegs der Leberenzyme sollte eine Reduzierung der Dosis oder das Absetzen der Therapie in Betracht gezogen werden.

Aufgrund der potenziell toxischen Wirkung auf die Leber sollten während der Behandlung mit Methotrexat keine zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimittelgegeben werden – es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich – und der Konsum von Alkohol sollte vermieden oder stark reduziert werden (siehe «Interaktionen»). Bei Patienten, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel anwenden (z.B. Leflunomid), sollten die Leberenzyme noch

engmaschiger kontrolliert werden.

Bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus ist generell besondere Vorsicht geboten, da sich unter der Behandlung mit Methotrexat in Einzelfällen auch ohne Anstieg der Transaminasenwerte 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.

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.

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 «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.

9.Lachgas-Anästhesie

Die Verabreichung von Methotrexat nach Lachgas-Anästhesie ist kontraindiziert. Die Verwendung von Distickstoffmonoxid Anästhetika verstärkt den Effekt von Methotrexat auf den Folat Stoffwechsel, was zu einer erhöhten Toxizität wie schwerwiegende unvorhersehbare Myelosuppression, Stomatitis und Neurotoxizität führt (siehe «Kontraindikationen»). Schwerwiegende Neurotoxizität mit fatalem Ausgang wurde insbesondere bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat nach Lachgas-Anästhesie beobachtet. Dieser Effekt kann durch Folat-Supplementation reduziert werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen sind bei Verabreichung von Methotrexat 36 Stunden nach erfolgter Lachgas-Anästhesie aufgetreten. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen sind auch nach diesem Intervall noch möglich.

Progressive multifokale Enzephalopathie (PML)

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

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

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 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-Aminobenzoesäure 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 Tetrazykline, 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 Folinsäure enthalten, oder von Vitaminpräparaten, die Folsäure oder deren Derivate enthalten, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Methotrexat 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.

Lachgas-Anästhesie

Die Verabreichung von Methotrexat nach Lachgas-Anästhesie ist kontraindiziert. Die Verwendung von Distickstoffmonoxid Anästhetika verstärkt den Effekt von Methotrexat auf den Folat Stoffwechsel, was zu einer erhöhten Toxizität wie schwerwiegende unvorhersehbare Myelosuppression, Stomatitis und Neurotoxizität führt (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Dieser Effekt kann durch Folat-Supplementation reduziert werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

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 «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Schwangerschaft/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 effektive Verhütungsmethode anwenden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Vor Behandlungsbeginn müssen gebärfähige Frauen über das Fehlbildungsrisiko durch Methotrexat aufgeklärt werden. Ausserdem muss eine bestehende Schwangerschaft durch geeignete Massnahmen wie einen Schwangerschaftstest mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Während der Behandlung sollten Schwangerschaftstests nach klinischem Bedarf vorgenommen werden (z.B. nach nicht erfolgter Empfängnisverhütung). Gebärfähige Patientinnen müssen über Schwangerschaftsprävention und -planung beraten werden.

Empfängnisverhütung bei Männern

Es ist nicht bekannt, ob Methotrexat sich im Samen anreichert. In tierexperimentellen Studien hat sich Methotrexat als genotoxisch erwiesen, sodass das Risiko genotoxischer Auswirkungen auf das Sperma nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Begrenzte klinische Evidenz deutet nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten besteht, wenn der Vater Methotrexat in geringen Dosen erhalten hat (weniger als 30 mg/Woche). Für höhere Dosen liegen keine ausreichenden Daten vor, um das Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten nach väterlicher Exposition einzuschätzen.

Als Vorsichtsmassnahme sollten sexuell aktive männliche Patienten oder ihre weiblichen Partner während und mindestens 3 Monate nach Abschluss der Therapie mit Methotrexat zuverlässige Empfängnisverhütungsmassnahmen anwenden. In diesem Zeitraum sollten Männer auch keinen Samen spenden.

Schwangerschaft

Methotrexat ist bei nicht-onkologischen Indikationen während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»). Wenn während der Behandlung mit Methotrexat und bis zu 6 Monate danach eine Schwangerschaft eintritt, muss eine medizinische Beratung über das Risiko schädlicher, im Zusammenhang mit der Therapie stehender Wirkungen auf das Kind erfolgen. Ausserdem sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden, um die normale Entwicklung des Fötus zu bestätigen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, besonders im ersten Trimenon (siehe «Präklinische Daten»). Methotrexat erwies sich beim Menschen als teratogen; es wurde beobachtet, dass es den Tod des Fötus, Fehlgeburten und/oder fetale Fehlbildungen verursacht (wie kraniofazial, kardiovaskulär, das Zentralnervensystem und die Extremitäten betreffend).

Methotrexat ist ein starkes humanes Teratogen, das bei einer Exposition während der Schwangerschaft das Risiko für Spontanaborte, intrauterine Wachstumsstörungen und kongenitale Fehlbildungen erhöht.

-Spontanaborte wurden bei 42.5 % der Schwangeren unter Methotrexat in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) beobachtet. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, betrug die Rate gemeldeter Aborte 22.5 %.

-Schwerwiegende Geburtsfehler traten bei 6.6 % der Lebendgeburten von Frauen auf, die während der Schwangerschaft Methotrexat in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) erhalten hatten. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, waren etwa 4 % der Lebendgeburten betroffen.

Für die Exposition gegenüber Methotrexat-Dosen höher als 30 mg/Woche während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten vor, aber es sind höhere Raten von Spontanaborten und kongenitaler Fehlbildungen zu erwarten.

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

Stillzeit

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

Fertilität

Methotrexat beeinträchtigt die Spermatogenese und Oogenese und kann die Fertilität verringern. Es gibt Berichte, dass Methotrexat beim Menschen Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö auslöst. Diese Effekte scheinen nach Beendigung der Therapie reversibel zu sein.

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 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 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 «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 Nebenwirkungen, die in den Studien mit Methotrexat in kumulativen Dosen zur Behandlung von Morbus Crohn beobachtet wurden, entsprechen dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Methotrexat. Deswegen gelten bei der Anwendung von Methotrexat zur Behandlung von Morbus Crohn die gleichen Vorsichtsmassnahmen wie bei anderen rheumatischen und nicht rheumatischen Indikationen für Methotrexat (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Schwangerschaft, Stillzeit»).

Die Häufigkeitsangaben sind folgendermassen definiert:

sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥1/1'000 bis < 1/100), selten (≥1/10'000 bis < 1/1'000), sehr selten (< 1/10'000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte 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.

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 (siehe Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen), 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, Parästhesie/Hypoästhesie, Störungen des Geschmackssinnes (metallischer Geschmack), akute aseptische Meningitis mit Meningismus (Lähmung, Erbrechen).

Augenerkrankungen

Selten: Schwere Sehstörungen.

Sehr selten: Konjunktivitis, Retinopathie.

Herzerkrankungen

Selten: Hypotonie, Perikarditis, Perikardeffusion, Perikardtamponade.

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 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 sofort abgesetzt und Infektionen (einschliesslich Pneumonie) ausgeschlossen werden.

Gelegentlich: Lungenfibrose.

Selten: Pharyngitis, Apnoe, asthmaähnliche Reaktionen mit Husten, Dyspnoe und pathologischen Ergebnissen im Lungenfunktionstest.

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

Nicht bekannt: Pulmonale Alveolarblutung.

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) Stomatitis (20–30 %), Dyspepsie (bis 60 %).

Häufig: Durchfall (besonders während der ersten 24–48 Stunden nach der Verabreichung von Methotrexat).

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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», *Leberbiopsie)*.

Sehr selten: Akute Hepatitis und Hepatotoxizität.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

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 «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.

Nicht bekannt: Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose.

Selten: Ermüdungsfraktur.

Nicht bekannt: Osteonekrose des Kiefers (infolge lymphoproliferativer Erkrankungen).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Selten: Nierenversagen, Oligurie, Anurie, Azotämie.

Sehr selten: Proteinurie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Entzündung und Geschwürbildung der Vagina.

Selten: Oligospermie, Menstruationsstörungen.

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

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.

Nicht bekannt: Nekrosen an der Injektionsstelle, Ödem.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Lymphom/lymphoproliferative Erkrankungen:

Es gab Einzelfallberichte über Lymphome und andere lymphoproliferative Erkrankungen, die sich in einigen Fällen zurückbildeten, nachdem die Methotrexat-Therapie abgesetzt wurde.

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.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ElViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter *www.swissmedic.ch*.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

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 Geschwürbildung 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.

Behandlung

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 Folinsäure die Toxizität von Methotrexat reduzieren (gastrointestinale Symptome, Entzündung der Mundschleimhaut, Haarausfall und Anstieg der Leberenzyme) (siehe «Interaktionen»). Vor der Anwendung von Folsäure-Produkten empfiehlt es sich, die Vitamin-B_{12}-Spiegel zu überwachen, da Folsäure vor allem bei Erwachsenen über 50 Jahren ein bestehendes Vitamin-B_{12}-Defizit verdecken kann.

Eigenschaften/Wirkungen

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

ATC-Code

L04AX03

Wirkungsmechanismus

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.

Pharmakodynamik

Nicht zutreffend.

Klinische Wirksamkeit

Bislang konnte noch nicht geklärt werden, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung von Psoriasis, Psoriasis arthropathica, chronischer Polyarthritis und Morbus Crohn 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.

In der Studie von Feagan et al. (1995), in der eine Patientengruppe mit chronisch aktivem Morbus Crohn (trotz mindestens dreimonatiger Prednison-Therapie) einmal wöchentlich eine intramuskuläre Methotrexat-Injektion erhielt, war Methotrexat zur Verbesserung der Symptome und Reduzierung des Prednison-Bedarfs wirksamer als Placebo. 141 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Methotrexat (25 mg einmal wöchentlich) oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die klinische Remission am Ende der 16-wöchigen Studie. Nach 16 Wochen befanden sich 37 Patienten (39.4 %) aus der Methotrexat-Gruppe in klinischer Remission, aus der Placebo-Gruppe waren es 9 Patienten (19.1 %, $p = 0.025$). Nach 16 Wochen erhielten die Patienten in der Methotrexat-Gruppe weniger Prednison (90 % Perzentilen 0–20 mg täglich im Vergleich zu 5–30 mg täglich in der Placebo-Gruppe) und ihr mittlerer Wert im Krankheitsaktivitätsindex für Morbus Crohn (Crohn's Disease Activity Index) war signifikant niedriger als bei Patienten in der Placebo-Gruppe ($p = 0.026$ bzw. $p = 0.002$).

In der Studie von Feagan et al. (2000) mit Patienten, die sich nach 16- bis 24-wöchiger Behandlung mit 25 mg Methotrexat in Remission befanden, wurde gezeigt, dass eine niedrige Dosis Methotrexat die Remission aufrechterhalten kann. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 40 Wochen lang einmal

wöchentlich intramuskulär entweder 15 mg Methotrexat oder Placebo. In Woche 40 befanden sich 26 Patienten (65 %) aus der Methotrexat-Gruppe in Remission und es benötigten weniger Patienten Prednison wegen eines Rückfalls (28 %) als in der Placebo-Gruppe (39 %, p = 0.04 bzw. 58 %, p = 0.01).

Pharmakokinetik

Absorption

Nach oraler Einnahme wird Methotrexat im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei einer Therapie mit niedriger Dosis (7.5 mg/m^2–80 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.

Distribution

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 Halbwertzeit 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.

Metabolismus

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

Elimination

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.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung

Handhabung und Entsorgung müssen den nationalen Bestimmungen für zytotoxische Präparate entsprechen. Schwangere medizinische Fachkräfte sollten Methotrexat 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).

Zulassungsinhaberin

Nordic Pharma GmbH, Zürich.

Stand der Information

Juni 2023.

27514 / 07.08.2023

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung		Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
NORDIMET Inj Lös 7.5 mg/0.3ml Fertspr L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH Fertigspritze 1 Stk	27.00		A SL: 10% (LIM)

NORDIMET Inj Lös 10 mg/0.4ml Fertspr L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH Fertigspritze 1 Stk	34.55	A SL: 10% (LIM)
NORDIMET Inj Lös 12.5 mg/0.5ml Fertspr L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH Fertigspritze 1 Stk	36.45	A SL: 10% (LIM)
NORDIMET Inj Lös 15 mg/0.6ml Fertspr L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH Fertigspritze 1 Stk	37.30	A SL: 10% (LIM)
NORDIMET Inj Lös 17.5 mg/0.7ml Fertspr L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH Fertigspritze 1 Stk	39.15	A SL: 10% (LIM)
NORDIMET Inj Lös 20 mg/0.8ml Fertspr L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH Fertigspritze 1 Stk	39.80	A SL: 10% (LIM)
NORDIMET Inj Lös 22.5 mg/0.9ml Fertspr L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH Fertigspritze 1 Stk	41.30	A SL: 10% (LIM)
NORDIMET Inj Lös 25 mg/1ml Fertspr L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH Fertigspritze 1 Stk	42.80	A SL: 10% (LIM)