MTX-ratiopharm® Injektionslösung in einer Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MTX-ratiopharm® 7,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
MTX-ratiopharm® 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
MTX-ratiopharm® 12,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
MTX-ratiopharm® 15 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
MTX-ratiopharm® 17,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
MTX-ratiopharm® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
MTX-ratiopharm® 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

MTX-ratiopharm® 7,5 mg
1 Fertigspritze mit 0,30 ml enthält 7,5 mg Methotrexat.

MTX-ratiopharm® 10 mg
1 Fertigspritze mit 0,40 ml enthält 10 mg Methotrexat.

MTX-ratiopharm® 12,5 mg
1 Fertigspritze mit 0,31 ml enthält 12,5 mg Methotrexat.

MTX-ratiopharm® 15 mg
1 Fertigspritze mit 0,38 ml enthält 15 mg Methotrexat.

MTX-ratiopharm® 17,5 mg
1 Fertigspritze mit 0,44 ml enthält 17,5 mg Methotrexat.

MTX-ratiopharm® 20 mg
1 Fertigspritze mit 0,50 ml enthält 20 mg Methotrexat.

MTX-ratiopharm® 25 mg
1 Fertigspritze mit 0,63 ml enthält 25 mg Methotrexat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektionslösung)

Klare, gelblich-orangefarbene Lösung ohne sichtbare Partikel.

Osmolalität: 280-320 mOsm/kg
pH: 7,0-9,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MTX-ratiopharm® ist angezeigt zur Behandlung von

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

- leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei erwachsenen Patienten, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von MTX-ratiopharm (Methotrexat)

MTX-ratiopharm (Methotrexat) darf zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis, Psoriasis arthropathica und Morbus Crohn **nur einmal wöchentlich angewendet werden**. Eine fehlerhafte Dosierung von MTX-ratiopharm (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden, Nebenwirkungen führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam.

Methotrexat sollte nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Methotrexat haben und denen die Risiken einer Behandlung mit Methotrexat vollumfänglich bekannt sind. Die Injektion sollte normalerweise vom medizinischen Fachpersonal verabreicht werden. Wenn die klinische Situation es zulässt, kann der behandelnde Arzt in ausgewählten Fällen die subkutane Anwendung auch dem Patienten selbst übertragen.
Patienten müssen in der korrekten Injektionstechnik unterwiesen und geschult werden, wenn sie sich Methotrexat selbst verabreichen. Die erste Injektion von MTX-ratiopharm sollte unter direkter medizinischer Überwachung durchgeführt werden.

MTX-ratiopharm wird **einmal wöchentlich** subcutan injiziert.
Der Patient muss explizit darauf hingewiesen werden, dass das Arzneimittel nur **einmal wöchentlich** angewendet werden darf. Es wird empfohlen, einen geeigneten festen Wochentag für die Injektion festzulegen.

Die Elimination von Methotrexat ist bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Aszites, Pleuraerguss) eingeschränkt. Diese Patienten müssen besonders sorgfältig auf Toxizität überwacht werden. Außerdem ist eine Dosisreduktion oder, in einigen Fällen, ein Abbruch der Behandlung mit Methotrexat erforderlich (siehe Abschnitte 5.2 und 4.4).

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat **einmal wöchentlich**, subkutan angewendet. Je nach individueller Krankheitsaktivität und Verträglichkeit für den Patienten kann die Anfangsdosis schrittweise um 2,5 mg pro Woche gesteigert werden. Für Dosierungen, die mit MTX-ratiopharm nicht erreicht werden können, stehen andere Stärken von Methotrexat-haltigen Arzneimitteln zur Verfügung. Eine wöchentliche Dosis von 25 mg sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden. Jedoch sind Dosen über 20 mg/Woche mit einem signifikanten Anstieg der Toxizität verbunden, insbesondere mit Knochenmarksuppression. Mit einem Wirkungseintritt kann nach etwa 4-8 Wochen gerechnet werden. Nach Erreichen des gewünschten therapeutischen Ergebnisses sollte die Dosierung schrittweise auf die niedrigste noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis
Die empfohlene Dosis beträgt 10-15 mg/m² Körperoberfläche (KOF) **einmal wöchentlich** als subkutane Injektion. Bei therapierefraktären Fällen kann die Dosis auf bis zu 20 mg/m² Körperoberfläche **einmal wöchentlich** erhöht werden. Wenn die Dosis erhöht wird, ist jedoch die Frequenz von Kontrolluntersuchungen zu erhöhen.
Patienten mit JIA sollten stets an ein rheumatologisches Zentrum verwiesen werden, das auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen spezialisiert ist.

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

Dosierung bei Patienten mit Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica
Es wird empfohlen, eine Woche vor Therapiebeginn eine Testdosis von 5-10 mg parenteral anzuwenden, um idiosynkratische Nebenwirkungen aufzuspüren. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat **einmal wöchentlich**, subkutan angewendet. Die Dosis wird schrittweise gesteigert, soll jedoch im Allgemeinen eine wöchentliche Dosis von 25 mg Methotrexat nicht überschreiten. Dosen über 20 mg/Woche können mit einem signifikanten Anstieg der Toxizität verbunden sein, insbesondere mit Knochenmarksuppression. Mit einem Wirkungseintritt kann im Allgemeinen nach etwa 2-6 Wochen gerechnet werden. Nach Erreichen des gewünschten therapeutischen Ergebnisses sollte die Dosis schrittweise auf die niedrigste noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Dosierung bei Patienten mit Morbus Crohn

- Einleitung der Behandlung:
  25 mg/Woche subkutan angewendet.
  Ein Ansprechen auf die Behandlung kann nach etwa 8-12 Wochen erwartet werden.

- Erhaltungstherapie:
  15 mg/Woche, subkutan angewendet.

Aufgrund mangelnder Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen wird *MTX-ratiopharm®* zur Behandlung von Morbus Crohn bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
MTX-ratiopharm® sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosierung sollte wie folgt angepasst werden:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierung
≥ 60	100 %
30-59	50 %
< 30	*MTX-ratiopharm®* darf nicht angewendet werden.

Siehe Abschnitt 4.3.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit bestehender oder früherer signifikanter Lebererkrankung, vor allem falls diese durch Alkohol verursacht ist, sollte Methotrexat, wenn überhaupt, nur mit großer Vorsicht angewendet werden. Ist der Bilirubin-Wert > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), ist Methotrexat kontraindiziert.

Vollständige Auflistung der Gegenanzeigen siehe Abschnitt 4.3.

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

Anwendung bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites)
Da die Halbwertszeit von Methotrexat bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum bis um das Vierfache verlängert sein kann, kann eine Dosisreduktion oder, in einigen Fällen, ein Abbruch der Behandlung mit Methotrexat erforderlich sein (siehe Abschnitte 5.2 und 4.4).

Art der Anwendung
Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.
MTX-ratiopharm® Injektionslösung wird subkutan angewendet.

Über die Gesamtdauer der Behandlung entscheidet der Arzt.

Weitere Hinweise zur Anwendung und Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

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

Eine Folsäuresupplementierung kann gemäß aktueller Behandlungsleitlinien erwogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

MTX-ratiopharm® darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2),
- Alkoholabusus,
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4),
- vorbestehende Blutbildveränderungen wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie,

- schwere, akute oder chronische Infektionen wie Tuberkulose, HIV oder andere Immundefizienz-Syndrome,
- Ulzera der Mundhöhle und bekannte aktive gastrointestinale Ulzera,
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten müssen deutlich darauf hingewiesen werden, dass das Arzneimittel **einmal in der Woche** angewendet werden muss, nicht jeden Tag.
Patienten, die eine Therapie erhalten, müssen angemessen überwacht werden, damit Anzeichen möglicher toxischer Effekte oder Nebenwirkungen möglichst ohne Verzögerung erkannt und beurteilt werden können. Daher sollte Methotrexat nur von oder unter der Aufsicht von Ärzten angewendet werden, die Kenntnisse und Erfahrungen in der Therapie mit Antimetaboliten haben. Aufgrund des Risikos schwerer oder sogar tödlicher toxischer Reaktionen muss der Patient durch den Arzt umfassend über die Risiken und die empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen informiert werden.

Empfohlene Untersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Vor Therapiebeginn oder Wiederaufnahme der Methotrexat-Behandlung nach einer Therapiepause:
Großes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten, Leberenzymen, Bilirubin, Serumalbumin, Röntgenaufnahme des Thorax und Nierenfunktionstests. Falls klinisch indiziert Ausschluss von Tuberkulose und Hepatitis.

Während der Therapie
Die folgenden Untersuchungen müssen in den ersten zwei Wochen wöchentlich, im nächsten Monat alle zwei Wochen, in den nächsten sechs Monaten je nach Leukozytenzahl und Stabilität des Patienten mindestens einmal im Monat und dann mindestens alle drei Monate durchgeführt werden.
Häufigere Kontrolluntersuchungen sollten auch bei Erhöhung der Dosis erwogen werden.
Insbesondere ältere Patienten sollten in kurzen Abständen auf frühe Anzeichen einer Toxizität untersucht werden.

1. Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.

2. Großes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten: Eine durch Methotrexat ausgelöste hämatopoetische Suppression kann abrupt und bei augenscheinlich sicheren Dosen auftreten. Bei jeglichem deutlichen Abfall der Leukozyten oder der Thrombozyten ist die Therapie sofort abzubrechen und eine entsprechende supportive Therapie ist einzuleiten. Patienten sollen dazu aufgefordert werden, alle Anzeichen und Symptome mitzuteilen, die auf eine Infektion hindeuten. Bei Patienten, die gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel einnehmen (z. B. Leflunomid), sollten Blutbild und Thrombozyten engmaschig überwacht werden.

3. Leberfunktionstests: Die Behandlung sollte nicht begonnen oder sollte abgebrochen werden, wenn anhaltende oder signifikante Anomalien bei Leberfunktionstests, anderen nicht-invasiven Untersuchungen der Leberfibrose oder Leberbiopsien vorliegen.
   Vorübergehende Erhöhungen der Transaminasen auf das Zwei- oder Dreifache des oberen Grenzwerts wurden bei Patienten mit einer Häufigkeit von 13-20 % berichtet. Eine anhaltende Erhöhung der Leberenzyme und/oder eine Abnahme des Serumalbumins kann ein Hinweis auf eine schwere Hepatotoxizität sein. Im Falle eines anhaltenden Anstiegs der Leberenzyme sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie erwogen werden.

   Histologischen Veränderungen, Fibrose und seltener Leberzirrhose gehen möglicherweise keine abnormen Leberfunktionstests voraus. Es gibt Fälle, in denen die Transaminasen bei Zirrhose normal sind. Daher sollten zusätzlich zu den Leberfunktionstests nicht-invasive diagnostische Methoden zur Überwachung des Leberzustands in Betracht gezogen werden. Eine Leberbiopsie sollte auf individueller Basis unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen des Patienten, seiner Krankengeschichte und der mit der Biopsie verbundenen Risiken erwogen werden. Zu den Risikofaktoren für Hepatotoxizität gehören übermäßiger Alkoholkonsum in der Vergangenheit, anhaltend erhöhte Leberenzyme, Lebererkrankungen in der Vorgeschichte, erbliche Lebererkrankungen in der Familie, Diabetes mellitus, Fettleibigkeit und früherer Kontakt mit hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien sowie eine längere Methotrexatbehandlung.

   Zusätzliche hepatotoxische Arzneimittel sollten während der Behandlung mit Methotrexat nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Alkoholkonsum sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Bei Patienten, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel einnehmen, sollte eine engmaschige Überwachung der Leberenzyme durchgeführt werden.

   Erhöhte Vorsicht ist bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus geboten, da sich während der Methotrexat-Therapie in Einzelfällen eine Leberzirrhose entwickelt hat, ohne dass eine Erhöhung der Transaminasen vorlag.

4. Die Nierenfunktion sollte mit Nierenfunktionsprüfungen und Urinanalyse kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).
   Da Methotrexat überwiegend renal ausgeschieden wird, können im Falle einer Niereninsuffizienz erhöhte Serumkonzentrationen erwartet werden, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können.
   Bei möglicherweise eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. bei älteren Patienten) sollte die Überwachung engmaschiger erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika) oder potentiell zu Blutbildungsstörungen führen können. Dehydratation kann ebenfalls die Toxizität von Methotrexat steigern.

5. Untersuchung des respiratorischen Systems: Aufmerksam auf Symptome einer beeinträchtigten Lungenfunktion achten und, falls erforderlich, Lungenfunktionstest. Eine Affektion der Lunge erfordert eine schnelle Diagnose und das Absetzen von Methotrexat. Pulmonale Symptome (vor allem trockener Reizhusten) oder unspezifische Lungenentzündung, die während der Methotrexat-Therapie auftreten, können auf eine potenziell gefährliche Schädigung hinweisen und machen eine Unterbrechung der Therapie sowie eine sorgfältige Untersuchung erforderlich. Akute oder chronische interstitielle Pneumonie, die oft mit Bluteosinophilie einhergeht, kann auftreten. Es wurden Todesfälle berichtet. Auch wenn das klinische Bild variiert, zeigt der typische Patient mit Methotrexat-induzierter Lungenerkrankung Fieber, Husten, Dyspnoe, Hypoxämie und ein Infiltrat auf dem Röntgenbild des Brustkorbs; Infektionen müssen ausgeschlossen werden.
   Durch Methotrexat hervorgerufene pulmonale Erkrankungen waren nicht in allen Fällen vollständig reversibel. Diese Läsion kann bei allen Dosierungen auftreten.

   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.

6. Methotrexat kann aufgrund seiner Wirkung auf das Immunsystem das Ansprechen auf Impfungen beeinträchtigen und das Ergebnis immunologischer Tests beeinflussen. Besondere Vorsicht ist bei Bestehen inaktiver chronischer Infektionen (z. B. Herpes Zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C) geboten, da diese möglicherweise reaktiviert werden können. Impfungen mit Lebendimpfstoffen dürfen während der Behandlung mit Methotrexat nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Gabe von Folatantagonisten wie Trimethoprim/Sulfamethoxazol in seltenen Fällen eine akute megaloblastische Panzytopenie verursachen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Photosensitivität

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

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

Die Elimination von Methotrexat ist bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Aszites, Pleuraerguss) eingeschränkt. Diese Patienten müssen besonders sorgfältig auf Toxizität überwacht werden. Außerdem ist eine Dosisreduktion oder, in einigen Fällen, ein Abbruch der Behandlung mit Methotrexat erforderlich. Pleuraergüsse und Aszites müssen vor dem Beginn der Methotrexat-Behandlung drainiert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Diarrhö und Stomatitis ulcerosa können toxische Wirkungen sein und erfordern ein Absetzen der Behandlung. Andernfalls können hämorrhagische Enteritis oder Tod durch Darmperforation die Folge sein.

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

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

Bei onkologischen Patienten wurde unter der Methotrexat-Therapie über Enzephalopathie/Leukenzephalopathie berichtet. Das Auftreten einer Enzephalopathie/Leukenzephalopathie kann während einer Methotrexat-Therapie außerhalb onkologischer Anwendungsgebiete nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität und Fortpflanzung

Fertilität
Berichten zufolge verursacht Methotrexat beim Menschen während und für einen kurzen Zeitraum nach Absetzen der Behandlung Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö und beeinträchtigt während des Behandlungszeitraums die Fertilität, da es die Spermatogenese und Oogenese beeinflusst. Nach Beendigung der Behandlung scheinen diese Auswirkungen reversibel zu sein.

Teratogenität - Risiko für die Fortpflanzung
Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Abort und fetalen Fehlbildungen. Daher ist das potenzielle Risiko von Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Fehlgeburten und angeborene Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6). Vor der Anwendung von *MTX-ratiopharm®* muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Werden Frauen im gebärfähigen Alter behandelt, so ist während der Behandlung und für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6.

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Arzneimittel mit Nebenwirkungen auf das Knochenmark
Bei Behandlung mit Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark haben können (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin) ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Blutbildung zu beachten. Die gleichzeitige Verabreichung von Metamizol und Methotrexat kann die hämatotoxische Wirkung von Methotrexat insbesondere bei älteren Patienten verstärken. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung zu vermeiden.

Wechselwirkungen, die sich auf die Behandlung mit diesem Arzneimittel auswirken

Wechselwirkungen, die die Methotrexat-Exposition steigern können

Distickstoffmonoxid
Die Anwendung von Distickstoffmonoxid verstärkt die Wirkung von Methotrexat auf den Folatstoffwechsel und führt zu einer erhöhten Toxizität wie etwa einer schweren unvorhersehbaren Myelosuppression und Stomatitis. Auch wenn dieser Effekt durch die Gabe von Kalziumfolinat gemildert werden kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Distickstoffmonoxid und Methotrexat vermieden werden.

Antibiotika
Antibiotika wie Penicilline, Glykopeptide, Sulfonamide, Ciprofloxacin und Cefalotin können in einzelnen Fällen die renale Clearance von Methotrexat reduzieren, so dass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten könnten.

Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung
Methotrexat ist plasmaproteingebunden und kann durch andere proteingebundene Arzneimittel wie Salicylate, Hypoglykämika, Diuretika, Sulfonamide, Diphenylhydantoine, Tetrazykline, Chloramphenicol und p-Aminobenzoesäure sowie saure antiinflammatorische Substanzen verdrängt werden, was bei gleichzeitiger Anwendung zu erhöhter Toxizität führen kann.

Probenecid, schwache organische Säuren, Pyrazole und nichtsteroidale Antirheumatika
Probenecid, schwache organische Säuren wie Schleifendiuretika und Pyrazole (Phenylbutazon) können die Ausscheidung von Methotrexat herabsetzen und es kann angenommen werden, dass höhere Serumkonzentrationen entstehen, die zu einer höheren hämatologischen Toxizität führen. Das Risiko erhöhter Toxizität besteht auch, wenn niedrig dosiertes Methotrexat mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Salicylaten kombiniert wird.

Arzneimittel, die Folatmangel verursachen
Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Folatmangel verursachen (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol) kann zu erhöhter Methotrexat-Toxizität führen. Besondere Vorsicht ist daher bei einem bereits bestehenden Folsäuremangel geboten.

Protonenpumpenhemmer
Die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol oder Pantoprazol kann zu Wechselwirkungen führen: Gleichzeitige Gabe von Methotrexat und Omeprazol führte zu einer Verzögerung der renalen Elimination von Methotrexat. In Kombination mit Pantoprazol wurde über einen Fall von Hemmung der renalen Elimination des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat mit Myalgie und Schüttelfrost berichtet.

Sulfasalazin
Obwohl die Kombination von Methotrexat und Sulfasalazin wegen der Hemmung der Folsäure-Synthese durch Sulfasalazin eine Wirkungsverstärkung von Methotrexat und damit vermehrt Nebenwirkungen verursachen kann, wurden solche Nebenwirkungen in mehreren Untersuchungen nur in seltenen Einzelfällen beobachtet.

Andere Antirheumatika
Ein Anstieg der Toxizität von Methotrexat ist im Allgemeinen nicht zu erwarten, wenn *MTX-ratiopharm®* gleichzeitig mit anderen Antirheumatika (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin) angewendet wird.

Cyclosporin
Cyclosporin kann die Wirksamkeit und Toxizität von Methotrexat verstärken. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörung. Außerdem sind eine exzessive Immunsuppression und die damit einhergehenden Komplikationen biologisch plausibel.

Wechselwirkungen, die die Methotrexat-Exposition verringern können:

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

Koffein- oder theophyllinhaltige Getränke
Übermäßiger Genuss koffein- oder theophyllinhaltiger Getränke (Kaffee, koffeinhaltige Softdrinks, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie vermieden werden, da die Wirkung von Methotrexat durch die mögliche Wechselwirkung von Methotrexat und Methylxanthinen am Adenosinrezeptor vermindert werden kann.

Sonstige Wechselwirkungen:

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

Wechselwirkungen, die sich auf die Behandlung mit anderen Arzneimitteln auswirken

Lebendimpfstoffe
In Anbetracht seiner möglichen Auswirkungen auf das Immunsystem kann Methotrexat Impf- und Testergebnisse verfälschen (immunologischen

Verfahren zur Beurteilung der Immunreaktion) führen. Impfungen mit Lebendimpfstoffen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Mercaptopurin

Methotrexat erhöht die Mercaptopurin-Plasmaspiegel. Die Kombination von Methotrexat und Mercaptopurin kann daher eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Theophyllin

Methotrexat kann die Theophyllin-Clearance herabsetzen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat sollten die Theophyllinspiegel überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden. Während der Behandlung und während eines Zeitraums von mindestens 6 Monaten nach Absetzen der Behandlung mit Methotrexat ist eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Vor dem Beginn der Therapie sind Frauen im gebärfähigen Alter über das Risiko von Fehlbildungen im Zusammenhang mit Methotrexat zu informieren und das Bestehen einer Schwangerschaft ist mit Sicherheit auszuschließen, indem angemessene Maßnahmen, z. B. ein Schwangerschaftstest, durchgeführt werden. Während der Behandlung sollten Schwangerschaftstests in Übereinstimmung mit dem klinischen Bedarf wiederholt werden (z. B. nach Verhütungsunterbrechungen). Patientinnen im gebärfähigen Alter sind im Hinblick auf die Verhütung und Planung von Schwangerschaften zu beraten.

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 von Fehlbildungen oder Fehlgeburten nach väterlicher Exposition einzuschätzen.

Sexuell aktiven männlichen Patienten oder ihren Partnerinnen wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, während der Behandlung des männlichen Patienten sowie für mindestens 3 Monate nach dem Absetzen von Methotrexat eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männer sollten während der Therapie und während eines Zeitraums von 3 Monaten nach Absetzen von Methotrexat keinen Samen spenden.

Schwangerschaft

Methotrexat ist bei nicht-onkologischen Anwendungsgebieten während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte es während der Behandlung mit Methotrexat und im Zeitraum von bis zu sechs Monaten nach Absetzen von Methotrexat zu einer Schwangerschaft kommen, sollte eine medizinische Beratung über das Risiko schädlicher, im Zusammenhang mit der Behandlung stehender Wirkungen auf das Kind erfolgen, und es sind Ultraschalluntersuchungen durchzuführen, um die normale Entwicklung des Fetus zu bestätigen.

In tierexperimentellen Studien hat Methotrexat eine Reproduktionstoxizität gezeigt, insbesondere im ersten Trimenon (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Methotrexat beim Menschen eine teratogene Wirkung hat; es wurde berichtet, den Tod des Fetus, Fehlgeburten und/oder kongenitale Anomalien zu verursachen (z. B. kraniofaziale, kardiovaskuläre, das Zentralnervensystem und die Extremitäten betreffende Anomalien).

Methotrexat ist ein starkes menschliches Teratogen, das im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft das Risiko für spontane Aborte, intrauterine Wachstumsstörungen und kongenitalen Fehlbildungen erhöht.

- Spontane Aborte wurden bei 42,5 % der Schwangeren unter Methotrexat-Therapie 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 höheren Methotrexat-Dosen als 30 mg/Woche während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten vor, aber es sind höhere Raten spontaner Aborte und kongenitaler Fehlbildungen zu erwarten.

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

Stillzeit
Methotrexat geht in die Muttermilch über. Wegen der Möglichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern ist MTX-ratiopharm während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Daher muss vor und während der Anwendung das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität
Methotrexat beeinträchtigt die Spermatogenese und die Oogenese und kann die Fertilität mindern. Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht. Diese Auswirkungen scheinen nach Absetzen der Therapie in den meisten Fällen reversibel zu sein.

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

Während der Behandlung können zentralnervöse Symptome wie Müdigkeit und Schwindel auftreten. MTX-ratiopharm hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Die Patienten sind anzuweisen, zu Beginn einer Behandlung mit MTX-ratiopharm besonders aufmerksam zu sein und, wenn sie hiervon betroffen sind, potenziell gefährliche Tätigkeiten wie das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Methotrexat schließen Knochenmarksuppression, pulmonale Toxizität, Hepatotoxizität, Nephrotoxizität, Neurotoxizität, thromboembolische Ereignisse, anaphylaktischen Schock und Stevens-Johnson-Syndrom ein.

Die am häufigsten (sehr häufig) beobachteten Nebenwirkungen von Methotrexat schließen gastrointestinale Erkrankungen wie Stomatitis, Dyspepsie, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit und abnorme Leberfunktionstests (z. B. erhöhte ALAT, ASAT, Bilirubin, alkalische Phosphatase) ein. Weitere häufig auftretende Nebenwirkungen sind Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Pneumonie, interstitielle Alveolitis/Pneumonitis, oft einhergehend mit Eosinophilie, Ulzerationen der Mundschleimhaut, Diarrhö, Exanthem, Erythem und Pruritus.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000),
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Gelegentlich: Pharyngitis
Selten: Infektion (einschließl. Reaktivierung inaktiver chronischer Infektionen), Sepsis, Konjunktivitis

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Sehr selten: Lymphome (siehe „Beschreibung“ weiter unten)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Häufig: Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie
Gelegentlich: Panzytopenie
Sehr selten: Agranulozytose, schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, lymphoproliferative Erkrankungen (siehe „Beschreibung“ weiter unten)
Nicht bekannt: Eosinophilie

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: Allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Hypogammaglobulinämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Manifestation eines Diabetes mellitus

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Depressionen, Verwirrtheit
Selten: Stimmungsschwankungen

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit
Gelegentlich: Schwindel
Sehr selten: Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesie/Hypoästhesie, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Krampfanfälle, Meningismus, akute aseptische Meningitis, Lähmungen
Nicht bekannt: Enzephalopathie/Leukenzephalopathie

Augenerkrankungen
Selten: Sehstörungen
Sehr selten: Sehverschlechterung, Retinopathie

Herzerkrankungen
Selten: Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade

Gefäßerkrankungen
Selten: Hypotonie, thromboembolische Ereignisse

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Pneumonie, interstitielle Alveolitis/Pneumonitis, oft verbunden mit Eosinophilie. Symptome, die auf potenziell schwere Lungenschädigungen (interstitielle Pneumonitis) hinweisen, sind: trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit und Fieber
Selten: Lungenfibrose, *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie, Kurzatmigkeit und Asthma bronchiale, Pleuraerguss
Nicht bekannt: Epistaxis, pulmonale alveoläre Blutung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Stomatitis, Dyspepsie, Übelkeit, Appetitlosigkeit, abdominelle Schmerzen
Häufig: Ulzerationen der Mundschleimhaut, Diarrhö
Gelegentlich: Ulzerationen und Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Enteritis, Erbrechen, Pankreatitis
Selten: Gingivitis
Sehr selten: Hämatemesis, Hämatorrhö, toxisches Megakolon

Leber- und Gallenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)
Sehr häufig: Abnorme Leberfunktionswerte (ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase und Bilirubin erhöht)
Gelegentlich: Leberzirrhose, Leberfibrose und Leberverfettung, Verminderung von Serumalbumin
Selten: Akute Hepatitis
Sehr selten: Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Häufig: Exantheme, Erytheme, Pruritus
Gelegentlich: Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Haarausfall, Zunahme von Rheumaknoten, Hautulzera, Herpes Zoster, Vaskulitis, herpetiforme Hauteruptionen, Urtikaria
Selten: Verstärkte Pigmentierung, Akne, Petechien, Ekchymose, allergische Vaskulitis
Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), verstärkte Pigmentierung der Nägel, akute Paronychie, Furunkulose, Teleangiektasie
Nicht bekannt: Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose
Selten: Stressfraktur
Nicht bekannt: Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen der Harnblase, Nierenfunktionsstörung, Blasenentleerungsstörungen
Selten: Niereninsuffizienz, Oligurie, Anurie, Elektrolytstörungen
Nicht bekannt: Proteinurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen der Vagina
Sehr selten: Libidoverlust, Impotenz, Gynäkomastie, Oligospermie, Menstruationsstörungen, vaginaler Ausfluss

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Selten: Fieber, Wundheilungsstörungen
Sehr selten: Lokale Schädigungen (Bildung von sterilem Abszess, Lipodystrophie) an der Injektionsstelle nach intramuskulärer oder subkutaner Anwendung.
Nicht bekannt: Asthenie, Ödem, Nekrose an der Injektionsstelle

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

Lymphome/lymphoproliferative Erkrankungen: Es wurde von einzelnen Fällen von Lymphomen und anderen lymphoproliferativen Erkrankungen berichtet, die nach Beendigung der Behandlung mit Methotrexat in einigen Fällen abklangen.

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

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

4.9 Überdosierung

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

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

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

Im Falle einer massiven Überdosierung können Hydrierung sowie Alkalisierung des Urins erforderlich sein, um die Präzipitation von Methotrexat und/oder seiner Metabolite in den renalen Tubuli zu verhindern. Weder für Hämodialyse noch für Peritonealdialyse konnte der Nachweis erbracht werden, dass sie die Methotrexat-Elimination verbessert. Eine effektive Methotrexat-Clearance ist für akute, intermittierende Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysiergerät berichtet worden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel; Immunsuppressiva; Andere Immunsuppressiva;
ATC-Code: L04AX03
Antirheumatisches Arzneimittel zur Behandlung von chronischen, entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis. Immunmodulierende und entzündungshemmende Substanz zur Behandlung von Morbus Crohn.

Wirkmechanismus
Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist, der zur Gruppe der zytotoxischen Substanzen der sogenannten Antimetabolite gehört. Es wirkt über die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert somit die DNS-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung der Psoriasis, Psoriasis arthropathica, chronischen Polyarthritis und des Morbus Crohn auf einer anti-inflammatorischen oder immunsuppressiven Wirkung beruht und in welchem Ausmaß ein Methotrexat-induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration an Entzündungsorten zu diesen Effekten beiträgt.

Internationale klinische Richtlinien beinhalten die Anwendung von Methotrexat als Therapie zweiter Wahl bei Morbus-Crohn-Patienten, die eine Therapie erster Wahl mit immunmodulierenden Substanzen wie Azathioprin (AZA) oder 6-Mercaptopurin (6-MP) nicht vertragen oder darauf nicht angesprochen haben.

Die Nebenwirkungen, die in den Morbus-Crohn-Studien mit Methotrexat bei kumulativen Dosen beobachtet wurden, zeigen im Vergleich zum bereits bekannten Profil kein verändertes Sicherheitsprofil von Methotrexat. Daher muss Methotrexat bei der Behandlung von Morbus Crohn genauso vorsichtig angewendet werden wie bei anderen rheumatischen und nichtrheumatischen Anwendungsgebieten von Methotrexat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Anwendung wird Methotrexat vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. Im Falle einer niedrigen Dosierung (Dosierungen zwischen 7,5 mg/m² und 80 mg/m² Körperoberfläche), beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit etwa 70 %, jedoch sind beträchtliche inter- und intraindividuelle Abweichungen möglich (25-100 %). Die maximalen Serumkonzentrationen werden nach 1-2 Stunden erreicht.
Die Bioverfügbarkeit bei subkutaner Injektion beträgt fast 100 %.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt etwa 50 %. Nach der Verteilung in die Körpergewebe sind hohe Konzentrationen in Form von Polyglutamaten vor allem in Leber, Niere und Milz nachweisbar, die wochen- bis monatelang retiniert werden können. Bei niedriger Dosierung tritt Methotrexat in minimalen Mengen in den Liquor cerebrospinalis über. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Mittel 6-7 Stunden und weist eine erhebliche Schwankungsbreite auf (3-17 Stunden). Bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertszeit bis um das Vierfache verlängert sein.

Biotransformation
Etwa 10 % der angewendeten Methotrexat-Dosis werden hepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat.

Elimination
Die Ausscheidung erfolgt überwiegend unverändert renal durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus.
Etwa 5-20 % Methotrexat und 1-5 % 7-Hydroxymethotrexat werden biliär eliminiert. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf.

Besondere Personengruppen
Die Elimination verläuft bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich verzögert. Eine verminderte Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität
In Studien zur chronischen Toxizität bei Mäusen, Ratten und Hunden wurden toxische Auswirkungen in Form von gastrointestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität beobachtet.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial
Langzeitstudien mit Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben keine Hinweise auf ein tumorigenes Potenzial von Methotrexat. Methotrexat induziert *in vitro* und *in vivo* Gen- und Chromosomenmutationen. Es besteht der Verdacht auf einen mutagenen Effekt beim Menschen.

Reproduktionstoxizität
Teratogene Wirkungen wurden bei vier Spezies (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Katzen) beobachtet. Bei Rhesusaffen traten keine Fehlbildungen auf, die mit den beim Menschen beobachteten vergleichbar wären.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses
Fertigspritzen aus farblosem Glas (Typ I) mit 1 ml Fassungsvermögen mit fest eingesetzter subkutaner Injektionsnadel und starrem Nadelschutz. Kolbenstopfen aus Chlorobutyl-Kautschuk (Typ I) und auf den Stopfen aufgesetzter Kunststoff-Stab, der den Spritzenkolben bildet.

Packungsgrößen
Fertigspritzen mit 0,30 ml (7,5 mg), 0,40 ml (10 mg), 0,31 ml (12,5 mg), 0,38 ml (15 mg), 0,44 ml (17,5 mg), 0,50 ml (20 mg) oder 0,63 ml (25 mg) Lösung.

MTX-ratiopharm 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 17,5 mg, 20 mg, 25 mg
Packungen zu 1 und 4 Spritzen und Mehrfachpackungen mit 12 (3 Packungen mit 4) Fertigspritzen mit Alkoholtupfern.

MTX-ratiopharm 15 mg
Packungen zu 1 und 4 Spritzen und Mehrfachpackungen mit 12 (3 Packungen mit 4) und 6 (6 Packungen zu 1) Fertigspritzen mit Alkoholtupfern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Handhabung und Beseitigung müssen in Übereinstimmung mit der anderer zytotoxischer Arzneimittel, entsprechend den nationalen Anforderungen, erfolgen. Medizinisches Fachpersonal, das schwanger ist, darf *MTX-ratiopharm®* nicht handhaben und/oder es anwenden.

Methotrexat darf nicht mit der Haut oder Schleimhäuten in Berührung kommen. Im Falle einer Verunreinigung müssen die betroffenen Bereiche sofort mit reichlich Wasser abgespült werden.

Nur zur einmaligen Anwendung.

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

Anweisung für die subkutane Anwendung
Für die Injektion eignen sich die folgenden Stellen am besten:

- oberer Bereich des Oberschenkels
- Bauch mit Ausnahme des Nabelbereichs

1. Den Bereich der gewählten Injektionsstelle reinigen (z. B. mit Hilfe des beigefügten Alkoholtupfers).
2. Die Kunststoff-Schutzkappe gerade abziehen.
3. Durch leichtes Zusammendrücken der Haut an der Injektionsstelle eine Hautfalte bilden.
4. Die Haut muss zusammengedrückt bleiben, bis die Nadel nach erfolgter Injektion aus der Haut gezogen wurde.
5. Vor Beginn der Injektion nicht die Luftblase aus der Fertigspritze entfernen, da dabei etwas von dem Arzneimittel verloren gehen könnte.
6. Die Nadel in einem 90-Grad-Winkel vollständig in die Haut einstechen.
7. Den Kolben langsam bis zum Boden der Fertigspritze herunterdrücken, um die Lösung unter die Haut zu injizieren.
8. Die Fertigspritze im 90-Grad-Winkel aus der Haut herausziehen.

MTX-ratiopharm® Injektionslösung in einer Fertigspritze

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

MTX-ratiopharm® 7,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: 2200706.00.00
MTX-ratiopharm® 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: 2200707.00.00
MTX-ratiopharm® 12,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: 2200708.00.00
MTX-ratiopharm® 15 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: 2200709.00.00
MTX-ratiopharm® 17,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: 2200710.00.00
MTX-ratiopharm® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: 2200711.00.00
MTX-ratiopharm® 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: 2200713.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. April 2019
Datum der Verlängerung der Zulassung: 19. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig