

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat:

Methotrexat zur Therapie von **rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen darf nur 1 x wöchentlich** eingenommen / angewendet werden.

Fehlerhafte Dosierung von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich tödlich verlaufender, führen. Das medizinische Personal und die Patienten sind entsprechend zu unterweisen.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Methotrexat-Dinatrium

Folsäureanalogon aus der Gruppe der Antimetaboliten

Basistherapeutikum chronisch entzündlicher rheumatischer Erkrankungen

Arzneilich wirksamer Bestandteil:

1 Fertigspritze mit 1 ml Injektionslösung enthält 7,5 mg Methotrexat

1 Fertigspritze mit 1,34 ml Injektionslösung enthält 10 mg Methotrexat

1 Fertigspritze mit 2 ml Injektionslösung enthält 15 mg Methotrexat

1 Fertigspritze mit 2,67 ml Injektionslösung, enthält 20 mg Methotrexat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung s.c./i.m./i.v.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritiden)

a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird

b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen“) Formen der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritiden).

- Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs.

- Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, und der Psoriasis arthropathica.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Injektion von *MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung* erfolgt einmal wöchentlich. Auf die Besonderheit der ein-

mal wöchentlichen Gabe ist der Patient/die Patientin ausdrücklich hinzuweisen! Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Injektion ausdrücklich festzulegen.

Aufgrund der im Alter verminderten Leber- und Nierenfunktionsleistungen und niedriger Folat-Reserven sollen in höherem Lebensalter relativ niedrige Dosierungen angewandt werden.

Dosierung bei rheumatoider Arthritis:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Applikation (siehe Abschnitt 4.2 „Art und Dauer der Anwendung“).

Je nach Krankheitsaktivität kann bei guter Verträglichkeit die Initialdosis schrittweise um 2,5 mg gesteigert werden. Eine Wochendosis von 20 mg Methotrexat sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte – soweit möglich – die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

Dosierung bei Kindern (ab dem 3. Lebensjahr) und Jugendlichen mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis:

Die empfohlene Dosierung beträgt 10 - 15 mg/m² Körperoberfläche/Woche. Eine höhere Dosis von 20 - 30 mg/m² Körperoberfläche/Woche ist in Ausnahmefällen bei therapierefraktären Fällen möglich, wobei eine höhere Frequenz von Kontrolluntersuchungen angezeigt ist.

Aufgrund des begrenzten Datenmaterials zur subkutanen und intravenösen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist die parenterale Gabe auf die intramuskuläre Injektion eingeschränkt.

Dosierung bei schwersten Formen der Psoriasis:

Empfohlene Initialdosis (bezogen auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht): Es wird eine einmalige Testdosis von 2,5 bis 5 mg zur Abschätzung der Toxizität empfohlen. Die Anwendung kann als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Applikation erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 „Art und Dauer der Anwendung“).

Bei unveränderten Laborparametern eine Woche später Fortführung mit ca. 7,5 mg.

Die Dosis wird unter Überwachung der Laborparameter schrittweise (in Schritten von 5 - 7,5 mg pro Woche) gesteigert, bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird. Eine Wochendosis von 30 mg Methotrexat sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte, soweit möglich, die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten beim einzelnen Patienten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei verminderter Nierenfunktionsleistung sollte die Methotrexat-Dosis wie folgt angepasst werden:

Kreatinin-Clearance > 80 ml/min
angegebene Standarddosis

Kreatinin-Clearance = 80 ml/min
75 % der angegebenen Standarddosis

Kreatinin-Clearance = 60 ml/min
63 % der angegebenen Standarddosis

Kreatinin-Clearance < 60 ml/min
Verwendung einer Alternativtherapie

Art und Dauer der Anwendung:

MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung kann subkutan, intramuskulär oder intravenös injiziert werden; bei Kindern (ab dem 3. Lebensjahr) und Jugendlichen nur intramuskulär. Eine i.v.-Gabe bei Erwachsenen sollte als Bolusinjektion erfolgen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die *MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung*-Behandlung der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritiden), der juvenilen idiopathischen Arthritis und der schwersten Formen der Psoriasis stellen eine längerfristige Behandlung dar.

Rheumatoide Arthritis:

Mit einem Ansprechen auf die Therapie bei rheumatoider Arthritis ist etwa nach 4 - 8 Wochen zu rechnen. Nach Absetzen der Behandlung kann es zu einem Wiederauftreten der Symptome kommen.

Schwerste Formen der Psoriasis:

Ein Ansprechen der Therapie tritt im Allgemeinen nach 2 - 6 Wochen ein. Danach wird die Therapie entsprechend des klinischen Bildes und den Laborparameter-Veränderungen weitergeführt oder abgesetzt.

MTX-dura® 7,5 mg/ml Injektionslösung



4.3 Gegenanzeigen

MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Leberschäden
- Erkrankungen des blutbildenden Systems
- erhöhtem Alkoholkonsum
- Immundefizienz
- schweren Infektionen
- Ulcera (Geschwüre) des Magen-Darm-Traktes
- Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise:

Methotrexat kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Methotrexat behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und 3 - 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit schwerwiegender Störungen der Spermatogenese durch die Therapie über eine Spermakonservierung beraten zu lassen. Frauen dürfen während und mindestens 3 Monate nach der Therapie mit Methotrexat nicht schwanger werden.

Vorsichtsmaßnahmen:

Wegen seiner potenziell lebertoxischen Wirkung wird empfohlen, während der Methotrexat-Therapie keine zusätzlich leberschädigenden Arzneimittel einzunehmen und auf Alkohol zu verzichten bzw. den Alkoholkonsum deutlich einzuschränken.

Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie z.B. einer – auch grenzwertig – eingeschränkten Nierenfunktion, wird von der gleichzeitigen Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika abgeraten (Verstärkung der Toxizität möglich).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte aufgrund einer bei diesen Patienten verzögerten Methotrexat-Elimination die Methotrexat-Therapie nur mit erhöhter Vorsicht und niedriger Dosierung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Auch Zustände (Erbrechen, Diarrhöe, Stomatitis), die zu Dehydratation führen, können die Toxizität von Methotrexat aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel steigern. In solchen Fällen sollte die Anwendung mit Methotrexat bis zum Sistieren der Symptome unterbrochen werden.

Methotrexat wird nur langsam aus pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen (sog. „third space“), wie Aszites oder Pleuraergüsse, ausgeschieden, was zu einer verlängerten Plasmapeliminations-Halbwertszeit und unerwarteter Toxizität führt.

Besondere Vorsicht ist geboten bei bestehendem insulinpflichtigem Diabetes mellitus sowie bei einer Einschränkung der Lungenfunktion.

Methotrexat kann aufgrund seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem Impf- und Testergebnisse (immunologische Testverfahren zur Erfassung der Immunreaktivität) verfälschen. Während einer Therapie mit **MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung** sollen keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden.

Weiterhin ist bei Vorliegen einer inaktiven, chronischen Infektion (z.B. Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C) besondere Vorsicht aufgrund einer möglichen Aktivierung geboten.

Psoriatische Läsionen können sich durch UV-Bestrahlung unter gleichzeitiger Methotrexat-Therapie verschlimmern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sog. „Recall“-Reaktionen).

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei früherer hochdosierter Vitamin-A-Therapie bei Schuppenflechte.

Anwendung bei älteren Menschen:

Ferner sollen insbesondere ältere Patienten in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung sollte bei Kindern und Jugendlichen nur von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der betreffenden rheumatischen Erkrankung verfügen.

Hinweise:

Die Patienten sollten über den möglichen Nutzen und die Risiken (einschl. der frühen Anzeichen und Symptome von Toxizität) einer Methotrexat-Therapie aufgeklärt werden. Ferner sind sie über die Notwendigkeit zu unterrichten, beim Auftreten von Vergiftungserscheinungen unmittelbar den Arzt aufzusuchen sowie über die nachfolgend notwendige Überwachung der Vergiftungserscheinungen (inkl. regelmäßiger Labortests) zu informieren. Ein möglicher Einfluss auf die Fortpflanzungsfähigkeit sollte sowohl

mit männlichen als auch mit weiblichen Patienten, die mit Methotrexat behandelt werden, besprochen werden.

Sonstige Hinweise:

Haut- und Schleimhautkontakte mit Methotrexat sind zu vermeiden. Im Falle einer Kontamination die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abspülen.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen:

Während einer Methotrexat-Behandlung müssen die Patienten engmaschig beobachtet werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell wahrgenommen werden können.

Vor Therapiebeginn:

- Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten,
- Leberenzyme (ALT [GPT], AST [GOT], AP), Bilirubin,
- Serumalbumin und
- Nierenretentionsparameter (ggf. mit Kreatinin-Clearance)
- Hepatitis-Serologie (A, B, C)
- ggf. Tuberkulose-Ausschluss,
- ggf. Thorax-Röntgen.

Während der Therapie:

[in den ersten beiden Wochen wöchentlich, dann zweiwöchentlich für den nächsten Monat. Danach, abhängig von der Leukozytenzahl und der Stabilität des Patienten, ca. monatlich. Bei Dosierungsänderung oder aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel (z.B. durch Dehydratation), gesteigerter Toxizität von Methotrexat kann auch eine häufigere Untersuchung erforderlich sein]:

1. Inspektionen der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
2. Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten.
3. Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum: Vorübergehende Anstiege der Transaminasen auf das 2- bis 3-fache der Norm werden in einer Häufigkeit von 13 - 20 % der Patienten angegeben. Anhaltende Anomalien der leberbezogenen Enzyme und/oder ein Abfall des Serumalbumins können Anzeichen für eine schwere Lebertoxizität sein. Die Enzymbestimmung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer morphologisch fassbaren Leberschädigung, d. h. auch bei normalen Transaminasen kann eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose, seltener auch eine Leberzirrhose, vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden. Für schwerste For-

men der Psoriasis siehe auch Punkt 6. Leberbiopsie.

4. Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatinin-Werte im Serum: Bei Erhöhung des Serum-Kreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen. Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z.B. im höheren Alter) sollte die Überwachung häufiger (engmaschig) erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z.B. nicht-steroidale Antiphlogistika) oder potenziell zu Blutbildungsstörungen führen können.
5. Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung.
6. Bei der längerfristigen Behandlung schwerster Formen der Psoriasis mit **MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung** sollten aufgrund des hepatotoxischen Potenzials Leberbiopsien durchgeführt werden. Es hat sich als sinnvoll erwiesen, zwischen Patienten mit normalem und erhöhtem Risiko für Leberschäden zu unterscheiden.
 - a) *Patienten ohne Risikofaktoren:*
Eine Leberbiopsie vor dem Erreichen einer Kumulativdosis von 1,0 - 1,5 g ist nach gegenwärtigem medizinischem Wissensstand nicht erforderlich.
 - b) *Patienten mit Risikofaktoren:*
Dazu gehören primär:
 - Anamnestischer Alkoholabusus
 - Persistierende Erhöhung der Leberenzyme
 - Anamnestische Lebererkrankung einschließlich chronischer Hepatitis B oder C
 - Familienanamnese einer erblichen Lebererkrankung
 und sekundär (mit wahrscheinlich geringerer Relevanz):
 - Diabetes mellitus
 - Adipositas
 - Anamnestische Exposition gegenüber hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien

Für diese Patienten wird eine Leberbiopsie bei bzw. kurz nach der Initiierung einer Therapie mit **MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung** empfohlen. Da ein kleiner Prozentsatz der Patienten aus verschiedenen Gründen die Therapie nach 2 - 4 Monaten abbricht, kann die erste Biopsie bis zu einem Zeitpunkt nach dieser Initialphase

aufgeschoben werden. Sie sollte dann erfolgen, wenn eine längerfristige Therapie angenommen werden kann.

Wiederholte Leberbiopsien nach Erreichen einer Kumulativdosis von jeweils 1,0 - 1,5 g werden empfohlen.

In den folgenden Fällen kann von einer Leberbiopsie abgesehen werden:

- Ältere Patienten
- Patienten mit einer akuten Erkrankung
- Patienten mit Kontraindikation für eine Leberbiopsie (z.B. kardiale Instabilität, Veränderung der Blutgerinnungsparameter)
- Patienten mit geringer Lebenserwartung

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich werden:

- während der Initialphase der Behandlung
- bei Dosiserhöhung
- während Episoden eines größeren Risikos für erhöhte Methotrexat-Blutspiegel (z.B. Dehydratation, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzlicher oder erhöhter Dosis gleichzeitig verabreichter Medikamente wie z.B. nicht-steroidale Antiphlogistika)

MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung sollte nur von Ärzten verordnet werden, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung der betreffenden Krankheit mit Methotrexat verfügen.

MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Milliliter.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wahrscheinlichkeit einer lebertoxischen Wirkung von Methotrexat wird durch regelmäßigen Alkoholkonsum und die Einnahme leberschädigender Arzneimittel erhöht.

Daher sollten Patienten, die während der Methotrexat-Therapie potenziell hepatotoxische Arzneimittel (z.B. Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin, Retinoide) einnehmen, engmaschig bzgl. eines möglichen Auftretens von erhöhter Hepatotoxizität überwacht werden. Alkoholkonsum sollte während der Behandlung mit **MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung** vermieden werden.

Salicylate, Phenylbutazon, Phenytoin, Barbiturate, Tranquilizer, orale Kontrazeptiva, Tetracycline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide und p-Aminobenzoesäure

verdrängen Methotrexat vom Serumalbumin und steigern so die biologische Verfügbarkeit (indirekte Dosiserhöhung).

Penicilline können die renale Clearance von Methotrexat im Einzelfall reduzieren, so dass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten können.

Orale Antibiotika wie Tetracycline, Chloramphenicol und nicht resorbierbare Breitbandantibiotika können die intestinale Resorption von Methotrexat herabsetzen oder den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, indem sie die Darmflora und die Metabolisierung von Methotrexat durch Bakterien hemmen.

Probenecid und schwache organische Säuren können die Ausscheidung von Methotrexat herabsetzen und damit ebenfalls eine indirekte Dosiserhöhung bewirken.

Bei einer (Vor-)behandlung mit Arzneimitteln, die mögliche Nebenwirkungen auf das Knochenmark aufweisen (z.B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin) ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Blutbildung zu beachten.

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die einen Folat-Mangel verursachen (z.B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol) kann zu erhöhter Methotrexat-Toxizität führen. Besondere Vorsicht ist deshalb auch bei einem bereits bestehenden Folsäuremangel geboten. Andererseits kann die gleichzeitige Verabreichung von Folsäure-haltigen Arzneimitteln sowie Vitaminzubereitungen die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Gabe von **MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung** und Basistherapeutika (z.B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Cyclosporin) ist mit einer Verstärkung der toxischen Wirkungen von Methotrexat im Allgemeinen nicht zu rechnen.

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 in mehreren Untersuchungen an Patienten nur in seltenen Einzelfällen beobachtet.

Methotrexat kann die Theophyllin-Clearance reduzieren. Daher sollten bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat die Theophyllin-Spiegel beobachtet werden.

MTX-dura® 7,5 mg/ml Injektionslösung



Übermäßiger Genuss koffein- oder Theophyllin-haltiger Getränke (Kaffee, koffeinhaltige Kaltgetränke, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie vermieden werden, da es über eine mögliche Interaktion zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an Adenosin-Rezeptoren zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Methotrexat kommen kann.

Methotrexat führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Mercaptopurinen. Die Kombination von beiden kann deshalb eine Dosisanpassung erfordern.

Während einer Therapie mit **MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung** sollen keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Methotrexat ist während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da Hinweise auf ein teratogenes Risiko beim Menschen (kraniofaciale, kardiovaskuläre und Extremitäten-Fehlbildungen) und bei vier Tierspezies vorliegen (siehe Abschnitt 5.3). Bei Frauen im gebärfähigem Alter muss deshalb vor Beginn der Therapie mit geeigneten Maß bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden.

Frauen dürfen während und mindestens 3 Monate nach einer Behandlung mit Methotrexat nicht schwanger werden und müssen daher eine wirksame Form der Empfängnisverhütung praktizieren. Tritt während dieses Zeitraums trotzdem eine Schwangerschaft ein, sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen. Da Methotrexat erbgutschädigend wirken kann, wird allen Frauen, die einen Kinderwunsch haben, empfohlen, möglichst bereits vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle aufzusuchen.

Stillzeit

Da Methotrexat in die Muttermilch übergeht, ist eine Behandlung während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Daher ist vor einer Behandlung mit Methotrexat abzustillen.

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

Da bei der Anwendung von **MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung** zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Das Auftreten und der Schweregrad von unerwünschten Arzneimittelwirkungen hängen ab von der Höhe der Dosierung und der Häufigkeit der Anwendung von **MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung**. Da es jedoch auch bei niedriger Dosierung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Bei Auftreten dieser Nebenwirkungen sollte die Dosierung reduziert oder die Therapie unterbrochen und geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.9). Bei Wiederaufnahme einer Methotrexat-Therapie sollte diese mit Vorsicht weitergeführt werden unter eingehender Begutachtung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöhter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten von Toxizität.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 10 %
Häufig:	≥ 1 % - < 10 %
Gelegentlich:	≥ 0,1 % - < 1 %
Selten:	≥ 0,01 % - < 0,1 %
Sehr selten:	< 0,01 %, oder unbekannt

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Hämatopoetisches (blutbildendes) System

Häufig:	Leukozytopenie Thrombozytopenie, Anämie
Gelegentlich:	Panzytopenie, Agranulozytose, Störungen der Hämatopoese
Selten:	megaloblastäre Anämie
Sehr selten:	schwere Verläufe von Knochenmarksdepression, aplastische Anämie

Erste Anzeichen für diese lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, Ulcerationen der Mundschleimhaut, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Die Anwendung von Methotrexat sollte sofort unterbrochen werden, wenn es zu einer signifikant verminderten Zahl von Blutzellen kommt.

Magen-Darm-Trakt

Sehr häufig:	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Entzündungen und Ulcerationen (Geschwüre) der Mundschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24 - 48 Stunden nach Gabe
---------------------	--

von **MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung**)

Häufig: Durchfall (vor allem innerhalb der ersten 24 - 48 Stunden nach Gabe von **MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung**)

Gelegentlich: Ulcerationen und Blutungen des Magen-Darm-Traktes

Selten: Enteritis, Melaena

Sehr selten: Hämatemesis

Bei Auftreten von Diarrhöen oder Ulcerationen im Mund- und Rachenbereich kann wegen der Gefahr einer gastrointestinalen Perforation oder hämorrhagischen Enteritis eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden.

Urogenital-Trakt

Gelegentlich: Entzündungen und Ulcerationen (Geschwüre) im Bereich von Harnblase (evtl. mit Hämaturie) oder Scheide, Dysurie

Selten: Azotämie; Oligospermie sowie Menstruationsstörungen, die sich jedoch nach Ende der Behandlung zurückbilden

Sehr selten: Libidoverlust, Impotenz, mangelhafte Ovogenese oder Spermatogenese

Ferner wurde das Auftreten von Proteinurie beobachtet.

Da Methotrexat vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Niereninsuffizienz mit erhöhten, länger anhaltenden Serumkonzentrationen zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können, wie Störungen der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen. Unter einer Therapie mit **MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung** kann sich eine Verschlechterung der Nierenleistung mit einem Anstieg bestimmter Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum) entwickeln.

Leber, Bauchspeicheldrüse

Sehr häufig: Anstieg der leberbezogenen Enzyme (ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase und Bilirubin)

Gelegentlich: Entwicklung von Leberverfettung, -fibrosen und -zirrhosen (in diesen Fällen häufig trotz regelmäßig überwachter, normaler Werte der leberbezogenen Enzyme); diabetische Stoffwechsellage; Abfall des Serumalbumins

Selten: akute Hepatitis und Hepatotoxizität



MTX-dura® 7,5 mg/ml Injektionslösung

Sehr selten: Reaktivierung einer chronischen Hepatitis, akuter Leberzerfall

Ferner wurden Herpes-simplex-Hepatitis sowie Leberinsuffizienz beobachtet. (siehe Abschnitt 4.4 „Hinweise zur Leberbiopsie“)

Lunge

Häufig kann es unabhängig von Dosis und Dauer der Behandlung mit Methotrexat zu Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Alveolitis/Pneumonitis und hierdurch bedingte Todesfälle kommen.

Typische Symptome können sein: allgemeines Krankheitsgefühl, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit bis hin zur Ruhedyspnoe, Brustschmerzen, Fieber. Bei Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit **MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung** sofort abzubrechen.

Gelegentlich: Auftreten einer Lungenfibrose

Selten: Pharyngitis und Atemstillstand

Sehr selten: Pneumocystis-carinii-Pneumonie, Luftnot, Asthma bronchiale und chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Ferner wurde das Auftreten von Infektionen einschließlich Pneumonie beobachtet.

Haut und Hautanhangsgebilde

Häufig: Exantheme (Hautausschläge), Erytheme (Hautrötungen), Juckreiz

Gelegentlich: Urtikaria, Photosensibilität (Lichtüberempfindlichkeit der Haut), verstärkte Pigmentierung der Haut, Haarausfall; Zunahme von Rheumaknoten, Zoster, schmerzhafte Erosionen von psoriatischer Plaque; als schwere toxische Erscheinungen: Vaskulitis oder herpetiforme Hauteruptionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

Selten: verstärkte Pigmentierung der Nägel, Akne, Petechien, Ekchymosen, Erythema multiforme

Sehr selten: akute Paronychie, Furunkulose, Teleangiektasie

Ferner wurde über das Auftreten von Narkardiose, Histoplasma- und Cryptococcus-Mykose und disseminiertem Herpes simplex berichtet.

Nervensystem

Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit

Gelegentlich: Schwindel, Verwirrtheit, Depressionen; Krampfanfälle

Selten: schwerwiegende Sehstörungen, Stimmungsschwankungen

Sehr selten: Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesien (Kribbeln) in den Extremitäten, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Meningismus, Lähmungen, Erbrechen, akute aseptische Meningitis

Bewegungsapparat

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie und Osteoporose

Selten: Belastungsfraktur

Sonstige Nebenwirkungen

Gelegentlich: schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock; Auftreten von Lymphomen, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben.

Eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Lymphomen bei einer Methotrexat-Behandlung konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden. Beim Auftreten von Lymphomen sollte daher zunächst die Methotrexat-Therapie abgebrochen werden und erst, wenn das Lymphom nicht zurückgeht, eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Selten: Gingivitis, Hypotonie sowie thromboembolische Ereignisse (einschl. arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose, Retina-Venenthrombose und Lungenembolie)

Sehr selten: Konjunktivitis

Ferner wurden beobachtet: allergische Vaskulitis, Fieber, Immunsuppression (Infektionsbegünstigung), Sepsis, Wundheilungsstörungen, Pleuraerguss, Perikarderguss, Perikardtampnade, Hypogammaglobulinämie, opportunistische Infektionen, die teilweise tödlich verlaufen.

Bei intramuskulärer Anwendung kann es an der Injektionsstelle **häufig** zu lokalen Nebenwirkungen (brennendes Gefühl) oder Schäden (sterile Abszessbildung, Untergang von Fettgewebe) kommen.

Die subkutane Applikation von Methotrexat weist eine gute lokale Verträglichkeit auf. Es wurden bisher nur mild ausgeprägte lokale Hautreaktionen beobachtet, deren Anzahl im Verlauf der Behandlung abnahm.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Die Erfahrung seit Markteinführung zeigte, dass eine Methotrexat-Überdosierung im Allgemeinen nach oraler Anwendung, aber auch nach intravenöser oder intramuskulärer Anwendung auftraten. In den Berichten zur oralen Überdosierung wurde versehentlich die Wochendosis täglich eingenommen (als Gesamtdosis oder in mehreren Einzelgaben unterteilt). Die einer oralen Überdosierung folgenden Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. Es traten z.B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Knochenmarkdepression, Mukositis, Stomatitis, Mundgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Ulcerationen und gastrointestinale Blutungen auf. In einigen Fällen gab es keine Anzeichen einer Intoxikation. Es gibt Berichte über Todesfälle aufgrund einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Als spezifisches Antidot zur Neutralisation toxischer Nebenwirkungen von Methotrexat steht Calciumfolinat zur Verfügung. So können bei einem Abfall der Leukozyten unter niedriger Methotrexat-Dosierung sobald als möglich z.B. 6 - 12 mg Calciumfolinat i.v. oder i.m. injiziert werden, anschließend mehrfach (mindestens 4 mal) die gleiche Dosis in 3- bis 6-stündigen Abständen. Bei einer massiven Überdosierung kann eine Hydratation und Alkalisierung des Urins notwendig sein, um eine Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner Metabolite in den renalen Tubuli zu vermeiden. Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führen zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Folsäureanalogon

ATC-Code: L01BA01

Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert die DNS- und RNS-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob

MTX-dura® 7,5 mg/ml Injektionslösung

die Wirksamkeit von Methotrexat bei der rheumatoiden Arthritis auf einem anti-phlogistischen oder immunsuppressiven Effekt beruht.

Bei der Psoriasis vulgaris ist die Produktionsrate von Epithelzellen der Haut stark erhöht gegenüber der normalen Haut. Diese unterschiedliche Proliferationsrate bildet die Basis für die Anwendung von Methotrexat zur Kontrolle des psoriatischen Prozesses.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioverfügbarkeit der subkutanen, intravenösen und der intramuskulären Applikation ist vergleichbar.

Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt ca. 50 %. Bei der Verteilung erfolgt eine Anreicherung vor allem in Leber, Niere und Milz in Form von Polyglutamaten, die zum Teil wochen- bis monatelang retiniert werden können. Methotrexat tritt in niedriger Dosierung nur in minimalen Mengen in den Liquor über, bei hoher Dosierung (300 mg/kg Körpergewicht) wurden im Liquor Konzentrationen zwischen 4 und 7 µg/ml gemessen. Methotrexat passiert bei Ratten und Affen die Plazentaschranke. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Mittel 6 - 7 Stunden, sie weist eine erhebliche Schwankungsbreite (3 - 17 Stunden) auf. Bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertszeit bis um das Vierfache verlängert sein. Ca. 10 % der verabreichten Methotrexat-Dosis werden intrahepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat.

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

Die Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion verläuft deutlich verzögert. Einschränkungen der Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion sind derzeit nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur SicherheitAkute Toxizität

Die LD 50 beträgt:

Orale Gabe:

Ratte: 317 mg/kg Körpergewicht;
Hund: 120 mg/kg Körpergewicht;
Maus: 65 - 70 mg/kg Körpergewicht.

Intravenöse Gabe:

Maus: 65 - 70 mg/kg Körpergewicht;
Hund: 15 - 60 mg/kg Körpergewicht.

Intraperitoneale Gabe:

Maus: 36 - 90 mg/kg Körpergewicht;
Ratte: 80 - 100 mg/kg Körpergewicht.

Subkutane Gabe:

Ratte: 58 mg/kg Körpergewicht.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Maus, Ratte und Hund zeigten sich toxische Effekte in Form von gastro-intestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

In Langzeituntersuchungen an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Methotrexat. Methotrexat induziert *in vitro* und *in vivo* Gen- und Chromosomenmutationen. Es besteht der Verdacht einer mutagenen Wirkung beim Menschen.

Reproduktionstoxikologie

Methotrexat hat nach Verabreichung im ersten Trimester der Schwangerschaft beim Menschen teratogene Wirkungen (kraniofaciale, kardiovaskuläre und Extremitäten-Fehlbildungen) gezeigt. Aus den bisher bekannten exponierten 42 Schwangerschaften ergibt sich ein Fehlbildungsrisiko von ca. 1:14. Bei Beendigung der Methotrexat-Therapie vor der Konzeption sind normale Schwangerschaften beschrieben worden. Teratogene Wirkungen sind bei vier Spezies (Ratte, Maus, Kaninchen, Katze) festgestellt worden. Bei Rhesusaffen traten keine dem Menschen vergleichbaren Fehlbildungen auf.

Methotrexat geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Nach Gaben von 22,5 mg/Tag wurde ein Milch/Plasma-Konzentrationsverhältnis von 0,08 gefunden. Sollte eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich werden, ist abzustellen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung enthält die nachfolgend genannten Hilfsstoffe:

Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Behältnis (Fertigspritze) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Fertigspritze mit 1 ml Injektionslösung, entsprechend **7,5 mg Methotrexat**; die Packung enthält 1 Injektionsnadel und 1 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

5 Fertigspritzen mit je 1 ml Injektionslösung, entsprechend **7,5 mg Methotrexat**; die Packung enthält 5 Injektionsnadeln und 5 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

10 Fertigspritzen mit je 1 ml Injektionslösung, entsprechend **7,5 mg Methotrexat**; die Packung enthält 10 Injektionsnadeln und 10 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

12 Fertigspritzen mit je 1 ml Injektionslösung, entsprechend **7,5 mg Methotrexat**; die Packung enthält 12 Injektionsnadeln und 12 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

1 Fertigspritze mit 1,34 ml Injektionslösung, entsprechend **10 mg Methotrexat**; die Packung enthält 1 Injektionsnadel und 1 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

5 Fertigspritzen mit je 1,34 ml Injektionslösung, entsprechend **10 mg Methotrexat**; die Packung enthält 5 Injektionsnadeln und 5 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

10 Fertigspritzen mit je 1,34 ml Injektionslösung, entsprechend **10 mg Methotrexat**; die Packung enthält 10 Injektionsnadeln und 10 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

12 Fertigspritzen mit je 1,34 ml Injektionslösung, entsprechend **10 mg Methotrexat**; die Packung enthält 12 Injektionsnadeln und 12 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

1 Fertigspritze mit 2 ml Injektionslösung, entsprechend **15 mg Methotrexat**; die Packung enthält 1 Injektionsnadel und 1 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

5 Fertigspritzen mit je 2 ml Injektionslösung, entsprechend **15 mg Methotrexat**; die Packung enthält 5 Injektionsnadeln und 5 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

10 Fertigspritzen mit je 2 ml Injektionslösung, entsprechend **15 mg Methotrexat**; die Packung enthält 10 Injektionsnadeln und 10 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

12 Fertigspritzen mit je 2 ml Injektionslösung, entsprechend **15 mg Methotrexat**; die Packung enthält 12 Injektionsnadeln und 12 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

1 Fertigspritze mit 2,67 ml Injektionslösung, entsprechend **20 mg Methotrexat**; die Packung enthält 1 Injektionsnadel und 1 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

5 Fertigspritzen mit je 2,67 ml Injektionslösung, entsprechend **20 mg Methotrexat**; die Packung enthält 5 Injektionsnadeln und 5 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

10 Fertigspritzen mit je 2,67 ml Injektionslösung, entsprechend **20 mg Methotrexat**; die Packung enthält 10 Injektionsnadeln und 10 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

12 Fertigspritzen mit je 2,67 ml Injektionslösung, entsprechend **20 mg Methotrexat**; die Packung enthält 12 Injektionsnadeln und 12 Alkoholtupfer zur Hautreinigung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Das Arzneimittel oder Abfallmaterial muss entsprechend den nationalen Anforderungen zur Handhabung und Beseitigung von zytotoxischen Stoffen gehandhabt oder entsorgt werden. Medizinisches Fachpersonal, das schwanger ist, sollte **MTX-dura 7,5 mg/ml Injektionslösung** nicht handhaben und/oder es verabreichen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMER

3001923.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.09.2003

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig