

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebetrexat 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektionslösung enthält 20 mg Methotrexat (in Form von 21,94 mg Methotrexat-Dinatrium).

Jede Fertigspritze mit 0,375 ml Injektionslösung enthält 7,5 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Injektionslösung enthält 10 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 0,625 ml Injektionslösung enthält 12,5 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 0,75 ml Injektionslösung enthält 15 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 0,875 ml Injektionslösung enthält 17,5 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 1,125 ml Injektionslösung enthält 22,5 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 1,25 ml Injektionslösung enthält 25 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 1,375 ml Injektionslösung enthält 27,5 mg Methotrexat.

Jede Fertigspritze mit 1,5 ml Injektionslösung enthält 30 mg Methotrexat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Injektionslösung enthält 0,18 mmol/ml Natrium (4,13 mg/ml Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klare, gelbliche Lösung zur Injektion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- aktive rheumatoide Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten
- polyarthritische Formen von schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) inadäquat war.
- schwere Psoriasis, die zu Beeinträchtigungen führt und die nicht ausreichend mit konventionellen Therapie-Methoden wie Phototherapie, PUVA-Therapie und Retinoiden behandelt werden kann, sowie bei schwerer Psoriasis arthropathica bei Erwachsenen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Ebetrexat (Methotrexat):

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

Ebetrexat sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Methotrexat haben und denen die Risiken einer Behandlung mit Methotrexat vollumfänglich bekannt sind.

Ebetrexat wird **einmal wöchentlich** injiziert.

Patienten müssen eindeutig davon in Kenntnis gesetzt werden, dass Ebetrexat **nur einmal wöchentlich** verabreicht werden darf. Es wird empfohlen, einen bestimmten Wochentag als sog. "Injektionstag" festzulegen.

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

Dosierung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat, die einmal wöchentlich subkutan, intramuskulär oder intravenös verabreicht wird. Je nach individueller Krankheitsaktivität und der Verträglichkeit durch den Patienten kann die Dosierung erhöht werden. Eine wöchentliche Dosierung von 25 mg sollte generell nicht überschritten werden.

Dosierungen über 20 mg/Woche können jedoch mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit Knochenmarkdepression in Verbindung gebracht werden. Ein Ansprechen auf die Therapie kann nach ca. 4-8 Wochen erwartet werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosierung schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

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

Die empfohlene Dosierung beträgt 10-15 mg/m² Körperoberfläche (KOF)/Woche. Bei therapierefraktären Fällen kann die wöchentliche Dosis auf bis zu 20 mg/m² Körperoberfläche/Woche erhöht werden. Sollte die Dosierung erhöht werden, ist jedoch eine erhöhte Frequenz von Kontrolluntersuchungen angebracht.

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Daten bezüglich der intravenösen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist die parenterale Gabe auf subkutane und intramuskuläre Injektionen eingeschränkt.

Patienten mit JIA sollten stets an ein rheumatologisches Zentrum verwiesen werden, das auf die Behandlung von Kindern/Jugendlichen spezialisiert ist.

Ebetrexat 20 mg/ml wird für die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren nicht empfohlen, da hierfür keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.

Dosierung bei Patienten mit schweren Formen von Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica

Es empfiehlt sich, eine Testdosis von 5-10 mg parenteral eine Woche vor Therapiebeginn zu verabreichen, um idiosynkratische Nebenwirkungen nachzuweisen.

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat, die einmal wöchentlich entweder subkutan, intramuskulär oder intravenös verabreicht wird.

Die Dosis kann schrittweise erhöht werden, sollte aber generell eine maximale wöchentliche Dosis von 25 mg Methotrexat nicht übersteigen.

Dosierungen von über 20 mg pro Woche können mit einem signifikanten Anstieg der Toxizität in Verbindung stehen, vor allem mit einer Knochenmarkdepression.

Ein Ansprechen auf die Therapie kann im Allgemeinen nach ca. 2-6 Wochen erwartet werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosierung schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Die Dosis sollte nach Bedarf erhöht werden, sollte aber generell die maximale empfohlene wöchentliche Dosis von 25 mg nicht überschreiten. In wenigen Ausnahmefällen kann eine höhere Dosis klinisch gerechtfertigt sein, sollte aber eine maximale wöchentliche Dosis von 30 mg Methotrexat nicht übersteigen, da sonst die Toxizität merklich ansteigt.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Ebetrexat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewandt werden. Die Dosis sollte wie folgt angepasst werden:

Kreatininclearance (ml/min)	% der zu verabreichenden Dosis
>50	100 %
20 – 50	50 %
<20	Ebetrexat darf nicht verabreicht werden

Bei Patienten mit signifikanter, bestehender oder früherer Lebererkrankung, besonders wenn diese auf Alkohol zurückzuführen ist, sollte Methotrexat, wenn überhaupt, nur mit größter Vorsicht verabreicht werden. Wenn der Bilirubinwert > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) beträgt, ist Methotrexat kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte aufgrund der geringeren Leber- und Nierenfunktion sowie niedrigerer Folatreserven, die mit höherem Alter verbunden sind, eine Dosisreduktion vorgenommen werden.

Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen (Pleuraerguss, Aszites)

Da sich bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen die Halbwertszeit von Methotrexat um bis zu dem 4fachen verlängern kann, kann eine Dosisreduktion oder, in manchen Fällen, ein Absetzen der Methotrexatbehandlung notwendig sein (siehe Abschnitte 5.2 und 4.4).

Art und Dauer der Anwendung

Das Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Ebetrexat Injektionslösung kann subkutan, intramuskulär oder intravenös verabreicht werden (bei Kindern und Jugendlichen nur subkutan oder intramuskulär).

Bei Erwachsenen sollte die intravenöse Verabreichung in Form einer Bolusinjektion erfolgen. Siehe auch Abschnitt 6.6.

Die Gesamtdauer der Therapie wird vom Arzt festgelegt.

Vor der Anwendung muss die Lösung visuell geprüft werden.

Nur klare, praktisch partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.

Jeglicher Kontakt von Methotrexat mit der Haut oder der Schleimhaut muss vermieden werden! Bei Kontamination müssen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden!

Siehe Abschnitt 6.6.

Die Ebetrexat-Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis, der schweren Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica stellt eine Langzeittherapie dar.

Rheumatoide Arthritis

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kann ein Ansprechen auf die Therapie nach 4-8 Wochen erwartet werden. Nach dem Aussetzen der Behandlung können die Symptome wieder auftreten.

Schwere Formen von Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica

Ein Ansprechen auf die Therapie kann im Allgemeinen nach ca. 2-6 Wochen erwartet werden. In Abhängigkeit vom Krankheitsbild und von Änderungen der Laborwerte kann die Therapie fortgesetzt oder abgesetzt werden.

Hinweis:

Wenn von der oralen Einnahme zur parenteralen Verabreichung gewechselt wird, kann, wegen der variablen Bioverfügbarkeit von Methotrexat nach der oralen Einnahme, eine Verringerung der Dosierung notwendig sein.

Eine Substitution mit Folsäure oder Folinsäure kann gemäß aktueller Therapierichtlinien in Erwägung gezogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Ebetrexat ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer Leberinsuffizienz, bei Serumbilirubinwerten $>5 \text{ mg/dl}$ ($85,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$) (siehe Abschnitt 4.2)
- Alkoholmissbrauch
- schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance $< 20 \text{ ml/min.}$ oder Serumkreatinin $> 2 \text{ mg/dl}$) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)
- vorbestehenden Blutdyskrasien, wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie
- geschwächtem Immunsystem
- schweren, akuten oder chronischen Infektionen, wie Tuberkulose und HIV,
- Stomatitis, Geschwüren in der Mundhöhle und bekannter aktiver gastrointestinaler Geschwür-Erkrankungen
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- gleichzeitiger Impfung mit Lebendimpfstoffen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten müssen eindeutig davon in Kenntnis gesetzt werden, dass Ebetrexat nur **einmal wöchentlich** verabreicht wird und nicht jeden Tag.

Eine nicht korrekte Anwendung von Methotrexat kann zu schweren Nebenwirkungen, die möglicherweise auch tödlich sein können, führen. Medizinisches Fachpersonal sowie Patienten sollten klar instruiert werden.

Besonders bei älteren Patienten wurden nach der **versehentlich täglichen Anwendung** der Wochendosis Todesfälle gemeldet.

Wegen seiner potenziell hepatotoxischen Wirkung wird empfohlen, während der Methotrexat-Therapie keine zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimittel einzunehmen, *es sei denn, diese*

sind unbedingt erforderlich, und auf Alkohol zu verzichten bzw. den Alkoholkonsum deutlich einzuschränken (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktion

Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie z. B. einer – auch grenzwertig – eingeschränkten Nierenfunktion, wird von der gleichzeitigen Gabe mit nichtsteroidalen 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).

Da Methotrexat vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Niereninsuffizienz mit erhöhten Serumkonzentrationen zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können, wie Störungen der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen. Im Zusammenhang mit der Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika ist über schwere Nebenwirkungen einschließlich Todesfällen berichtet worden.

Unter einer Therapie mit Methotrexat kann sich eine Verschlechterung der Nierenleistung mit einem Anstieg bestimmter Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum) entwickeln.

Gastrointestinale Toxizität

Auch Zustände (Erbrechen, Diarrhoe, 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 und Pleuraergüsse/Aszites

Methotrexat wird nur langsam aus pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen (sog. „third space“), wie Aszites oder Pleuraergüsse, ausgeschieden, was zu einer verlängerten Plasmaeliminationshalbwertszeit und unerwarteter Toxizität führt. Aszites und Pleuraergüsse sind vor einer Methotrexat-Therapie möglichst durch Punktion zu entfernen.

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

Infektion oder immunologische Erkrankungen

Methotrexat kann aufgrund seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem Impf- und Testergebnisse (immunologische Testverfahren zur Erfassung der Immunreaktivität) verfälschen.

Während einer Therapie mit Methotrexat sollen keine Impfungen mit Lebendvakzinen durchgeführt werden. Es gibt Berichte über disseminierte Kuhpockeninfektionen nach der Pockenschutzimpfung von Patienten unter Methotrexat-Therapie.

Methotrexat verursachte die Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion oder Verschlechterung von Hepatitis-C-Infektionen, die in einigen Fällen zum Tod führten. Einige Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung traten nach dem Absetzen von Methotrexat auf. Um eine vorbestehende Lebererkrankung bei Patienten mit früherer Hepatitis-B- oder -C-Infektion beurteilen zu können, sollten klinische und Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Daraus resultierend kann sich eine Methotrexat-Behandlung für einige Patienten als ungeeignet erweisen.

Auch bei Vorliegen inaktiver, chronischer Infektionen wie z. B. Herpes zoster oder Tuberkulose ist besondere Vorsicht aufgrund einer möglichen Aktivierung geboten.

Während der Methotrexat-Therapie können opportunistische Infektionen einschließlich einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie auftreten, die tödlich verlaufen können.

Pulmonale Toxizität

Pulmonale Komplikationen, Pleuraerguss, Alveolitis oder Pneumonitis mit Symptomen, die während der Methotrexat-Therapie auftreten, wie allgemeines Krankheitsgefühl, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit bis hin zur Ruhedyspnoe, Husten, Brustschmerzen, Fieber, Hypoxämie und Infiltration im Thorax-Röntgenbild können Anzeichen für eine eventuell gefährliche Schädigung mit möglichem tödlichen Ausgang sein.

Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen, wie Pneumonitis, können zu jeder Zeit der Therapie auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und traten schon bei allen Dosen auf (einschließlich geringer Dosen von 7,5 mg/Woche).

Bereits beim Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzubrechen und die Abgrenzung gegenüber Infektionen (einschließlich Pneumonie) erforderlich.

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.

Hauttoxizität

Es traten schwere, gelegentlich tödlich verlaufende allergische Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) auf.

Photosensitivität

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

Gelegentlich wurde bei der Anwendung von niedrig dosiertem Methotrexat über das Auftreten von malignen Lymphomen berichtet, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben. Sollten sich die Lymphome nicht spontan zurückbilden, ist die Einleitung einer zytotoxischen Therapie erforderlich. Eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Lymphomen unter einer Methotrexat-Behandlung konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden.

Die intravenöse Anwendung von Methotrexat kann zu akuter Enzephalitis (Entzündung des Gehirns) und akuter Enzephalopathie (krankhafte Hirnveränderung) mit Todesfolge führen.

Progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML)

Bei Patienten, die Methotrexat erhielten, wurden Fälle von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (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.

Anwendung bei älteren Menschen

Besonders bei älteren Patienten wurden nach der versehentlich täglichen Anwendung der Wochendosis Todesfälle gemeldet. Ferner sollen insbesondere ältere Patienten in kurzen

zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden. Die Dosierung von Methotrexat sollte an die aufgrund des höheren Alters verminderte Leber- und Nierenfunktionsleistung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Pädiatrische Population

Die Behandlung mit Methotrexat sollte bei Kindern und Jugendlichen nur von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der betreffenden Erkrankung verfügen.

Fertilität und Fortpflanzung

Fertilität

Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen während der Behandlung und während eines kurzen Zeitraums nach Beendigung der Behandlung Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht, indem es während des Verabreichungszeitraumes die Spermatogenese und die Oogenese beeinträchtigt – bei Absetzen der Behandlung scheinen diese Auswirkungen reversibel zu sein.

Teratogenität – Risiko für die Fortpflanzung

Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Abort und fetalen Fehlbildungen. Daher sind die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Fehlgeburten und angeborene Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6). Werden Frauen im gebärfähigen Alter behandelt, so ist während der Behandlung und für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Absetzen der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden.

Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6.

Empfohlene Untersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen:

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

Vor dem Therapiebeginn mit Methotrexat:

- Vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten,
- Leberenzyme (ALT [GPT], AST [GOT], Bilirubin,
- Serumalbumin,
- ggf. Röntgenaufnahme des Thorax,
- Nierenfunktionstests (ggf. mit Kreatinin-Clearance),
- Hepatitis-Serologie (A, B, C),
- ggf. Tuberkulose-Ausschluss.

Während der Therapie (die ersten zwei Wochen wöchentlich, danach alle zwei Wochen für den nächsten Monat; danach abhängig von der Leukozytenzahl und dem Zustand des Patienten mindestens einmal im Monat während der nächsten sechs Monate und danach mindestens alle drei Monate):

Eine erhöhte Frequenz von Kontrolluntersuchungen sollte auch beim Erhöhen der Dosis und bei erhöhten Wirkstoffspiegeln (z. B. aufgrund Dehydratation, erhöhter Toxizität von Methotrexat) in Betracht gezogen werden.

1. Untersuchung des Munds und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
2. Vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten.
3. Leberfunktionstests:

Im Falle anhaltender oder signifikanter Anomalitäten bei **Leberfunktionstests**, anderen nicht-invasiven Untersuchungen einer Leberfibrose oder bei Leberbiopsien, sollte die Behandlung mit Methotrexat nicht begonnen bzw. abgebrochen werden.

Bei Patienten wurde mit einer Häufigkeit von 13 – 20 % ein zeitlich begrenzter Anstieg der Transaminasen bis zum Zwei- bis Dreifachen der oberen Grenze des Normalwertes beobachtet. Konstant anormale Werte der leberbezogenen Enzyme und/oder ein Abfall an Serumalbumin können Anzeichen einer schweren Lebertoxizität sein. Im Falle anhaltender Erhöhung der Leberenzyme sollten Dosisreduktion bzw. Therapiepausen erwogen werden. Histologischen Veränderungen, Fibrosen und seltener einer Leberzirrhose gehen möglicherweise keine anormalen Werte bei Leberfunktionstests voraus. Es gibt Fälle von Zirrhosen mit normalen Transaminasewerten. Daher sollten zusätzlich zu Leberfunktionstests nicht-invasive diagnostische Methoden zur Überwachung der Leberfunktion in Betracht gezogen werden. Eine Leberbiopsie sollte auf individueller Basis in Betracht gezogen werden unter Berücksichtigung von Komorbiditäten des Patienten, der Krankheitsgeschichte und den Risiken einer Biopsie. Risikofaktoren für Hepatotoxizität beinhalten vorhergehenden exzessiven Alkoholkonsum, persistierende Erhöhung der Leberenzyme, Lebererkrankungen in der Anamnese, Familienanamnese erblicher Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas und vorhergehender Kontakt mit hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien und längerfristige Behandlung mit Methotrexat.

Während der Behandlung mit Methotrexat sollten keine weiteren hepatotoxischen Arzneimittel angewendet werden, wenn es nicht zwingend notwendig ist. Alkoholkonsum ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Patienten, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel anwenden, sollte eine engmaschige Überwachung der Leberenzyme durchgeführt werden.

Bei Patienten mit einem insulinabhängigen Diabetes mellitus ist erhöhte Vorsicht geboten, da es während der Behandlung mit Methotrexat in Einzelfällen zu einer Leberzirrhose ohne eine Erhöhung der Transaminasen gekommen ist.

4. Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatinin-Werte im Serum:

Wenn die Serumkreatininwerte erhöht sind, sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serumkreatininwerten > 2 mg/dl sollte keine Behandlung mit Methotrexat erfolgen.

Bei Personen, bei denen die Nierenfunktion beeinträchtigt sein könnte (z. B. bei älteren Menschen), sollte die Überwachung in kürzeren Abständen stattfinden.

Dies gilt im besonderen Maße, wenn Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden, die Auswirkungen auf die Ausscheidung von Methotrexat haben, Nierenschäden verursachen (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika) oder die potentiell zur Schädigung der Blutbildung führen können.

5. Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung

Hinweise

Aufgrund des Risikos für schwerwiegende oder sogar tödliche toxische Reaktionen sollen die Patienten durch den Arzt gründlich über die Risiken (einschließlich früher Anzeichen und Symptome von Toxizität) und empfohlene Sicherheitsmaßnahmen informiert werden.

Ferner sind die Patienten über die Notwendigkeit, beim Auftreten von Vergiftungserscheinungen unmittelbar den Arzt aufzusuchen, sowie über die nachfolgend

notwendige Überwachung der Vergiftungserscheinungen (inkl. regelmäßiger Labortests) zu informieren.

Dosen über 20 mg/Woche können mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit Knochenmarksdepression in Verbindung gebracht werden.

Besonderer Hinweis

Haut- und Schleimhautkontakte mit Methotrexat sind zu vermeiden. Im Falle einer Kontamination sind betroffene Stellen sofort mit reichlich Wasser abzuspuhlen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Protonenpumpenhemmern (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) kann zu einer Verzögerung oder Hemmung der renalen Elimination von Methotrexat führen und dadurch erhöhte Methotrexat-Plasmaspiegel mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer Methotrexat-Toxizität verursachen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten.

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

Patienten, die potentiell hepatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin und Retinoide) während der Therapie mit Methotrexat einnehmen, sollten im Hinblick auf erhöhte Hepatotoxizität engmaschig überwacht werden. Während der Behandlung mit Emetrexat sollte der Konsum von Alkohol vermieden werden.

Salicylate, Phenylbutazon, Penytoin, Barbiturate, Tranquillanzien, orale Kontrazeptiva, Tetracycline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide und p-Aminobenzoesäure verdrängen Methotrexat aus der Bindung an Serumalbumin und erhöhen dadurch die Bioverfügbarkeit (indirekte Dosiserhöhung).

Probenecid und milde organische Säuren können ebenfalls die tubuläre Sekretion von Methotrexat reduzieren und dadurch ebenfalls eine indirekte Erhöhung der Dosis bewirken.

Antibiotika wie Penicillin, Glycopeptide, Sulfonamide und Cefalotin können in Einzelfällen die renale Clearance von Methotrexat verringern, was in einer erhöhten Serumkonzentration von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität resultieren kann.

Die tubuläre Sekretion in der Niere wird durch Ciprofloxacin verringert; die Anwendung von Methotrexat mit diesem Arzneimittel soll sorgfältig überwacht werden.

Orale Antibiotika wie Tetracycline, Chloramphenicol und nicht-absorbierbare Breitband-Antibiotika können die intestinale Absorption von Methotrexat verringern oder den

enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, indem sie die intestinale Flora hemmen oder den bakteriellen Metabolismus unterdrücken.

Bei (vorangegangener) Therapie mit Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark haben können (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin), muss das Risiko von ausgeprägten hämatopoetischen Störungen in Betracht gezogen werden.

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.

Die gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die einen Folsäuremangel verursachen können (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann in einer erhöhten Toxizität von Methotrexat resultieren. Dementsprechend ist bei Patienten mit einem bereits bestehenden Folsäuremangel besondere Vorsicht angebracht.

Andererseits kann die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die Folsäure enthalten, oder Vitaminpräparaten, die Folsäure oder Derivate davon enthalten, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ebtrexat und anderen antirheumatischen Arzneimitteln (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin) sind erhöhte toxische Auswirkungen von Methotrexat in der Regel nicht zu erwarten.

Obwohl die Kombination von Methotrexat und Sulfasalazin durch eine sulfasalazin-vermittelte Inhibierung der Folsäuresynthese die Wirkung von Methotrexat steigern kann, und so das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen kann, wurden diese nur bei vereinzelten Patienten im Laufe einiger Studien beobachtet.

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

Der exzessive Genuss von koffein- oder theophyllinhaltigen Getränken (Kaffee, koffeinhaltige Getränke, schwarzer Tee) sollte während der Therapie mit Methotrexat vermieden werden, da die Wirkung von Methotrexat wegen der möglichen Wechselwirkung zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an den Adenosin-Rezeptoren verringert werden kann.

Die Kombinationstherapie von Methotrexat und Leflunomid kann das Risiko einer Panzytopenie erhöhen. Methotrexat führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Mercaptopurinen. Die Dosis bei Kombination dieser beiden Wirkstoffe muss dementsprechend angepasst werden.

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

Während der Methotrexat-Therapie sollte eine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Methotrexat, Antikonvulsiva (verringerte Methotrexat-Blutspiegel) und 5-Fluorouracil (erhöhte $t_{1/2}$ von 5-Fluorouracil) sind zu beachten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Methotrexat ist bei nicht-onkologischen Indikationen 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 Trimester (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 kongenitale 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.

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 für 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.

Stillzeit

Da Methotrexat auch in die Muttermilch übertritt und Toxizität bei gestillten Kindern verursachen kann, ist die Therapie während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte die Therapie während der Stillzeit notwendig werden, muss vor Behandlungsbeginn abgestillt werden.

Fertilität

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

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

Da bei der Anwendung von Methotrexat zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit Fahrzeuge zu lenken und/oder Maschinen zu Bedienen eingeschränkt sein (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße in Zusammenhang mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen hängen von der Dosis und der Frequenz der Therapie mit Ebetrexat ab. Trotz allem können sogar bei kleinen Dosierungen schwere Nebenwirkungen auftreten. Es ist unabdingbar, dass der behandelnde Arzt die Patienten engmaschig überwacht.

Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Wenn solche Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis entweder reduziert oder die Therapie unterbrochen und angemessene Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.9). Die Therapie mit Methotrexat sollte nur mit besonderer Vorsicht, nach sorgfältiger Abwägung der Notwendigkeit der Behandlung und mit erhöhter Wachsamkeit gegenüber einem möglichen erneuten Auftreten der Toxizität wieder aufgenommen werden.

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Weitere Details sind in der folgenden Tabelle beschrieben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Herpes Zoster	Sepsis	Herpes simplex hepatitis	Opportunistische Infektion (kann in manchen Fällen zum Tod führen), tödlich verlaufende Sepsis, Histoplasmose, nocardioforme Cryptococcus-Mykose, disseminierter Herpes simplex, durch Zytomegalievirus hervorgerufene Infektionen einschließlich Pneumonie, Reaktivierung einer Hepatitis B Infektion und Verschlechterung einer Hepatitis C Infektion
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Einzelne Fälle von Lymphomen ¹			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie	Panzytopenie, Agranulozytose, hämatopoetische Störungen	Megaloblastische Anämie	Schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, aplastische Anämie, lymphoproliferative Erkrankung (siehe Beschreibung weiter unten)	Lymphadenopathie, Eosinophilie und Neutropenie ²
Erkrankungen des Immunsystems			Schwere allergische Reaktionen bis hin zu		Hypogammaglobulinämie	Immunsuppression, Fieber ³ , allergische Vaskulitis

			anaphylaktischem Schock			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Diabetes mellitus			
Psychiatrische Erkrankungen			Depression	Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Erschöpfung, Benommenheit, Parästhesie	Hemiparese, Schwindel, Verwirrtheit, Krämpfe, Leukenzephalopathie/Enzephalopathie* (bei parenteraler Verabreichung)	Parese, Sprechstörung inkl. Dysarthrie und Aphasie	Schmerz, muskuläre Asthenie der Extremitäten, Störungen des Geschmackssinns (metallischer Geschmack), akute septische Meningitis mit Meningismus (Lähmung, Erbrechen), Parästhesie/Hypoästhesie	
Augenerkrankungen				Schwere Störungen des Sehvermögens (verschwommenes oder unklares Sehen), schwere Dystopie unbekannter Ätiologie	Konjunktivitis	
Herzerkrankungen				Hypotonie	Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade	
Gefäßerkrankungen			Vaskulitis (als schweres toxisches Symptom)	thromboembolische Erscheinungen ⁴		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungenkomplikationen aufgrund von interstitieller Alveolitis/Pneumonie und daraus resultierende Todesfälle ⁵	Lungenfibrose, Pleuraerguss	Pharyngitis, Atemstillstand	Pneumocystis-carinii-Pneumonie, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Asthma bronchiale	Pulmonale alveoläre Blutung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts⁶	Apetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerz	Durchfall ⁷	Gastro-intestinale Geschwüre und	Enteritis, Meläna Gingivitis	Hämatemesis	Nicht infektiöse Peritonitis

	en, Entzündung und Geschwürbildung auf der Mund- und Rachenschleimhaut ⁷		Blutungen, Pankreatitis			
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung von Leberenzymen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], Alkalische Phosphatase und Bilirubin).		Allmähliche Verfettung der Leber, Fibrose und Zirrhose ⁸ , Absinken des Serum-Albumins.	Akute Hepatitis und Hepatotoxizität	Akute Lebernekrosen	Leberinsuffizienz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Exanthem, Erythem, Juckreiz	Nesselausschlag, Lichtempfindlichkeit, erhöhte Pigmentierung der Haut, Haarverlust, Nodulosen, schmerzende Wunden von Plaque psoriasis, schwere toxische Reaktionen: herpesartiger Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyells Syndrom), Lichtempfindlichkeitsreaktion	Erhöhte Pigmentveränderung der Nägel, Onycholyse, Akne, Petechien, Ekchymose, Erythema multiforme, kutane erythematische Ausbrüche	Akute Paronychie, Furunkulose, Telangiektasie	Gestörte Wundheilung, Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis
Sklett-, Muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Arthralgie, Myalgie, Osteoporose	Ermüdungssyndrom		Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Entzündung und Geschwürbildung der Harnblase (eventuell mit Hämaturie), Dysurie	Azotämie	Proteinurie	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale			Fetale Missbildungen	Abort	Fetaler Tod	

Erkrankungen						
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Entzündung und Ulzeration der Vagina	Oligospermie, Menstruationsstörungen, die sich nach der Behandlung jedoch zurückentwickeln	Störungen der Ovogenese/ Spermatogenese, Verlust der Libido, Impotenz, Scheidenausfluss, Unfruchtbarkeit	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Nach intramuskulärer Verabreichung von Methotrexat, lokale Nebenwirkungen (Brennen) oder Schäden (Bildung steriler Abszesse, Zerstörung von Fettgewebe) können an der Injektionsstelle auftreten.		Fieber ⁹	Nekrose an der Injektionsstelle, Ödem

¹ gingen in einigen Fällen zurück, sobald die Behandlung mit Methotrexat beendet wurde.

² Erste Anzeichen dieser lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, Ulzerationen der Mundschleimhaut, grippeähnliche Beschwerden, starke Erschöpfung, Epistaxis und Hautblutungen. Die Behandlung mit Methotrexat sollte sofort unterbrochen werden, wenn die Anzahl der Blutkörperchen signifikant absinkt.

³ bedarf Abklärung gegenüber bakterieller oder mykotischer Septikämie!

⁴ einschließlich arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefe Beinvenenthrombose, retinale Venenthrombose, Lungenembolie.

⁵ unabhängig von der Dosierung und der Dauer der Methotrexat-Therapie.

⁶ Bei Auftreten von Diarrhoen oder Ulzerationen im Mund- und Rachenbereich kann wegen der Gefahr einer gastrointestinalen Perforation oder hämorrhagischen Enteritis eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden.

⁷ besonders während der ersten 24-48 Stunden nach der Verabreichung von Ebetrexat.

⁸ tritt häufig trotz regelmäßiger Überwachung und normaler Leberenzyme auf.

⁹ Subkutane Verabreichung von Methotrexat ist lokal gut verträglich. Nur leichte lokale Hautreaktionen, die mit der Dauer der Behandlung abnehmen, wurden bis jetzt beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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.

Nebenwirkungen, die bei der in der Regel höher dosierten Anwendung von Methotrexat in der Onkologie beobachtet wurden, schießen ein:

Gelegentlich: schwere Nephropathie, Nierenversagen

Sehr selten: ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen, vorübergehende Blindheit/Sehverlust

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Erfahrungen nach Markteinführung haben gezeigt, dass es vor allem nach oraler Gabe, aber auch nach intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung, zu Überdosierungen mit Methotrexat kommt. In den berichteten Fällen oraler Überdosierung wurde die wöchentliche Dosis irrtümlich täglich eingenommen (als Einmaldosis oder aufgeteilt auf mehrere Einzeldosen). Die Symptome nach oraler Überdosierung betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und das gastrointestinale System.

Zu den Symptomen zählen Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmarkdepression, Schleimhautentzündung, Stomatitis, orale Ulzeration, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Geschwülbildung und gastrointestinale Blutungen. Einige Patienten wiesen keine Anzeichen einer Überdosierung auf.

Es gibt Berichte über Todesfälle infolge einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastischer Anämie berichtet.

b) Behandlung einer Überdosierung

Calciumfolinat ist das spezifische Gegenmittel, um die toxischen Nebenwirkungen von Methotrexat zu neutralisieren.

Wenn die Leukozyten bei niedrigen Methotrexat-Dosierungen sinken, können 6-12 mg Calciumfolinat möglichst zeitnah intravenös oder intramuskulär gegeben werden, gefolgt von derselben Menge Calciumfolinat mehrfach (mindestens 4 Mal) in Intervallen von 3-6 Stunden.

Im Falle einer massiven Überdosierung können Hydratation und Harnalkalisierung notwendig sein, um die Ablagerung von Methotrexat und/oder seinen Metaboliten in den Nierenkanälchen zu verhindern. Weder die Hämodialyse noch die Peritonealdialyse ergaben eine verbesserte Methotrexat-Ausscheidung. Eine effektive Clearance von Methotrexat wurde bei einer akuten intermittierenden Hämodialyse festgestellt, bei der ein Flux-Dialysator zum Einsatz kam.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyarthritischen Formen juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis arthropathica 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). Vor der Anwendung von Folsäure-Produkten empfiehlt es sich, die Vitamin-B₁₂-Spiegel zu überwachen, da Folsäure vor allem bei Erwachsenen über 50 Jahren ein bestehendes Vitamin-B₁₂-Defizit, verdecken kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Andere Immunsuppressiva.
ATC-Code: L04AX03

Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist, der zu einer Klasse der zytotoxischen Wirkstoffe, bekannt als Antimetaboliten, gehört. Es wirkt durch die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase und hemmt dadurch die DNA-Synthese. Bislang konnte noch nicht festgestellt werden, ob die Effektivität von Methotrexat im Umgang mit Psoriasis, schwerer Psoriasis arthropathica und chronischer Polyarthritits entweder auf einen entzündungshemmenden oder auf einen immunsuppressiven Effekt zurückzuführen ist, und in welchem Maße ein durch Methotrexat induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration an entzündeten Stellen zu diesem Effekt beiträgt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der oralen Verabreichung wird Methotrexat vom gastrointestinalen Trakt absorbiert. Bei einer Therapie mit niedriger Dosis (7,5 mg/m² bis 80 mg/m² Körperoberfläche) hat Methotrexat eine durchschnittliche Bioverfügbarkeit von ca. 70 %, obwohl beträchtliche inter- und intraindividuelle Abweichungen (25 – 100 %) möglich sind. Plasma-Peak-Konzentrationen werden innerhalb von 1 - 2 Stunden erreicht. Subkutane, intravenöse und intramuskuläre Verabreichungen ergaben eine ähnliche Bioverfügbarkeit. Methotrexat ist zu ungefähr 50 % an Serumproteine gebunden. Hohe Konzentrationen in Form von Polyglutamaten finden sich vor allem in der Leber, in den Nieren und in der Milz, die wochen- oder monatelang retiniert werden können, bevor sie in das Körpergewebe verteilt werden. Wenn Methotrexat in kleinen Dosierungen verabreicht wird, geht es nur geringfügig in den Liquor über; bei hohen Dosierungen (300 mg/kg Körpergewicht) wurden Konzentrationen zwischen 4 und 7 µg/ml im Liquor gemessen. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit liegt bei 6 - 7 Stunden und weist erhebliche Abweichungen (3 - 17 Stunden) auf. Bei Patienten mit Transzellulärräumen (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertszeit um bis zu dem Vierfachen der normalen Zeitspanne verlängert werden. Ungefähr 10% des verabreichten Methotrexats werden in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat.

Die Ausscheidung findet in hauptsächlich unveränderter Form statt, und zwar vor allem renal durch die glomeruläre Filtration und aktive Sekretion in den proximalen Tubulus. Ungefähr 5 - 20% des Methotrexats und 1 – 5 % des 7-Hydroxymethotrexats werden durch die Galle ausgeschieden. Es existiert ein ausgeprägter enterohepatischer Blutfluss.

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

Bei Ratten und Affen durchbricht Methotrexat die Plazentaschranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Bei chronischen Toxizitätsstudien an Mäusen, Ratten und Hunden konnten toxische Effekte in Form von gastrointestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität ausgemacht werden.

Mutagenes und karzinogenes Potential

Langzeitstudien an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben keine Evidenz bezüglich des kanzerogen Potenzials von Methotrexat. Methotrexat verursacht Gen- und Chromosomenmutationen, sowohl "in vitro" als auch "in vivo". Beim Menschen wird ein mutagener Effekt vermutet.

Reproduktions-Toxikologie

Teratogene Effekte wurden bei vier Spezies (Ratten, Mäuse, Hasen, Katzen) beobachtet. Bei Rhesusaffen traten keine mit Menschen vergleichbare Missbildungen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid zur pH-Anpassung
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

Das Arzneimittel muss sofort nach dem Öffnen verwendet werden. Siehe Abschnitt 6.6.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht über 25 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ebetrexat ist in vorgefüllten Spritzen mit einem Aufnahmevermögen von 1,25 ml (für Füllvolumen von 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml und 0,875 ml), von 2,25 ml (für Füllvolumen von 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml und 1,375 ml) oder einer Kapazität von 3 ml (für Füllvolumen von 1,5 ml) aus farblosem Glas (Typ I gemäß Ph.Eur), einer Elastomerkappe und einem Elastomerkolbenstopper erhältlich.

Jede Faltschachtel enthält 1 Fertigspritze mit 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml, 0,875 ml, 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml, 1,375 ml oder 1,5 ml Lösung zur Injektion, Einweginjektionsnadeln mit oder ohne Sicherheitskanüle und alkoholgetränktem Tupfer.

Multipacks enthalten 4, 5, 6, 12 oder 30 Fertigspritzen (1 Fertigspritze je Umkarton).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die für Zytostatika vorgesehenen Handhabungs- und Entsorgungsvorschriften sind einzuhalten. Schwangeres medizinisches Fachpersonal sollte mit Ebetrexat weder Umgang haben, noch es verabreichen.

Zur einmaligen Verwendung. Jegliche nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien müssen gemäß den lokalen Bestimmungen bezüglich zytotoxischer Stoffe beseitigt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-28523

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten