GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

Ebetrexat 10 mg/ml – Parenterale Lösung

Wirkstoff: Methotrexat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ebetrexat 10 mg/ml und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ebetrexat 10 mg/ml beachten?
3. Wie ist Ebetrexat 10 mg/ml anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ebetrexat 10 mg/ml aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ebetrexat 10 mg/ml und wofür wird es angewendet?

Ebetrexat 10 mg/ml ist ein Arzneimittel mit folgenden Eigenschaften:
- es hemmt das Wachstum bestimmter Zellen im Körper, die sich schnell vermehren (geschwulsthemmender Wirkstoff)
- es verringert unerwünschte Reaktionen der körpereigenen Abwehrmechanismen (Immunsuppressivum) und
- es hat eine entzündungshemmende Wirkung

Ebetrexat 10 mg/ml wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Monaten (nur intrathekale Anwendung, siehe Abschnitt 3.) alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung bestimmter Krebsarten angewendet, wie:
- gynäkologische Krebserkrankungen
- Brustkrebs
- Tumoren im Kopf-Hals-Bereich
- Krebs im lymphatischen System (Non-Hodgkin-Lymphom, primäres zentralnervöses Lymphom)
- Leukämie (akute lymphatische Leukämie [ALL], meningeale Leukämie)

Weiters ist Ebetrexat für folgende Erkrankungen angezeigt

<u>Rheumatischen Erkrankungen und Erkrankungen der Haut (Anwendung nur 1 x wöchentlich):</u>
- aktiver rheumatoider Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten
- polyarthritischen Formen (wenn fünf oder mehr Gelenke betroffen sind) von schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war
- schwerer, therapierefraktärer, invalidisierender Psoriasis (Schuppenflechte), die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Lichttherapie, PUVA-Therapie und Retinoide anspricht, sowie bei schwerer Psoriasis, die auch die Gelenke betrifft (Psoriasis-Arthritis) bei erwachsenen Patienten

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ebetrexat 10 mg/ml beachten?

Ebetrexat 10 mg/ml darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Methotrexat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie an einer schweren, akuten oder chronischen Infektion leiden, wie z. B. Tuberkulose oder HIV
- wenn Sie eine Entzündung der Mundschleimhaut oder Geschwüre in der Mundhöhle haben
- wenn Sie Geschwüre im Magen-/Darmbereich haben
- wenn Sie eine schwerwiegende Nierenerkrankung haben (oder Ihr Arzt die Erkrankung als schwerwiegend einstuft)
- wenn Sie eine schwerwiegende Lebererkrankung haben (oder Ihr Arzt die Erkrankung als schwerwiegend einstuft)
- wenn Sie Erkrankungen des blutbildenden Systems haben (z. B. nach vorangegangener Radiotherapie oder Chemotherapie)
- wenn Sie an einer Blutkrankheit leiden
- bei erhöhtem Alkoholkonsum, einer alkoholbedingten Lebererkrankung oder anderen chronischen Lebererkrankungen
- wenn Sie an Immunmangelkrankheiten leiden (eingeschränkte Funktion des körpereigenen Abwehrsystems)
- wenn Sie stillen und zusätzlich bei nicht-onkologischen Indikationen (bei Behandlungen von anderen Erkrankungen außer Krebs), wenn Sie schwanger sind, (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“) es sei denn, Ihr Arzt stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung fest
- wenn Sie gleichzeitig einen Lebendimpfstoff verabreicht bekommen

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ebetrexat 10 mg/ml soll nur von Ärzten verschrieben werden, die ausreichend Erfahrung in der Behandlung der betreffenden Krankheit mit Methotrexat haben.

Empfohlene Nachsorgeuntersuchungen und Vorsichtsmaßnahmen

Auch wenn Methotrexat in geringen Dosen angewendet wird, können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Um diese rechtzeitig zu erkennen, muss Ihr Arzt Überwachungsuntersuchungen und Labortests durchführen.

Vor Beginn der Behandlung

Bevor Sie die Behandlung beginnen, wird Ihr Blut untersucht, um zu sehen, ob Sie genügend Blutzellen haben. Ihr Blut wird auch untersucht werden, um Ihre Leberfunktion zu überprüfen und um herauszufinden, ob Sie eine Leberentzündung (Hepatitis) haben.
Zusätzlich wird Serumalbumin (ein Eiweiß im Blut) bestimmt und Ihre Nierenfunktion untersucht. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, dass andere Leberuntersuchungen durchgeführt werden. Dies können entweder bildgebende Untersuchungen sein, oder möglicherweise wird für andere Tests ein kleines Stück Lebergewebe entnommen, um die Leber genau untersuchen zu können. Ihr Arzt wird möglicherweise auch überprüfen, ob Sie Tuberkulose haben, eine Röntgenuntersuchung Ihrer Brust oder einen Lungenfunktionstest durchführen.
Wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (die tödlich sein können) bei der Behandlung von Patienten mit Tumorerkrankungen, soll Ebetrexat 10 mg/ml insbesondere in mittleren und hohen Dosierungen nur bei Patienten mit lebensbedrohlichen Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Es wurde über Todesfälle unter der Therapie mit Methotrexat bei der Behandlung von Tumorerkrankungen berichtet.

Während der Behandlung

Ihr Arzt wird möglicherweise die folgenden Untersuchungen durchführen:
- Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens, um Veränderungen in der Schleimhaut zu erkennen, wie Entzündung oder Geschwürbildung
- Blutuntersuchungen/Blutbild mit Anzahl der Blutkörperchen und Messung der Serum-Methotrexat-Werte
- Blutuntersuchungen zur Überwachung der Leberfunktion
- Bildgebende Untersuchungen zur Überwachung der Leberfunktion

- Entnahme kleiner Gewebeproben der Leber, um die Leber genauer untersuchen zu können
- Blutuntersuchungen zur Überwachung der Nierenfunktion
- Überwachung der Atmungsorgane und, falls notwendig, Lungenfunktionstest

Es ist sehr wichtig, dass Sie zu den vereinbarten Untersuchungen erscheinen.
Falls die Ergebnisse einer dieser Untersuchungen auffällig sind, wird Ihr Arzt die Behandlung entsprechend anpassen.

Wenn Sie, Ihr Partner oder Ihre Pflegeperson ein neues Auftreten oder eine Verschlechterung von neurologischen Beschwerden bemerken, einschließlich allgemeiner Muskelschwäche, Sehstörungen, Veränderungen von Denken, Gedächtnis und Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen, setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da dies Anzeichen einer sehr seltenen, schweren Hirninfektion sein können, die als progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) bezeichnet wird.

Das Absetzen von Ebetrexat 10 mg/ml führt nicht immer zu einer vollständigen Rückbildung aufgetretener Nebenwirkungen.

Empfohlene Folgeuntersuchungen und Vorsichtsmaßnahmen
Auch wenn Ebetrexat 10 mg/ml in niedrigen Dosierungen angewendet wird, können schwere Nebenwirkungen auftreten. Um diese rechtzeitig zu erkennen, muss Ihr Arzt Untersuchungen und Labortests vornehmen.

Spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Behandlung mit Ebetrexat 10 mg/ml
Methotrexat kann erbgutschädigend wirken. Methotrexat beeinträchtigt vorübergehend die Produktion von Spermien und Eizellen, was in den meisten Fällen rückgängig (reversibel) ist. Methotrexat kann Fehlgeburten und schwere Geburtsfehler auslösen. Sie und Ihr(e) Partner(in) müssen während der Behandlung mit Methotrexat und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung eine Schwangerschaft bzw. die Zeugung von Kindern vermeiden. Siehe auch Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ebetrexat 10 mg/ml bei Ihnen angewendet wird
- wenn Sie Diabetes mellitus haben, der mit Insulin behandelt wird
- wenn Sie an inaktiven chronischen Infektionen (z. B. Tuberkulose, Hepatitis B oder C, Gürtelrose [Herpes zoster]) oder Windpocken leiden)
- wenn Sie Erregern von Windpocken oder Gürtelrose ausgesetzt sind
- wenn Sie an einer aktiven Infektion oder Hautkrankheit leiden
- wenn Sie irgendeine Leber- oder Nierenerkrankung haben/hatten
- wenn Sie Probleme mit Ihrer Lungenfunktion haben, Husten oder Kurzatmigkeit entwickeln
- wenn Sie besonders übergewichtig sind
- wenn Sie eine anormale Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum oder im Hohlraum zwischen der Lunge und der Brustwand (Aszites, Pleuraergüsse) haben
- wenn Sie ausgetrocknet (dehydriert) sind oder an Umständen leiden, die zu Austrocknung führen (Erbrechen, Durchfall, Entzündungen der Mundschleimhaut)
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse, Blut im Urin oder rote Flecken auf der Haut bemerken
- wenn Sie an Magengeschwüren, Durchfall oder Erbrechen von Blut leiden, Ihr Stuhl schwarzgefärbt ist oder Blut enthält
- wenn Sie eine Strahlentherapie bekommen/bekamen oder Arzneimittel einnehmen/einnahmen, die das Knochenmark schädigen könnten
- wenn Sie geimpft werden. Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z. B. Masern, Mumps, Röteln) dürfen während der Behandlung mit Methotrexat nicht vorgenommen werden.
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Immunsystem haben oder sich nicht gut fühlen

Erkrankungen der Haut

Wenn Sie nach einer Strahlentherapie (durch Strahlen verursachte Hautentzündung [Dermatitis]) oder nach einem Sonnenbrand Hautprobleme hatten, können diese Erscheinungen bei einer Methotrexat-Therapie wieder auftreten („Recall"-Reaktion).
Durch Psoriasis hervorgerufene Veränderungen der Haut können sich während der Behandlung mit Ebetrexat verschlimmern, wenn Sie zur selben Zeit UV-Strahlung ausgesetzt sind.
Methotrexat kann schwere, gelegentlich tödlich verlaufende Hautreaktionen verursachen, die auch nach einmaliger Gabe auftreten können.

Leberfunktion
Methotrexat kann Leberentzündungen und chronische, möglicherweise tödliche Lebererkrankungen auslösen, im Allgemeinen erst nach längerer Anwendung.
Da Methotrexat Leberschäden verursachen kann, ist während der Behandlung die Einnahme/Anwendung von Arzneimitteln, die die Leber angreifen, zu vermeiden. Alkoholgenuss ist während der Therapie mit Methotrexat zu vermeiden.
Tritt eine der folgenden Beschwerden auf, muss sofort ein Arzt aufgesucht werden: Entzündungen der Mundschleimhaut, Durchfall, Blut im Stuhl, Schwarzfärbung des Stuhls, blutiger Auswurf oder Husten oder Erbrechen von Blut.

Lungenfunktion
Die Therapie ist sofort abzubrechen, wenn Sie an Husten, Fieber, Atemnot oder Brustschmerzen leiden oder eine Lungenentzündung entwickeln. Durch Methotrexat ausgelöste Lungenerkrankungen können jederzeit während der Therapie auftreten und sind nicht immer behebbar.
Akute Lungenblutungen wurden bei Patienten mit zugrundeliegenden rheumatologischen Erkrankungen bei der Anwendung von Methotrexat berichtet. Wenn Sie Anzeichen wie blutigen Auswurf oder Husten beobachten, dann kontaktieren Sie sofort einen Arzt.

Nervensystem
Unter der Behandlung mit Methotrexat wurden schwerwiegende Nebenwirkungen, die das Gehirn oder Nervensystem betreffen, wie Kopfschmerzen, Koma, Lähmungserscheinungen und Schlaganfall, beobachtet. Diese Nebenwirkungen traten meist bei Kindern und Jugendlichen auf, die Methotrexat in Kombination mit einem Tumorarzneimittel (Cytarabin) erhielten.
Bei Injektion von Methotrexat direkt in den Liquorraum (Hohlraumsystem im zentralen Nervensystem, intrathekal) werden Sie auf Anzeichen einer Neurotoxizität hin überwacht (Schädigung des Nervensystems, wie Hirnhautreizung, vorübergehende oder anhaltende Lähmung, Erkrankungen des Gehirns).
Bei hochdosierten Therapien mit Methotrexat wurden auch vorübergehende akute neurologische Syndrome beobachtet mit Symptomen wie abnormalem Verhalten, anormalen Reflexen oder fokalen sensomotorischen Symptomen (einschließlich vorübergehender Erblindung).
Bei Patienten im Kindesalter mit akuter lymphatischer Leukämie kann nach Behandlung mit mittelhoch dosiertem intravenösem Methotrexat eine schwere Schädigung des Nervensystems (Neurotoxizität) auftreten, die sich häufig als epileptischer Anfall äußert.

Neubildungen
Krankhafte Veränderungen der weißen Gehirnsubstanz wurden von Patienten berichtet und auch andere Erkrankungen des Gehirns können nicht ausgeschlossen werden.
Gelegentlich wurde bei der Anwendung von niedrig dosiertem Methotrexat über das Auftreten von Lymphdrüsenkrebs berichtet, der sich in einigen Fällen nach Absetzung der Therapie zurückbildete.
Bei Patienten mit schnellwachsenden Tumoren kann Methotrexat Stoffwechselentgleisungen hervorrufen.
Bei einer akuten lymphatischen Leukämie kann Methotrexat einen Schmerz im linken Oberbauch (durch eine Entzündung der Milzkapsel) verursachen.

Anwendung von Ebetrexat 10 mg/ml zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben, oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat mit anderen Arzneimitteln kann zu einer gegenseitigen Verstärkung oder Abschwächung der Wirkung, gegebenenfalls zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen und unter Umständen zu schweren körperlichen Schädigungen führen.

Denken Sie daran, Ihren Arzt über die Behandlung mit Ebetrexat 10 mg/ml in Kenntnis zu setzen, wenn Sie während der Behandlung ein anderes Arzneimittel verschrieben bekommen. Werden von anderen Ärzten Arzneimittel für die Behandlung anderer Krankheiten verordnet, ist dies auf jeden Fall dem Arzt, der die Methotrexat-Behandlung überwacht, zu melden.

Es ist besonders wichtig, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- andere Arzneimittel gegen rheumatoide Arthritis oder Psoriasis, wie z. B. Leflunomid, Sulfasalazin (wird auch bei ulzerativer Kolitis verabreicht), Aspirin (Acetylsalicylsäure), Phenylbutazon oder Amidopyrin(derivate), Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin
- nicht-steroidale Antiphlogistika (bestimmte schmerz- und entzündungshemmende Arzneimittel). Es ist besondere Vorsicht geboten, da es in diesem Zusammenhang Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Todesfällen, gibt.
- Salicylate (Schmerzmittel mit schmerzlindernder, fiebersenkender und entzündungshemmender Wirkung)
- Alkohol (soll vermieden werden)
- (Lebend-)Impfstoffe
- Azathioprin (wird eingesetzt zur Vermeidung einer Abstoßung nach einer Organtransplantation)
- Retinoide (zur Behandlung von Psoriasis und anderen Hauterkrankungen), z. B. Etretinat
- Antikonvulsiva (wie z. B. Phenytoin, Levetiracetam; Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen)
- Arzneimittel gegen Krebs (Zytostatika wie Cisplatin, Procarbazin, L-Asparaginase, 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Vincristin, 6-Mercaptopurin, Bleomycin oder Cytarabin)
- Triamteren (harntreibendes Arzneimittel)
- Barbiturate (Arzneimittel bei Epilepsie und Narkosemittel)
- Stickoxid-basierte Narkosemittel (Lachgas; bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen eine Operation ansteht)
- Beruhigungsmittel (Tranquilizer)
- Anti-Baby-Pille
- Probenecid (gegen Gicht)
- Antibiotika, wie z. B. Penicillin, Sulfonamide, Ciprofloxacin, Pristinamycin, Tetrazykline, Chloramphenicol, Cotrimoxazol
- Pyrimethamin (zur Vorbeugung und Behandlung von Malaria)
- Vitaminpräparate, die Folsäure(derivate) oder Folinsäure enthalten
- Arzneimittel, die einen Folsäuremangel verursachen können
- Protonenpumpenhemmer (u. a. zur Behandlung von schwerem Sodbrennen oder schweren Geschwüren), wie z. B. Lansoprazol, Omeprazol oder Pantoprazol
- Theophyllin (u. a. zur Behandlung von Asthma)
- Amiodaron (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen)
- cumarinartige Blutgerinnungshemmer zum Einnehmen (Acenocoumarol, Phenprocoumon)
- Metamizol (zur Behandlung starker Schmerzen und Fieber)
- Para-Aminobenzoesäure (z. B. als Bestandteil von Lokalanästhetika)
- P-Aminohippursäure (bei der Untersuchung der Nierenfunktion eingesetzt)
- Kortikosteroide („Kortison“) (bei entzündlichen und allergischen Erkrankungen)

- Colestyramin (zur Behandlung erhöhter Cholesterinwerte)
- Erythrozyten-Konzentrate (für Bluttransfusionen)
- schwache organische Säuren

Bei Strahlentherapie während der Anwendung von Methotrexat kann das Risiko für das Auftreten einer Weichteil- oder Knochennekrose (Absterben von Weichteil- oder Knochengewebe) erhöht sein.
Bei Patienten, die nach Methotrexat-Infusionen über 24 Stunden nachfolgend Bluttransfusionen erhalten, kann eine verstärkte Toxizität aufgrund verlängert anhaltender hoher Serumkonzentrationen von Methotrexat auftreten.

Anwendung von Ebetrexat 10 mg/ml zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Während der Behandlung mit Ebetrexat 10 mg/ml soll kein Alkohol getrunken werden und der exzessive Konsum von Kaffee, koffeinhaltigen Softdrinks und schwarzem Tee ist zu vermeiden.
Achten Sie darauf, dass Sie während der Behandlung mit Ebetrexat 10 mg/ml viel Flüssigkeit zu sich nehmen, denn Dehydration (Reduzierung des Körperwassers) kann die Toxizität von Ebetrexat 10 mg/ml erhöhen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft
Wenden Sie Ebetrexat 10 mg/ml während der Schwangerschaft nicht an, es sei denn, dass Ihr Arzt es für eine onkologische Behandlung verschrieben hat. Methotrexat kann zu Geburtsfehlern führen, das ungeborene Kind schädigen oder Fehlgeburten auslösen. Es wird mit Fehlbildungen des Schädels, des Gesichts, des Herzens und der Blutgefäße, des Gehirns und der Gliedmaßen in Verbindung gebracht. Daher ist es sehr wichtig, dass Methotrexat Schwangeren und Patientinnen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, nicht verabreicht wird, es sei denn, es wird für eine onkologische Behandlung angewendet.
Bei nicht-onkologischen Indikationen muss daher bei Frauen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn eine Schwangerschaft mit geeigneten Methoden, wie z. B. einem Schwangerschaftstest, sicher ausgeschlossen werden.
Wenden Sie Ebetrexat 10 mg/ml nicht an, wenn Sie versuchen, schwanger zu werden. Sie müssen vermeiden, während der Anwendung von Methotrexat und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung schwanger zu werden. Daher müssen Sie während dieses gesamten Zeitraums sicherstellen, dass Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode (wie z. B. orale Verhütungsmittel wie die „Pille“) anwenden (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen").
Falls Sie während der Behandlung doch schwanger werden oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt. Falls Sie während der Behandlung doch schwanger werden, sollen Sie im Hinblick auf das Risiko schädlicher Wirkungen auf das Kind während der Behandlung beraten werden.
Falls Sie schwanger werden möchten, konsultieren Sie Ihren Arzt, der Sie vor dem geplanten Beginn der Behandlung an einen Spezialisten überweisen kann.

Stillzeit
Stillen Sie nicht während der Behandlung, da Methotrexat in die Muttermilch übertritt. Hält Ihr behandelnder Arzt die Behandlung mit Methotrexat während der Stillzeit für unabdingbar, müssen Sie mit dem Stillen aufhören.

Männliche Fortpflanzungsfähigkeit
Die verfügbaren Daten weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko an Fehlbildungen oder Fehlgeburten hin, wenn der Vater wöchentlich mit weniger als 30 mg Methotrexat behandelt wird. Allerdings kann ein Risiko nicht vollständig ausgeschlossen werden und es gibt keine Informationen im Hinblick auf Methotrexat in höheren Dosen. Methotrexat kann genotoxisch wirken. Das bedeutet, dass das Arzneimittel genetische Mutationen verursachen kann. Methotrexat kann die Produktion der Spermien beeinträchtigen, was mit der Möglichkeit verbunden ist, Geburtsfehler zu verursachen. Daher sollen Sie vermeiden, während der

Behandlung mit Methotrexat und mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung ein Kind zu zeugen oder Samen zu spenden. Da die für die Therapie von Krebserkrankungen übliche Behandlung mit Methotrexat in höheren Dosen zu Unfruchtbarkeit und genetischen Mutationen führen kann, kann es für männliche Patienten, die mit Methotrexat in Dosen behandelt werden, die 30 mg/Woche überschreiten, ratsam sein, vor Beginn der Behandlung eine Spermakonservierung in Erwägung zu ziehen (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

⚠ Achtung: Dieses Arzneimittel kann die Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen.

Während der Behandlung mit Ebetrexat 10 mg/ml können das Zentralnervensystem betreffende Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder Schwindelanfälle auftreten. In einigen Fällen können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Wenn Sie sich müde oder schwindelig fühlen, lenken Sie weder ein Fahrzeug noch bedienen Sie Maschinen. Dies trifft vor allem zu, wenn Sie während der Behandlung mit Ebetrexat Alkohol konsumieren.

Ebetrexat 10 mg/ml enthält Natrium

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

3. Wie ist Ebetrexat 10 mg/ml anzuwenden?

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Ebetrexat (Methotrexat):
Ebetrexat darf zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen oder Erkrankungen der Haut **nur einmal wöchentlich angewendet werden**.
Die Anwendung von zu viel Ebetrexat (Methotrexat) kann tödlich sein.
Bitte lesen Sie Abschnitt 3. dieser Packungsbeilage sehr aufmerksam.
Wenn Sie Fragen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Ebetrexat 10 mg/ml ist nur von Ärzten anzuwenden, die mit den unterschiedlichen Eigenschaften des Arzneimittels sowie dessen Wirkungsweise vertraut sind.

Dosierung bei rheumatischen Erkrankungen und Erkrankungen der Haut
Ebetrexat 10 mg/ml wird **nur einmal wöchentlich** verabreicht. Zusammen mit Ihrem Arzt legen Sie jede Woche einen geeigneten Wochentag („Injektionstag“) für die Verabreichung von Ebetrexat 10 mg/ml fest.
Ihr Arzt wird die für Sie erforderliche Dosis entsprechend der Art und Schwere Ihrer Erkrankung für Sie speziell festlegen. Diese Dosis ist genau einzuhalten. Falls Ihnen Ihr Arzt die Verabreichung nur an bestimmten Wochentagen anordnet, richten Sie sich genau danach.
Die Behandlung der rheumatologischen und dermatologischen Anwendungsgebiete mit Methotrexat stellt eine Langzeitbehandlung dar.
Die Verabreichung wird routinemäßig von medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden.

Dosierung bei onkologischen Erkrankungen:
Ihr Arzt legt die für Sie erforderliche Dosis entsprechend Ihrer Erkrankung und Ihres Allgemeinzustands sowie Blutbilds fest. **Diese Dosis ist genau einzuhalten.**
Die fehlerhafte Anwendung von Ebetrexat kann zu schweren, einschließlich tödlichen, Nebenwirkungen führen.

Art und Dauer der Anwendung

Ebetrexat 10 mg/ml - Parenterale Lösung ist zur subkutanen (unter die Haut), intramuskulären (in den Muskel), intravenösen (in eine Vene), intraarteriellen (in eine Arterie), intrathekalen (in die Wirbelsäule) und intraventrikulären (in die Hirnventrikel) Anwendung.
Die Dauer der Behandlung wird durch den behandelnden Arzt festgelegt.

Anwendung bei Kindern, Jugendlichen und älteren Menschen
Ebetrexat darf bei Kindern und Jugendlichen nicht intravenös verabreicht werden.
Die Dosierungsanweisungen hängen vom Körpergewicht des Patienten ab. Eine Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren (ausgenommen intrathekale Anwendung) wird nicht empfohlen, da für diese Altersgruppe keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.
Kinder und ältere Menschen (ab 55 Jahren), die mit Ebetrexat 10 mg/ml behandelt werden, sollen besonders engmaschig medizinisch überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen so früh wie möglich zu erkennen.
Aufgrund der mit zunehmendem Alter verminderten Leber- und Nierenfunktion sowie geringer Folatreserven soll für ältere Patienten eine relativ niedrige Dosierung gewählt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Ebetrexat 10 mg/ml erhalten haben als Sie sollten

Wenn Sie vermuten, dass zu viel Ebetrexat 10 mg/ml angewendet wurde, informieren Sie unverzüglich einen Arzt. Der Arzt wird in Abhängigkeit vom Schweregrad der Vergiftung über jegliche notwendigen Behandlungsmaßnahmen entscheiden.
Eine Überdosis Methotrexat kann zu schwerwiegenden Vergiftungsreaktionen führen. Die Symptome einer Überdosierung können eine erhöhte Blutungsneigung oder Blutungen, ungewöhnliches Schwächegefühl, Wundsein des Mundes, Brechreiz, Erbrechen, schwarze oder blutige Stühle, Bluthusten oder Erbrechen von Blut mit dem Aussehen von Kaffeesatz sowie verringertes Harnlassen umfassen. Nach einer Überdosierung in den Wirbelkanal treten im Allgemeinen ZNS-Symptome auf, verbunden mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Anfällen oder Krämpfen und akuter Funktionsstörung des Gehirns (toxischer Enzephalopathie). Siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich“. Das Gegenmittel im Falle einer Überdosis ist Calciumfolinat.

Hinweis für den Arzt: Informationen zur Überdosierung finden Sie am Ende der Packungsbeilage.

Wenn Sie die Anwendung von Ebetrexat abbrechen

Die Behandlung mit Ebetrexat darf nicht unterbrochen oder abgebrochen werden, es sei denn, Ihr Arzt entscheidet es. Wenn Sie schwere Nebenwirkungen vermuten, wenden Sie sich zur Beratung umgehend an einen Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Manche dieser Nebenwirkungen können schwerwiegend sein oder auch (plötzlich) zum Tod führen.
Daher wird Ihr Arzt Untersuchungen durchführen, um Veränderungen des Blutes (z. B. niedriger Wert weißer Blutzellen, niedriger Wert an Blutplättchen, Lymphome), der Nieren oder der Leber festzustellen.

Informieren Sie umgehend einen Arzt, wenn bei Ihnen die folgenden Beschwerden auftreten, da diese auf eine schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche Nebenwirkung hindeuten und sofort behandelt werden müssen. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Methotrexat-Dosis zu verringern oder Ihre Behandlung zu beenden.

- Keuchen, Atemnot, Schwellung der Augenlider, des Gesichts oder der Lippen sowie Ausschlag oder Juckreiz (insbesondere den ganzen Körper betreffend), da dies Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sein können.

- Lungenbeschwerden einschließlich Lungenentzündung (zu den Symptomen zählen allgemeines Krankheitsgefühl, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit, Atemnot im Ruhezustand, Atemstillstand, Brustschmerzen oder Fieber)
- blutiger Auswurf oder Husten (wurde bei Anwendung von Methotrexat aufgrund einer rheumatologischen Grunderkrankung berichtet)
- Symptome wie Fieber, Halsschmerzen, Mundgeschwüre, allgemeines Krankheitsgefühl und starke Erschöpfung, Nasenbluten oder kleine rote Flecken auf der Haut können Anzeichen dafür sein, dass Ihr Knochenmark nicht richtig funktioniert
- schwerwiegendes Schälen oder Blasenbildung der Haut
- ungewöhnliche Blutungen (einschließlich Erbrechen von Blut) oder Blutergüsse
- schwere Durchfälle (vor allem innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden nach Gabe von Methotrexat), schwere Komplikationen im Verdauungstrakt (toxisches Megakolon)
- schwarze oder teerartige Stühle
- Blut im Urin oder im Stuhl
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Harnlassen
- Durst und/oder häufiges Harnlassen
- Anfälle (Krämpfe)
- Bewusstlosigkeit
- vorübergehende Erblindung, Sehverlust, verschwommene oder eingeschränkte Sicht
- Erbrechen und Verlust der Muskelfunktion (z. B. Bewegungsunfähigkeit), da dies Anzeichen einer Meningitis (Gehirnentzündung) sein können

Nachfolgend finden Sie die weiteren Nebenwirkungen, die auftreten können:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Störungen der Blutzellbildung mit einer Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukozytopenie) und/oder der Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Husten
- Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Durchfall (vor allem innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden nach Gabe von Methotrexat), Übelkeit, Erbrechen, Entzündung und Geschwüre der Mund- und Rachenschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden nach Gabe von Methotrexat)
- abnormale Werte bei Blutuntersuchungen zur Leberfunktion (Anstieg der Leberenzyme)
- Haarausfall
- verminderte Filtrationsrate der Nieren (kann mit einem Test durch einen Arzt festgestellt werden und zeigt die Verschlechterung der Nierenfunktion)
- Erschöpfung, Unwohlsein

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Gürtelrose (Herpes zoster)
- Abnahme der roten Blutkörperchen (Blutarmut/Anämie), Schädigung des Knochenmarks, die zu einem starken Abfall der weißen Blutkörperchen (Agranulozytose) oder aller Blutzellen (Panzytopenie) führen kann
- Benommenheit, Missempfindungen/Kribbeln (Parästhesie)
- Bindehautentzündung (Konjunktivitis)
- Lungenkomplikationen aufgrund einer Lungenentzündung (Pneumonie)
- Hautausschlag, Hautrötung, Juckreiz, erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut bei Sonneneinstrahlung (Photosensibilität), Hautgeschwüre

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Infektionen infolge einer geschwächten Abwehrreaktion, die tödlich verlaufen können
- bösartige Tumore im Lymphgewebe (maligne Lymphome), die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben

- allergische Reaktionen bis hin zum allergischen Schock, Begünstigung von Infektionen/Entzündungen durch Unterdrückung der körpereigenen Abwehr (Immunsuppression)
- Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)
- Depressionen
- halbseitige Lähmung (Hemiparese), Verwirrtheit
- Blutgefäßentzündung (Vaskulitis), allergische Blutgefäßentzündung
- bindegewebige Umwandlung des Lungengerüsts (Lungenfibrose), Flüssigkeitsansammlungen zwischen den Lungenblättern (Pleuraerguss)
- Geschwüre und Blutungen im Magen-Darm-Trakt, Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Leberschädigung (Hepatotoxizität), Leberverfettung, Bildung von Narbengewebe in der Leber (Leberfibrose), Umwandlung von Lebergewebe mit Vernarbung und Abnahme der Leberfunktion (Leberzirrhose), Abnahme des Serumalbumins (ein Eiweiß im Blut)
- schwere und lebensbedrohliche Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Fieberblasen-ähnliche Hauterscheinungen), Quaddelbildung (Urtikaria), verstärkte Pigmentierung der Haut, Knötchenbildung unter der Haut (Nodulosis), schmerzhafte Hautläsionen bei Schuppenflechte, Wundheilungsstörungen
- Gelenksschmerzen, Muskelschmerzen, Verminderung der Knochenmasse (Osteoporose)
- schwere Nierenerkrankungen, Nierenversagen
- Entzündung und Geschwüre in der Blase, Blasenentleerungsstörungen, verminderte oder fehlende Harnabsonderung
- Missbildungen des Fötus
- Entzündungen und Geschwüre im Bereich der Scheide
- Fieber
- bei intramuskulärer Anwendung von Methotrexat können lokale Nebenwirkungen (brennendes Gefühl) und Schädigungen (sterile Abszessbildung, Zerstörung von Fettgewebe) am Verabreichungsort auftreten. Die subkutane Verabreichung (Injektion unter die Haut) von Methotrexat wird lokal gut vertragen. Lediglich leichte Hautreaktionen, die während der Therapie abnehmen, wurden beobachtet.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutvergiftung (Sepsis)
- Entwicklungs- und Reifestörung der roten Blutkörperchen mit Blutarmut (megaloblastäre Anämie)
- Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen
- Lähmung, Sprechstörungen
- krankhafte Veränderung der weißen Hirnsubstanz (Leukoenzephalopathie)
- Sehstörungen (z. T. schwerwiegend), Verschluss von Venen an der Netzhaut (Retina-Venenthrombose)
- erniedrigter Blutdruck (Hypotonie), Verschluss von Gefäßen durch Blutgerinnsel in Venen und Arterien (Thrombose)
- Entzündungen im Rachenbereich, Atemstillstand, Lungenembolie
- Entzündungen des Verdauungstraktes, blutige Stühle, entzündetes Zahnfleisch
- akute Leberentzündung (Hepatitis)
- Akne, punktförmige oder kleinflächige Hautblutungen, Entzündungen der Haut (Erythema multiforme), roter Hautausschlag, verstärkte Pigmentierung der Nägel, Ablösung der Nägel vom Nagelbett
- Knochenbruch durch Belastung
- Anstieg von Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure im Blut, Vermehrung stickstoffhältiger Stoffwechselprodukte im Blut
- Fehlgeburt (Abort)
- Verminderung der Spermienzahl sowie Störungen des weiblichen Zyklus, die sich jedoch nach Ende der Behandlung zurückbilden

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Leberentzündung hervorgerufen durch Herpes-Viren (Herpes-simplex-Hepatitis), Infektionen verursacht durch Pilze (Histoplasmose, Kryptokokkose), durch Bakterien (Nokardiose), durch Viren (Zytomegalievirus-Infektionen, einschließlich Lungenentzündung), verbreiteter Herpes simplex
- Blutarmut (aplastische Anämie), Vermehrung bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen (Neutropenie), Schwellung der Lymphknoten, lymphoproliferative Erkrankungen (übermäßiges Wachstum bestimmter weißer Blutkörperchen)
- Mangel der Antikörper im Blut (Hypogammaglobulinämie)
- Muskelschwäche und Schmerzen in den Gliedmaßen
- metallischer Geschmack im Mund
- Entzündung der Hirnhaut mit der Folge von Lähmungen oder Erbrechen
- Schwellung um die Augenhöhle, Augenlidentzündung, Tränenfluss, gesteigerte Lichtempfindlichkeit der Augen, vorübergehende Erblindung, Sehverlust
- Herzbeutelentzündung (Perikarditis), Behinderung der Herzfüllung durch Erguss im Herzbeutel (Perikardtamponade), Flüssigkeitsansammlung zwischen den Herzbeutelblättern (Perikarderguss)
- chronische Erkrankung des Lungengerüsts, Asthma-ähnliche Reaktionen mit Husten, erschwerte Atmung, auffällige Befunde nach Test der Atemfunktion
- Erbrechen von Blut
- Absterben von Leberzellen (akute Lebernekrose), Leberzerfall, Leberversagen
- tiefe Infektion von Haarfollikeln (Furunkulose), auf der Haut sichtbare, bleibende Erweiterung der Kapillaren (Teleangiektasie), Entzündung des Nagelbetts und -falzes
- Blut im Urin, vermehrte Eiweißausscheidung mit dem Urin
- Tod des Fötus
- Entzündung des Drüsenkörpers von Schweißdrüsen
- gestörte Bildung von Ei- bzw. Samenzellen, Unfruchtbarkeit, Zyklusstörungen, Verlust des sexuellen Interesses (Libidoverlust), Impotenz, Scheidenausfluss, weibliche Brustvergrößerung bei Männern (Gynäkomastie)
- Die Verabreichung von Methotrexat unter die Haut wird lokal gut vertragen. Lediglich leichte Hautreaktionen, die während der Therapie abnehmen, wurden beobachtet.
- Gefühl von Taubheit oder Kribbeln / weniger Gefühl bei Berührung als gewöhnlich

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Lungenentzündung, Wiederauftreten einer Hepatitis-B-Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion
- Entzündung des Bauchfells, schwere Komplikationen im Dickdarm (toxisches Megakolon), Darmperforation, Entzündung der Zunge
- Schädigung des Nervensystems (Neurotoxizität), Entzündung einer der Hirnhäute (Arachnoiditis), Verlust von Sensibilität und Beweglichkeit der Beine (Paraplegie), Starrezustand des ganzen Körpers (Stupor), Störungen im geordneten Ablauf und in der Koordination von Muskelbewegungen (Ataxie), Demenz, Druckerhöhung der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (Liquor cerebrospinalis)
- Brustschmerzen, Sauerstoffmangel in den Geweben (Hypoxie)
- Lungenblutung (wurde bei Anwendung von Methotrexat aufgrund einer rheumatologischen Grunderkrankung berichtet)
- Arzneimittelreaktion mit Ausschlag am ganzen Körper und einer Erhöhung der Eosinophilen (eine bestimmte Art von weißen Blutzellen) im Blut (sogenanntes DRESS-Syndrom), Hautentzündung
- Absterben von Knochengewebe (Osteonekrose) z. B.: des Kiefers
- Funktionsstörungen von Harn- und Geschlechtsorganen (urogenitale Dysfunktion)
- Gewebeschäden an der Injektionsstelle
- Rötung und schuppige Haut
- Schwellung
- Schüttelfrost

Die **intrathekale und intravenöse Anwendung** von Methotrexat kann auch zu akuter Entzündung des Gehirns und akuten krankhaften Hirnveränderungen mit Todesfolge führen.

Bei intrathekaler Anwendung kann es zu Schäden des zentralen Nervensystems kommen, die sich unterschiedlich äußern können:

- Entzündung der Spinnwebenhaut (Arachnoiditis) (mit Symptomen wie z. B. Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Nackensteifheit und Fieber)
- Entzündung des Rückenmarks (mit Symptomen wie z. B. unvollständige Gliedmaßenlähmungen, Querschnittlähmungen)
- chronisch krankhafte Veränderungen der weißen Hirnsubstanz (Leukoenzephalopathie) (mit Symptomen wie z. B. Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Ataxie, Demenz, Krampfanfälle und Koma). Diese Schäden können weiter fortschreiten und bis zum Tod führen.

Es gibt Hinweise darauf, dass der kombinierte Einsatz von Schädelbestrahlung und intrathekalem Methotrexat die Häufigkeit einer Leukoenzephalopathie (krankhafter Veränderungen der weißen Hirnsubstanz) erhöht. Nach intrathekaler Anwendung müssen Sie auf mögliche Anzeichen einer Nervenschädigung überwacht werden (Reizung der Hirnhäute, vorübergehende oder permanente Lähmung, krankhafte Hirnveränderungen).

Es gibt Berichte über Patienten mit Lymphomen im zentralen Nervensystem, bei denen es bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat zu Verschiebungen von Teilen des Gehirns kam.

Durch Bestrahlung hervorgerufene Hautentzündung und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sog. „Recall“-Reaktionen).

Methotrexat kann die Anzahl der weißen Blutzellen senken und somit die Immunabwehr schwächen. Wenn Sie Symptome einer Infektion wahrnehmen, wie Fieber oder eine starke Verschlechterung Ihres Allgemeinzustands oder Fieber mit lokalen Anzeichen einer Infektion wie z. B. Halsschmerzen/Entzündung im Rachen oder Mund oder Probleme beim Harnlassen, suchen Sie sofort Ihren Arzt auf.
Um eine mögliche Senkung der weißen Blutzellen festzustellen, wird eine Blutuntersuchung durchgeführt. Es ist wichtig, Ihren Arzt über Ihre Arzneimittel zu informieren.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.
Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ebetrexat 10 mg/ml aufzubewahren?

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton bzw. Etikett nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Das Arzneimittel muss sofort nach dem Öffnen verwendet werden.
Sie dürfen Ebetrexat 10 mg/ml nicht verwenden, wenn die Lösung nicht klar ist und Partikel enthält. Zur einmaligen Entnahme. Restmengen verwerfen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Stoffe zu beseitigen.
Die Lösung darf nicht mit Haut oder Schleimhäuten in Berührung kommen.
Schwangeres medizinisches Fachpersonal darf mit Methotrexat weder Umgang haben noch es verabreichen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ebetrexat 10 mg/ml enthält

- Der Wirkstoff ist Methotrexat. 1 ml Lösung enthält 10 mg Methotrexat als Natriumsalz.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Die Lösung hat einen pH-Wert von 7,0 - 8,5 und enthält in 1 ml 0,16 mäqu Na^+.

Wie Ebetrexat 10 mg/ml aussieht und Inhalt der Packung

Klare, gelbe Infusions-/Injektionslösung
Packungsgrößen:
1 ml, 2 ml, 5 ml: 1 oder 5 Durchstechflaschen
50 ml: 1 Durchstechflasche
Durchstechflasche mit/ohne schützender Kunststoff-Hülle (Onco-Safe oder Sleeving). „Onco-Safe“ oder „Sleeving“ kommen nicht in Kontakt mit dem Produkt und bieten einen zusätzlichen Transportschutz, wodurch die Sicherheit des medizinischen und pharmazeutischen Personals erhöht wird.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich

Hersteller:
EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich
Fareva Unterach GmbH, 4866 Unterach, Österreich

Vertrieb: Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

Z.Nr.: 1-20293

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im April 2022.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Überdosierung:
Symptome einer Überdosierung
Die Erfahrungen seit Markteinführung von Methotrexat haben gezeigt, dass eine Methotrexat-Überdosierung im Allgemeinen nach oraler, aber auch bei intravenöser, intramuskulärer bzw. intrathekaler Anwendung auftrat. In den Berichten zur oralen Überdosierung wurde versehentlich die Wochendosis täglich eingenommen (als Gesamtdosis oder in mehrere Einzelgaben unterteilt).

Die einer oralen bzw. intravenösen Überdosierung folgenden Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. Es traten z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmarkdepression, Schleimhautentzündung (Mukositis), Stomatitis, Mundgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen sowie gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen auf. In einigen Fällen gab es keine Anzeichen einer Intoxikation. Es gibt Berichte über Todesfälle infolge einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.
Nach einer intrathekalen Überdosierung treten im Allgemeinen ZNS-Symptome auf, verbunden mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Anfällen oder Krämpfen und akuter toxischer Enzephalopathie. In einigen Fällen wurden keine Symptome beobachtet. In anderen Fällen hatte die intrathekale Überdosis einen tödlichen Ausgang, wobei im Zusammenhang damit auch über zerebrale Herniation in Verbindung mit erhöhtem intrakraniellem Druck und über akute toxische Enzephalopathie berichtet wurde.

Therapeutische Maßnahmen bei einer Überdosierung
Zur Prävention und Therapie toxischer Nebenwirkungen steht als spezifisches Antidot Calciumfolinat zur Verfügung.
a) Prävention:
Bei einer Methotrexat-Dosierung ab 100 mg/m^2 Körperoberfläche muss dieser Behandlung die Gabe von Calciumfolinat folgen. Für die Dosierung und Anwendungsdauer von Calciumfolinat als Antidot wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.
b) Therapie:
Behandlung der Intoxikationserscheinungen einer niedrig dosierten Methotrexat-Therapie (Einzeldosis < 100 mg/m^2 KOF Methotrexat), die auf Tetrahydrofolsäuremangel zurückgeführt werden können: Sofort 6 - 12 mg Calciumfolinat intravenös oder intramuskulär. Danach mehrfach (mindestens 4 Mal) die gleiche Dosis in 3 - 6 stündigen Abständen.
Zur intensivierten Calciumfolinat-Rescue bei verzögerter Methotrexat-Ausscheidung unter Therapie mit Methotrexat in mittelhoher und hoher Dosierung wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.
Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen Methotrexat-Gabe und Calciumfolinat-Anwendung nimmt die Wirksamkeit von Calciumfolinat ab. Zur Bestimmung der optimalen Dosis und Dauer der Calciumfolinat-Gabe ist die Beobachtung der Methotrexat-Serumspiegel erforderlich.
Im Falle einer massiven Überdosierung können Hydratation und Alkalisierung des Urins notwendig sein, um die Ausfällung von Methotrexat und/oder seinen Metaboliten in den renalen Tubuli zu verhindern. Sollte die Intoxikation durch eine erheblich verzögerte Elimination (Methotrexat-Serumspiegel!) z. B. infolge einer akuten Niereninsuffizienz verursacht sein, kann eine Hämodialyse und/oder Hämoperfusion in Erwägung gezogen werden. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysator erreicht. Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination.
Eine versehentliche intrathekale Überdosierung kann intensive systemische Gegenmaßnahmen erforderlich machen:
Hohe **systemische – nicht intrathekale! –** Calciumfolinatgaben, alkalische Diurese, schnelle Drainage der Zerebrospinalflüssigkeit und ventrikulolumbale Perfusion.

Bei der Verwendung in der Rheumatologie und Dermatologie gilt Folgendes:
Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyarthritischen Formen juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis vulgaris, kann die Verabreichung von Folsäure oder Folinsäure die Toxizität von Methotrexat (gastrointestinale Symptome, Entzündung der Mundschleimhaut, Haarausfall und Anstieg der Leberenzyme) reduzieren (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). 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.