

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Wichtiger Warnhinweis** zur Dosierung von Methotrexat:

Methotrexat zur Therapie von **rheumatologischen Erkrankungen oder Erkrankungen der Haut darf nur 1 x wöchentlich** angewendet werden.

Methotrexat zur Therapie von **Krebskrankungen** muss **sorofältig und abhängig von der Körperoberfläche dosiert** werden.

Fehlerhafte Dosierung von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich tödlich verlaufender, führen. Lesen Sie den Abschnitt 3. dieser Gebrauchsinformation sehr sorgfältig.

Sprechen Sie vor der Anwendung von Methotrexat mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie noch irgendwelche Fragen haben.

|   |                         |
|---|-------------------------|
| <b>MTX 10 mg HEXAL® Injekt</b>  | <b>Injektionslösung</b> |
| <b>Methotrexat</b>  |                         |
| <p><b>Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.</li> <li>Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.</li> <li>Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.</li> <li>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.</li></ul> |                         |

Was in dieser Packungsbeilage steht

- Was ist MTX 10 mg HEXAL Injekt und wofür wird es angewendet?
- Was sollten Sie vor der Anwendung von MTX 10 mg HEXAL Injekt beachten?
- Wie ist MTX 10 mg HEXAL Injekt anzuwenden?
- Welche Nebenwirkungen sind möglich?
- Wie ist MTX 10 mg HEXAL Injekt aufzubewahren?
- Inhalt der Packung und weitere Informationen

## 1 Was ist MTX 10 mg HEXAL Injekt und wofür wird es angewendet?

- Methotrexat ist ein Folsäureanalog und
  - hemmt die Antimetabolit (Verbindung, die einen lebenswichtigen Stoffwechselprozess blockiert oder verändert) die Vermehrung sich schnell teilender Zellen
  - unterdrückt bzw. schwächt als Immunsuppressivum unerwünschte körpereigene Abwehrreaktionen ab
  - hat als Antiprolistikum entzündungshemmende Wirkungen.

**Anwendungsgebiete in der Rheumatologie und Dermatologie**

- schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis/chronischen Polyarthritis** (bestimmte Form der chronischen Entzündung mehrerer Gelenke)
  - wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird
  - wenn es sich um einen von Anfang an besonders aggressiven („malignen“) Verlauf handelt
- schweren Formen der Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) und der Schuppenflechte mit Gelenkbeteiligung (Psoriasis arthropathica), die mit einer üblichen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind**

**Anwendungsgebiete in der Tumortherapie**

- Methotrexat in niedriger Dosierung (Einzeldosis < 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100-1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:**
  - Maligne Trophoblasttumoren** (aus der erahnenden Hülle des Embryos hervorgehender Tumor)
  - Monochemothepie (Behandlung mit Methotrexat als einzigem Wirkstoff) bei Patientinnen mit guter Prognose („low risk“)
  - in Kombination mit anderen zytostatischen (das Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln bei Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk“)

**Mammakarzinome**

- in Kombination mit anderen zytostatischen (das Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln zur unterstützenden (adjuvanten) Therapie nach Resektion (operativer Entfernung) des Tumors oder Mastektomie (operativer Entfernung der Brust) sowie zur krankheitsmildernden (paliativen) Therapie im fortgeschrittenen Stadium

**Karzinome im Kopf-Hals-Bereich**

- zur palliativen (krankheitsmildernden) Monotherapie im metastasierten (fortgeschrittenen) Stadium oder bei Rezidiven (Wiederauftreten der Erkrankung)

**Non-Hodgkin-Lymphome**

- im Erwachsenenalter*
- zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen (das Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln
- im Kindesalter*
- in Kombination mit anderen zytostatischen (das Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln

**Akute lymphatische Leukämien (ALL)**

Methotrexat in niedriger Dosierung wird angewendet zur Behandlung akuter lymphatischer Leukämien im Kindes- und Erwachsenenalter im Rahmen komplexer Therapieprotokolle in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur remissionserhaltenden Therapie (bei systemischer Anwendung) und zur Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemica (Eindringen von Tumorzellen in das Rückenmark bzw. die Hirnhäute bei intrathekaler Anwendung (in den Liquorraum hinein) mit einer Verdünnung auf eine maximale Methotrexat-Konzentration von 5 mg/ml).

Bei der intrathekalen Anwendung von Methotrexat zur Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemica darf nach Verdünnung des methotrexathaltigen Arzneimittels eine maximale Methotrexat-Konzentration von 5 mg/ml nicht überschritten werden.

**Methotrexat in hoher Dosierung (Einzeldosis > 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:**

- Non-Hodgkin-Lymphome*
- im Erwachsenenalter*
- zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
- im Kindesalter*
- in Kombination mit anderen zytostatischen (das Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln
- primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome vor einer Radiotherapie*

**Akute lymphatische Leukämien (ALL)**

Methotrexat in hoher Dosierung wird angewendet bei akuten lymphatischen Leukämien im Kindes- und Erwachsenenalter im Rahmen unterschiedlicher Therapieprotokolle jeweils in Kombination mit anderen zytostatischen (das Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln.

Methotrexat in hoher Dosierung hat sich im Rahmen unterschiedlicher Therapieprotokolle insbesondere zur systemischen Vorbeugung und Behandlung der Meningeosis leucaemica als wirksam erwiesen.

## 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von MTX 10 mg HEXAL Injekt beachten?

**MTX 10 mg HEXAL Injekt darf nicht angewendet werden**

- wenn Sie allergisch gegen Methotrexat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie an schweren oder aktiven Infektionen leiden
- wenn Sie an Stomatidien (Entzündungen der Mundschleimhaut), Ulzera (Geschwüre) des Magen-Darm-Traktes leiden
- wenn Sie ausgeprägte Leberfunktioneinschränkungen haben
- wenn Sie ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) haben
- wenn Sie Funktionsstörungen des hämatopoetischen (blutbildenden) Systems (z. B. nach vorangegangener Radio- oder Chemotherapie) haben
- wenn Sie an Immundefizienkrankheiten (eingeschränkte Funktion des körpereigenen Abwehrsystems) leiden
- wenn Sie einen erhöhten Alkoholkonsum haben
- wenn Sie stillen
- wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung fest (siehe auch Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“), oder wenn Sie schwanger werden wollen.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

**Pulmonale (Lungen-) Komplikationen, Pleurarguss, Alveolitis oder Pneumonitis** (besondere Formen einer Lungenentzündung) mit Symptomen wie trockener Reizhusten, Fieber, Husten, Thoraxschmerzen, Dyspnoe (Luftnot), Hypoxämie (Sauerstoffmangel im Blut) und infiltraten im Thoraxröntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie (Lungenentzündung) können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung mit möglichem tödlichen Ausgang sein. Lungenbiopsien erbrachten unterschiedliche Befunde (z. B. interstiellies Ödem, mononukleäre Infiltrate oder nicht verkäsende Granulome). Bei Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung

mit Methotrexat sofort abzusetzen und eine sorgfältige Untersuchung sowie die Abgrenzung gegenüber Infektionen und Tumoren erforderlich. Durch Methotrexat induzierte Lungenkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie akut auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und wurden schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/Woche bemerkt.

Während der Methotrexat-Therapie können **opportunistische Infektionen** (Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion) einschließlich einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (durch Pilzbefall verursachte Lungenentzündung) auftreten, die möglicherweise tödlich verlaufen. Wenn sich ein Patient mit Lungensymptomen vorstellt, sollte die Möglichkeit einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie in Betracht gezogen werden.

Es wurde über das Auftreten schwerer, gelegentlich tödlich verlaufender **Hautreaktionen** wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) nach einmaliger oder kontinuierlicher Methotrexat-Gabe berichtet.

Unter zytostatischer Therapie ist nach **Impfung mit Lebendimpfstoffen** das Risiko einer Infektion erhöht. Es gibt Berichte über die Ausbreitung von Kuhpockeninfektionen nach der Pockenschutzimpfung von Patienten unter Methotrexat-Therapie. Impfungen mit Lebendvakzinen sollten daher bei Patienten unter Methotrexat-Therapie vermieden werden.

Zyostatika können die Antikörperbildung nach Influenzaimpfung mindern. Methotrexat kann wegen seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem Impf- und Testergebnisse (immunologische Verfahren zur Erfassung der Immunreaktion) verfälschen. Während einer Methotrexat-Therapie durchgeführte Impfungen können wirkungslos sein.

Gelegentlich wurde bei der Anwendung von niedrigdosiertem Methotrexat über das **Auftreten von malignen Lymphomen** berichtet, die sich in einigen Fällen nach dem Ende der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben und daher keine Behandlung mit Zyostatika erforderlich. Beim Auftreten von Lymphomen sollte daher erst die Methotrexat-Therapie abgebrochen werden und erst, wenn das Lymphom nicht zurückgeht, eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Lymphomen bei einer Methotrexat-Behandlung konnte in einer neuern Untersuchung nicht festgestellt werden.

Durch die Anwendung von Methotrexat kann sich die **Nierenfunktion** verschlechtern. Die **Kontrolle von Kreatinin, Harnstoff und Elektrolyten** insbesondere bei der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung wird an Tag 2 und 3 empfohlen, um eine drohende Ausscheidungsstörung von Methotrexat frühzeitig zu erkennen. Die Behandlung mit Methotrexat kann ein Nierenversagen mit Oligurie/Anurie (verringerte Harnausscheidung) und einen Anstieg des Kreatinin-Wertes zur Folge haben. Dies ist wahrscheinlich durch Präzipitation von Methotrexat und seiner Metaboliten in den renalen Tubuli bedingt.

Methotrexat verursacht das **Wiederauftreten** (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. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vorgeschichte eine Hepatitis hatten. In diesem Fall ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt erforderlich.

**Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von MTX 10 mg HEXAL Injekt in der Rheumatologie und Dermatologie**
Bevor Sie mit der Anwendung von MTX 10 mg HEXAL Injekt beginnen, sollten Sie mit Ihrem Arzt über den möglichen Nutzen und die Risiken einer Methotrexat-Therapie sprechen. Es ist wichtig, dass Sie Methotrexat genau so anwenden, wie es Ihnen verordnet wurde. Wenn Methotrexat häufiger angewendet wird oder in höheren Dosen als verordnet, können schwere Erkrankungen, einschließlich Tod, auftreten.

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von MTX 10 mg HEXAL Injekt ist erforderlich bei**

- hohem Lebensalter
- schlechtem Allgemeinzustand
- Flüssigkeitsansammlungen im Bauchraum oder zwischen den Lungenblättern (Aszites, Pleuraerguss)
- starkem Übergewicht
- Diabetes mellitus
- inaktiven, chronischen Infektionen (z. B. Tuberkulose, Hepatitis B oder C, Gürtelrose [Zoster])
- früherer hochdosierter Vitamin-A-Therapie bei Schuppenflechte
- Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60-80 ml/min)
- Einschränkung der Lungenfunktion.

Die Therapie mit Methotrexat sollte nur von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der betreffenden Erkrankung verfügen. Ihr Arzt wird Sie über den möglichen Nutzen und die Risiken einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome von Vergiftungserscheinungen einer Methotrexat-Therapie aufklären.

Seien Sie mit der Einnahme von Methotrexat besonders vorsichtig und sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie

- eine schwere Infektion oder Hautreaktionen haben
- Husten oder Atemnot entwickeln
- Windpocken oder Gürtelrose ausgesetzt sind und diese Krankheiten nicht schon hatten
- ungewöhnliche Blutungen oder Quetschungen, Blut in Urin oder Stuhl oder rote Flecken auf Ihrer Haut bemerken
- Impfungen erhalten. Einige Impfstoffe können nicht richtig wirken, wenn Sie Methotrexat anwenden, und „Lebendvirus-Impfstoffe“ sollten vermieden werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Impfungen gegen Lungenentzündung und Grippe dürfen während einer Methotrexat-Therapie durchgeführt werden.

Methotrexat kann Ihre Haut empfindlich gegen Sonnenlicht machen, weshalb Sie einen langen Aufenthalt an der Sonne vermeiden sollten. Außerdem sollten Sie kein Solarium verwenden, ohne dies zuvor mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

Bereits beim Verdacht auf eine durch Methotrexat bedingte Entzündung der Lunge muss die Behandlung mit MTX 10 mg HEXAL Injekt abgebrochen und umgehend der Arzt aufgesucht werden. Eine Abgrenzung gegenüber Infektionen (einschließlich Lungenentzündung) ist erforderlich.

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Methotrexat treten gehäuft bei Patienten mit einem **Mangel des Vitamins Folsäure** auf. Nach Ausschluss eines Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels sollte daher vor Beginn der Behandlung mit MTX 10 mg HEXAL Injekt ein bestehender Folsäuremangel ausgeglichen werden.

Durch Flüssigkeitsmangel können die Nebenwirkungen von Methotrexat verstärkt werden. Unter Behandlung mit MTX 10 mg HEXAL Injekt sollte deshalb auf eine **ausreichende Flüssigkeitsaufnahme** geachtet werden.

Durch Schuppenflechte bedingte Hautveränderungen können sich unter Behandlung mit MTX 10 mg HEXAL Injekt bei gleichzeitiger Bestrahlung mit **UV-Licht** verschlechtern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sogenannte „Recall“-Reaktionen).

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

**Anwendung bei Kindern, Jugendlichen und älteren Menschen**

Kinder und ältere Menschen sollten unter Behandlung mit Methotrexat besonders engmaschig ärztlich überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. Die altersbedingte Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion sowie geringe körpereigene Reserven des Vitamins Folsäure im Alter erfordern eine relativ niedrige Dosierung von Methotrexat. Besonders bei älteren Patienten wurden nach der versehentlich täglichen Anwendung der Wochendosis Todesfälle gemeldet.

**Empfohlene Kontrolluntersuchungen**

Auch wenn MTX 10 mg HEXAL Injekt in niedriger Dosierung verabreicht wird, können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Um diese rechtzeitig zu erkennen, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich.

**Vor Beginn der Behandlung**

- komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Anzahl der Blutplättchen
- Leberwerte (ALT, AST, AP, Bilirubin)
- Bluteiweiß
- Nierenwerte (Kreatinin und Harnstoff, evtl. sogenannte Kreatinin-Clearance)
- Hepatitis-A-, -B-, -C-Serologie
- gegebenenfalls Tuberkulose-Ausschluss
- gegebenenfalls Röntgenaufnahme des Brustkorbs.

**Während der Therapie**

- Ärztliche Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
- Komplettes Blutbild und Differenzialblutbild sowie Blutplättchenzähl wöchentlich in den ersten beiden Wochen, dann 2-wöchentlich für den nächsten Monat und weiterhin, abhängig von der Leukozytenzahl (Anzahl der weißen Blutkörperchen) und der Stabilität des Patienten, ca. monatlich.
- Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum. Vorübergender Anstieg der Transaminasen-Werte (ALT, AST) auf das 2- bis 3-Fache der Norm wird mit einer Häufigkeit von 13-20 % der Patienten angegeben. Die Enzyme haben im Allgemeinen 4-5 Tage nach Methotrexat-Gabe ihren Höchstwert erreicht und sind nach 1-2 Wochen wieder normalisiert. Anhaltende Abweichungen der leberbezogenen Enzyme von den Normwerten und/oder ein Abfall des Serumalbumins (Serumeiweiß) können Anzeichen für eine schwere Leberschädigung (Lebertoxizität) sein. Die Blutuntersuchung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer sichbaren Leberschädigung, d. h., auch bei normalen Transaminasen-Werten kann eine häufiger feingeweblich nachweisbare Leberfibrose, seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen (siehe auch Punkt 6. „Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe [Lebertoxizität]).“
- Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatinin-Werte im Serum.

Bei Erhöhung des Serumkreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serumkreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen. Bei grenzwertiger Nierenfunktionleistung (z. B. im höheren Alter) sollte die Überwachung engmaschig erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.

**zur Verfügung gestellt von Gebrauch.info**

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

- Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe (Lebertoxiasis).
  - Bei der längerfristigen Behandlung schwerer Formen der **Psoriasis** mit Methotrexat sollten aufgrund der möglichen leberschädigenden Wirkung eingehend die Leberfunktionsparameter (Lebertoxiasis (Lebertoxien)) durchgeführt werden. Es hat sich als sinnvoll erwiesen, zwischen Patienten mit normalem und erhöhtem Risiko für Leberschäden zu unterscheiden.
    - Patienten ohne Risikofaktoren
      - Eine Leberbiopsie vor dem Erreichen einer Gesamtdosis von 1,0-1,5 g ist nach gegenwärtigem medizinischen Wissensstand nicht erforderlich.
    - Patienten mit **Risikofaktoren**
      - Dazu gehören in erster Linie:*
        - Alkoholkrankheit, auch in der Vorgeschichte
        - andauernde Erhöhung bestimmter Leberenzyme im Blut
        - Lebererkrankung in der Vorgeschichte einschließlich chronischer Hepatitis B oder C
        - Familienvorgeschichte einer erblichen Lebererkrankung
        - und in *zweiter Linie* (mit *wahrscheinlich geringerer Bedeutung*):
          - Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
          - Adipositas (krankhafte Fettsucht)
        - Vorgeschichte mit Einnahme leberschädigender Arzneimittel oder Kontakt mit leberschädigenden Chemikalien
- Für diese Patienten wird eine Leberbiopsie bei bzw. kurz nach dem Beginn einer Therapie mit Methotrexat empfohlen. Da ein kleiner Prozent-satz der Patienten aus verschiedenen Gründen die Therapie nach 2-4 Monaten abbricht, kann die erste Probenentnahme von Lebergewebe (Biopsie) bis zu einem Zeitpunkt nach dieser Anfangsphase aufgeschoben werden. Sie sollte dann erfolgen, wenn eine längerfristige Therapie anngewomen werden kann. Wiederholte Leberbiopsien nach Erreichen einer Gesamtdosis von jeweils weiteren 1,0-1,5 g werden empfohlen.

In den folgenden Fällen kann von einer Leberbiopsie abgesehen werden:

- ältere Patienten
- Patienten mit einer akuten Erkrankung
- Familienvorgeschichte einer erblichen Leberbiopsie (z. B. bestimmte Herzerkrankungen, erhöhte Blutungsneigung)
- Patienten mit geringer Leberserwartung

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich werden

- während der Anfangsphase der Behandlung
- bei Dosisänderung
- während Phasen eines größeren Risikos für erhöhte Methotrexat-Blutspiegel (z. B. Austrocknung, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzliche oder erhöhte Dosis gleichzeitig verabreichter Medikamente wie z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika).

**Weiterer Hinweis**

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

**Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von MTX 10 mg HEXAL Injekt in der Tumortherapie**
Die Behandlung sollte von einem in der Tumortherapie erfahrenen Arzt mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung mit Methotrexat durchgeführt werden. Dieser wird Sie über den möglichen Nutzen und die Risiken einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome von Vergiftungs-erscheinungen einer Methotrexat-Therapie aufklären.

Wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (die tödlich sein können) bei der Behandlung von Patienten mit Tumorerkrankungen sollte Methotrexat insbesondere in mittleren und hohen Dosierungen nur bei Patienten mit lebensbedrohlichen Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Es wurde über Todesfälle after der Therapie mit Methotrexat bei der Behandlung von Tumorerkrankungen berichtet.
Während einer Behandlung mit Methotrexat müssen Sie engmaschig beobachtet werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können. Beim Auftreten von Vergiftungserscheinungen ist unmittelbar ein Arzt aufzusuchen, der über die nachfolgend notwendige Überwachung und Behandlung der Vergiftungserscheinungen inklusive regelmäßigem Labortests entscheidet und Sie über weitere Maßnahmen unterrichtet.

Der Einsatz von hochdosiertem Methotrexat zur Behandlung bösartiger Tumorerkrankungen außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete befindet sich noch in der Erprobungsphase; ein therapeutischer Vorteil hierfür ist bisher nicht erwiesen.

Das Absetzen von Methotrexat führt nicht immer zu einer vollständigen Rückbildung aufgetretener Nebenwirkungen.

Die Behandlung mit Methotrexat hat zur Voraussetzung, dass der Methotrexat-Serumspiegel bestimmt werden kann.

Bei **Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen** („third space“) wie Aszites oder Pleuraergüssen ist die Plas-maeliminationshalbwertszeit von Methotrexat verlängert. Diese sind vor einer Methotrexat-Therapie möglichst durch Punktion zu entfernen.

Beim Auftreten von **ulzerativer Stomatitis** (Entzündungen der Mundschleimhaut) oder **Diarrhöen** (Durchfälle), **Bluterbrechen**, **Schwarzfärbung des Stuhls** oder **Blut im Stuhl** ist die Therapie zu unterbrechen, da ansonsten eine hämorrhagische Enteritis (blutige Darmentzündung) durch Dampferporation (Darmdurchbruch) bedingte Todesfälle auftreten können.

Bei **Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus** (Zuckerkrankheit) ist grundsätzlich erhöhte Vorsicht geboten, weil sich unter Methotrexat-Therapie vereinzelt eine Leberzirrhose ohne vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme (intermittierender Transaminasenanstieg) entwickelnke.

Bei Patienten mit schnellwachsenden Tumoren kann Methotrexat wie andere zytostatische Arzneimittel ein **Tumorlysesyndrom** (durch Tumorzerfall während der Anwendung von Methotrexat bedingte Stoffwechselveränderungen) hervorrufen. Geeignete unterstützende und pharmakologische Maßnahmen können diese Komplikation verhindern oder mildern.

Beim **Zustand nach Behandlung mit Arzneimitteln mit kumulativer Myelotoxizität** (zunehmender Knochenmarkschädigung) sowie **Bestrahlungen** unter **Einbeziehung des Knochenmarks** ist auf eine eingeschränkte Knochenmarkreserve zu achten. Diese kann eine erhöhte Empfindlichkeit des Knochenmarks gegenüber einer Methotrexat-Therapie mit verstärkter Suppression des hämatopoetischen Systems (Unterdrückung des blutbildenden Systems) zur Folge haben.

Bei längerdauernder Therapie mit Methotrexat sind gegebenenfalls Knochenmarkbiopsien (Gewebsproben aus dem Knochenmark) durchzuführen.

Eine besonders strenge Überwachung des Patienten ist bei einer vorangegangenen intensiven Strahlentherapie geboten. Bei **Strahlentherapie** während der Anwendung von Methotrexat kann das Risiko für das Auftreten einer Weichteil- oder Knochennekrose (Absterben von Weichteil- oder Knochengewebe) erhöht sein.

Fälle schwerer neurologischer Nebenwirkungen, die von Kopfschmerzen bis Lähmung, Koma und Schlaganfall-artigen Episoden reichten, wurden überwiegend bei Jugendlichen und Heranwachsenden beobachtet, die Methotrexat in Kombination mit **Cytarabin** erhielten.

Bei gleichzeitiger Gabe von **nichtsteroidalen Antiphlogistika** und Methotrexat ist besondere Vorsicht geboten. In diesem Zusammenhang ist über schwerwiegende Nebenwirkungen, besonders nach Gabe von hohen Methotrexat-Dosen einschließlich Todesfällen, berichtet worden, darunter starke Knochenmarksuppression, daraus folgende Veränderungen des Blutbildes (aplastische Anämie) und gastrointestinale Toxizität.

Wegen seiner **leberschädigenden (hepatotoxischen) Wirkung** ist während einer Methotrexat-Therapie auf Alkoholkonsum und die Einnahme von hepatotoxischen und potentiell hepatotoxischen Mitteln zu verzichten.

Methotrexat kann akute **Hepatitis** und chronische, möglicherweise tödliche, **Lebertoxizität** (Leberschädigung, Fibrosen und Zirrhosen) hervorrufen, im Allgemeinen erst nach längerer Anwendung. Akute Erhöhungen der leberbezogenen Enzyme werden häufig beobachtet. Diese sind gewöhnlich vorübergehend und asymptomatisch und keine Vorboten für eine nachfolgende Lebererkrankung.

Bei **Patienten mit vorausgegangener Schädelbestrahlung** wurde nach intravenöser Gabe von Methotrexat über **Leukenzephalopathie** (krankhafte Veränderung der weißen Hirnsubstanz) berichtet. Chronische Leukenzephalopathie trat auch bei Patienten auf, die eine wiederholte Methotrexat-Hochdosistherapie mit Calciumfolinat-Rescue ohne vorausgegangene Schädelbestrahlung erhielten.

Es gibt Hinweise darauf, dass die kombinierte Anwendung von Schädelbestrahlungen zusammen mit der intrathekalen Anwendung von Methotrexat die Häufigkeit des Auftretens einer Leukenzephalopathie erhöht (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Nach **intrathekaler Anwendung** von Methotrexat müssen die Patienten auf die Entwicklung von Anzeichen einer Neurotoxizität (Schädigung des Nervensystems wie Hirnhautreizung, vorübergehende oder anhaltende Lähmung, Enzephalopathie) hin überwacht werden.

Unter **hochdosierter Methotrexat-Therapie** wurde auch ein vorübergehendes **akutes neurologisches Syndrom** beobachtet, welches sich a. in Verhaltensanomalien, fokalen sensoromotorischen Symptomen (einschließlich vorübergehender Erblindung) und anomalen Reflexen manifestierte. Das genaue Ursachen ist unbekannt.

Bei **Patienten im Kindesalter mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL)** kann nach Behandlung mit mittelhochdosiertem intravenösen Methotrexat (1 g/m<sup>2</sup> KOF) eine **schwere Neurotoxizität** (Schädigung des Nervensystems) auftreten, die sich häufig als generalisierter oder fokaler epileptischer Anfall äußert. Bei symptomatischen Patienten wurden in diagnostischen bildgebenden Untersuchungen gewöhnlich Leukenzephalopathie und/oder mikroangiopathische Kalzifizierungen beobachtet.

Bei der **akuten lymphatischen Leukämie** kann Methotrexat einen Schmerz im linken Oberbauch verursachen (Entzündung der Milzkapsel durch Zerstörung der leukämischen Zellen).

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit **eingeschränkter Lungenfunktion**.

Methotrexat sollte bei **floriden Infekten** (stark entwickelte Infektionen) mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit offensichtlichen bzw. laboriagnostisch gesicherten **Immungangelsyndromen** ist Methotrexat kontraindiziert.

Folgende **Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen** werden empfohlen (insbesondere bei der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung!):

- Vor Therapiebeginn** sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:
  - komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild, Leukozyten und Thrombozyten
  - Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP, Bilirubin, Serumalbumin
  - Nierenretentionsstest (gegebenenfalls mit Kreatinin-Clearance)
  - Hepatitis-Serologie (A, B, C)
  - gegebenenfalls Tuberkulose-Ausschluss sowie Thorax-Röntgen

Lungenfunktionstests können bei Vermutung einer Lungenerkrankung bzw. bei Vorliegen entsprechender Referenzwerte aus der Eingangsur-suchung von Nutzen sein.

Regelmäßige **Kontrollen des Methotrexat-Serumspiegels** sind in Abhängigkeit von der Dosierung bzw. dem angewandten Therapieprotokoll erforderlich, insbesondere während und nach einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung (siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ unter „Gegenmaßnahmen“). Hierdurch kann die Toxizität (Giftigkeit) und mögliche Mortalität (Sterblichkeit) als Folge einer Methotrexat-Behandlung erheblich verringert werden.
Für diese Patienten wird eine Leberbiopsie bei bzw. kurz nach dem Beginn einer Therapie mit Methotrexat empfohlen. Da ein kleiner Prozent-satz der Patienten aus verschiedenen Gründen die Therapie nach 2-4 Monaten abbricht, kann die erste Probenentnahme von Lebergewebe (Biopsie) bis zu einem Zeitpunkt nach dieser Anfangsphase aufgeschoben werden. Sie sollte dann erfolgen, wenn eine längerfristige Therapie anngewomen werden kann. Wiederholte Leberbiopsien nach Erreichen einer Gesamtdosis von jeweils weiteren 1,0-1,5 g werden empfohlen.

Die **hepatotoxische (leberschädigende) Wirkung** von Methotrexat kann durch die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat mit diesem Arzneimittel sollte sorgfältig überwacht werden.

Eine **Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue)** ist im Anschluss an eine Therapie mit Methotrexat ab einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF durchzuführen. Je nach Höhe der Methotrexat-Dosis und Infusionsdauer sind unterschiedliche Calciumfolinat-Dosen erforderlich zum Schutz des normalen Wechselgewebes vor schweren toxischen Nebenwirkungen.
Eine adäquate Calciumfolinat-Dosis muss innerhalb von 42-48 Stunden nach einer Methotrexat-Therapie eingeleitet sein. Die Kontrollen der Methotrexat-Spiegel sollten daher mindestens nach 24, 48 und 72 Stunden erfolgen und gegebenenfalls noch weitergeführt werden, um festzu-legen, wie lange die Calciumfolinat-Rescue fortgesetzt werden muss.

Während der Therapie mit Methotrexat muss eine **ständige Kontrolle des Blutbildes** einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl (Anzahl der Blutplättchen und der weißen Blutkörperchen) täglich bis einmal wöchentlich erfolgen. Die Leukozyten- und Thrombozytenzahl vor Beginn einer Kombinationstherapie unter Einschluss von Methotrexat in hoher Dosierung über den im jeweiligen Protokoll angegebenen Mindestwerten liegen (Leukozyten 1.000-1.500/µl, Thrombozyten 50.000-100.000/µl).

**Leukoopenie und Thrombopenie** (Mangel an weißen Blutkörperchen und Mangel an Blutplättchen) treten im Allgemeinen 4-14 Tage nach Gabe von Methotrexat in der Tumortherapie auf. Diese sind durch die Erfahrung in der Behandlung mit Methotrexat zu einer zweiten leukopenischen Phase bei Behandlung von Krebskrankungen sollte die Methotrexat-Therapie nur fortgesetzt werden, wenn der mögliche

## 3 Wie ist MTX 10 mg HEXAL Injekt anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Die empfohlene Dosis beträgt:**

**Bei der Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie**
**Dosierung bei rheumatoider Arthritis**
Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat **einmal wöchentlich**. Methotrexat wird als Injektion (Spritze unter die Haut, in einen Muskel oder in eine Vene) als Einmalgabe verabreicht.

Bei noch unzureichender Wirkung kann die Dosis von Methotrexat bei guter Verträglichkeit schrittweise um 2,5 mg erhöht werden. Jedoch sollte eine Wochendosis von 20 mg Methotrexat im Allgemeinen nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Behandlungserfolgs sollte soweit möglich die Dosis schrittweise bis zu niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis vermindert werden.

**Dosierung bei schwersten Formen der Psoriasis**

*Empfohlene Anfangsdosis (bezogen auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht)*
Es wird eine einmalige Testdosis von 2,5 bis 5 mg Methotrexat zur Abschätzung der möglichen schädigenden Wirkungen empfohlen.

Die Anwendung kann als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Applikation erfolgen.

Bei unverändertem Blutbild eine Woche später Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosis kann unter Überwachung des Blutbildes schrittweise (in Schritten von 5–7,5 mg pro Woche) gesteigert werden bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird. Eine wöchentliche Dosis von 30 mg sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosierung wöchentlich verringert werden bis zu niedrigsten beim einzelnen Patienten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei diesen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 60 ml/min und 80 ml/min gelten entsprechende Dosisreduktionen.

**Bei der Anwendung in der Tumorthherapie**

Es hat sich bewährt, die Behandlung mit Methotrexat wie folgt einzuteilen:

*Niedrigdosierte Methotrexat-Therapie:* Einzeldosis unter 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF)

*Mittelhochdosierte Methotrexat-Therapie:* Einzeldosis zwischen 100 mg/m<sup>2</sup> bis 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF

*Hochdosierte Methotrexat-Therapie:* Einzeldosis über 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF

**Calciumfolinat**

Bei Methotrexat-Dosierungen ab 100 mg/m<sup>2</sup> KOF als Einzeldosis muss im Anschluss an die Methotrexat-Behandlung die Gabe von Calciumfolinat (Rescue) folgen.

**Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Die Methotrexat-Dosierungen sind bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Methotrexat-Serumspiegel zu reduzieren.

Da Methotrexat vorwiegend durch die Niere ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance mit erhöhten, länger anhaltenden Serumkonzentrationen zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können. Durch die Anwendung von Methotrexat kann sich die Nierenfunktion verschlechtern. Besonders die hochdosierte Methotrexat-Therapie kann eine Nierenschädigung verursachen, die zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Zur Vorbeugung von Nierenschädigungen ist eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr und die Alkalisierung des Urins erforderlich. Urinfluss und pH-Wert des Urins sind während der Methotrexat-Infusion zu überwachen.

Die Dosierungsschemata sollten bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Verlauf des Methotrexat-Serumspiegels wie folgt angepasst werden:

Kreatinin-Clearance > 80 ml/min angegebene Standarddosis

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

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

Kreatinin-Clearance < 60 ml/min Anwendung einer Alternativtherapie

**Dosierung bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen**

Methotrexat wird nur langsam aus pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen wie Aszites oder Pleuraerguss (sogenannte „third space“) ausgeschieden, was zu einer verlängerten Plasmameliminatio­shalbwertszeit und erhöhter Toxizität führt. Bei Patienten mit ausgeprägtem „third space“-Kompartiment ist es ratsam, dieses vor einer Methotrexat-Therapie durch Punktion zu entfernen. Die Methotrexat-Dosierung sollte abhängig vom Verlauf des Methotrexat-Serumspiegels reduziert werden.

**Dosierung bei Patienten in höherem Lebensalter**

Die klinische Pharmakologie von Methotrexat ist bei Patienten in höherem Lebensalter nicht vollständig untersucht. Ältere Patienten sollten unter der Behandlung mit Methotrexat besonders engmaschig überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. Da aufgrund des höheren Alters die Leber- und Nierenfunktionsleistungen vermindert und die körpereigenen Fo­lialreserven reduziert sein können, sollten hier relativ niedrige Dosierungen von Methotrexat angewandt werden. Für Patienten höheren Alters (ab 55 Jahre) werden teilweise modifizierte Therapieprotokolle, z. B. zur Behandlung der ALL, angewendet.

**Dosierung bei Kindern**

Bei der Anwendung von Methotrexat bei Kindern ist mit besonderer Vorsicht und nach den entsprechenden Therapieprotokollen vorzuziehen.

**Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen**

Hierzu ist der Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ zu beachten.

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

Die Empfehlungen für die Anwendung und Dosierung von Methotrexat in den verschiedenen Anwendungsgebieten variieren stark. Im Folgenden werden exemplarisch gebräuchliche Dosierungen bzw. bewährte Therapieprotokolle angegeben, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben. Weitere Einzelheiten bitten wir der Fachliteratur zu entnehmen, die auf Anfrage zur Verfügung gestellt wird.

**a) Systemische Anwendung**
**Niedrigdosierte (Einzeldosis < 100 mg/m<sup>2</sup> KOF) und mittelhochdosierte (Einzeldosis 100 mg/m<sup>2</sup> KOF - 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF) Methotrexat-Therapie**
**Maligne Trophoblastumoren**

*Patientinnen mit guter Prognose („low risk“), Monotherapie*

Methotrexat in einer Dosis von 0,4 mg/kg Körpergewicht (KG) i.m. an Tag 1-5; Wiederholung nach 7-tägiger Pause; oder 1 mg/kg KG Methotrexat i.m. an Tag 1, 3, 5 und 7; 0,1 mg/kg KG Calciumfolinat i.m. 24 h nach jeder Methotrexat-Gabe; Wiederholung nach 7-tägiger Pause

*Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk“)*

Als Kombinationstherapie u. a. im Rahmen des EMA/CO-Protokolls:

Methotrexat i.v. in Einzeldosen von 300 mg/m<sup>2</sup> KOF (Etoposid, Methotrexat/Calciumfolinat und Actinomycin D in Kurs A sowie Cyclophosphamid und Vincristin in Kurs B), Kurs A und B werden alternierend alle 7 Tage verabreicht (Kurs A an Tag 1, Kurs B an Tag 8, Kurs A an Tag 15 usw.).

**Mammakarzinome**

40 mg/m<sup>2</sup> KOF Methotrexat i.v. an Tag 1 und 8 in Kombination mit Cyclophosphamid p.o. oder i.v. und Fluorouracil i.v. analog dem CMF-Protokoll

**Karzinome im Kopf-Hals-Bereich**

40-60 mg/m<sup>2</sup> KOF Methotrexat als i.v.-Bolusinjektion einmal wöchentlich als Monotherapie

**Non-Hodgkin-Lymphome**

Methotrexat wird bei der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen im Kindes- und Erwachsenenalter im Rahmen komplexer Therapieprotokolle angewendet. Der histologische Typ, das Krankheitsstadium und das Lebensalter sind bei der Auswahl einer geeigneten und bewährten Kombinationstherapie zu berücksichtigen. Bei lymphoblastischen Lymphomen im Kindes- und Erwachsenenalter kann eine spezielle Behandlung nach einem für akute lymphatische Leukämien entwickelten Protokoll angezeigt sein. In diesen speziellen Fällen sind die in den entsprechenden Protokollen angegebenen Empfehlungen zu beachten.

- im Kindesalter:* siehe hochdosierte Methotrexat-Therapie
- im Erwachsenenalter; von intermediärer und hohem Malignitätsgrad:* Methotrexat wird im Rahmen des ProMAEC-CytaBOM-Protokolls (Kombinationstherapie mit Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat/Calciumfolinat) in Einzeldosen von 120 mg/m<sup>2</sup> KOF angewendet.

**Akute lymphatische Leukämien**

Methotrexat in niedriger Dosierung wird im Rahmen komplexer Therapieprotokolle zur Remissionserhaltung im Kindes- und Erwachsenenalter angewendet (z. B. Protokoll der German Prospective Multicenter Study Group for the Treatment of Adult ALL „GMALL“ bzw. der Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe s. u.). Übliche Einzeldosen liegen im Bereich von 20-40 mg/m<sup>2</sup> KOF Methotrexat.

**Hochdosierte Methotrexat-Therapie (Einzeldosis > 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF)**

In den verschiedenen Anwendungsgebieten der hochdosierten Methotrexat-Therapie haben sich jeweils mehrere unterschiedliche Polychemo-therapien (Kombination von mehreren in der Chemotherapie verwendeten Arzneimitteln) unter Einschluss von Methotrexat als wirksam erwiesen.

Keines dieser Therapieprotokolle kann gegenwärtig als Standardtherapie bezeichnet werden. Da die Applikations- und Dosierungsempfehlungen für die Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung variieren, können nur beispielhaft gebräuchliche Therapie­schemata angegeben werden. Weitere Einzelheiten bitten wir der Fachliteratur bzw. den speziellen Therapieprotokollen zu entnehmen.

Zu Sicherheits- und Kontrollmaßnahmen bei hochdosierter Methotrexat-Therapie ist der Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ zu beachten.

Der Methotrexat-Serumspiegel ist während und nach einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung regelmäßig zu kontrollieren. Die Zeitpunkte für Kontrollen und die Grenzwerte für toxische Methotrexat-Serumspiegel, die Maßnahmen wie z. B. Erhöhung der Calciumfolinat-Dosis und/oder der intravenösen Flüssigkeitszufuhr erfordern, sind den einzelnen Therapieprotokollen zu entnehmen. Im Anschluss an eine Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung ist eine Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue) durchzuführen (siehe hierzu auch den Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

**Non-Hodgkin-Lymphome**

- im Kindesalter*

Der Dosierungsbereich umfasst Einzeldosen von 300 mg/m<sup>2</sup> KOF bis 5 g/m<sup>2</sup> KOF als i.v.-Infusion.

Einzelheiten sind bewährten Therapieprotokollen, z. B. den Protokollen der NHL-BFM-Studiengruppe (Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe), für die jeweiligen histologischen Typen zu entnehmen.

- primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome*

Zur Therapie primär im ZNS lokalisierter Lymphome kann kein einheitliches Therapie- und Dosierungsschema angegeben werden. In Studien haben sich Dosierungen von mindestens 1.500 mg/m<sup>2</sup> bis 4.000 mg/m<sup>2</sup> KOF Methotrexat i. v. als Einzeldosis über mehrere Zyklen als Mono-therapie oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder intrathekal verabreichtem Methotrexat oder mit anderen chemotherapeutisch wirksamen Arzneimitteln als wirksam erwiesen. Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

Zur Anwendung von Methotrexat in hoher Dosierung bei der ALL im Erwachsenenalter wird auf die aktuellen Therapieprotokolle der GMALL-Studiengruppe verwiesen. Angewendet wurden je nach histologischem Typ beispielsweise Einzeldosen von 1,5 g/m<sup>2</sup> KOF.

**Akute lymphatische Leukämien**

Methotrexat in hoher Dosierung hat sich im Rahmen unterschiedlicher Therapieprotokolle der ALL insbesondere zur systemischen Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemica als wirksam erwiesen.

Bei der Auswahl einer geeigneten und bewährten Kombinationstherapie sind die Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Risikogruppen und immunologischen Subgruppen sowie das Lebensalter zu berücksichtigen. Bei der ALL vom B-Zell Typ werden besondere Therapieprotokolle angewendet.

- ALL im Kindesalter*

Übliche Einzeldosen liegen im Bereich von 1 g/m<sup>2</sup> KOF bis 5 g/m<sup>2</sup> KOF (im Rahmen der Konsolidierungstherapie).

Einzelheiten sind bewährten Therapieprotokollen für die Behandlung der ALL im Kindesalter, z. B. dem Protokoll ALL-BFM-95, zu entnehmen.

- ALL im Erwachsenenalter*

Zur Anwendung von Methotrexat in hoher Dosierung bei der ALL im Erwachsenenalter wird auf die aktuellen Therapieprotokolle der GMALL-Studiengruppe verwiesen. Angewendet wurden je nach histologischem Typ beispielsweise Einzeldosen von 1,5 g/m<sup>2</sup> KOF.

**b) Intrathekale Anwendung**

**Intrathekal (in den Liquorraum hinein) dürfen nur Verdünnungen von methotrexathaltigen Arzneimitteln angewendet werden, die eine Methotrexat-Konzentration von höchstens 5 mg/ml Methotrexat nicht überschreiten.**
**Zur Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemica bzw. zur Therapie der primär zerebralen ZNS-Lymphome** hat sich die intrathekale Anwendung von Methotrexat als wirksam erwiesen. Einzelheiten, z. B. zur Kombination der intrathekalen Methotrexat-Applikation mit weiteren intrathekal oder systemisch angewandten Arzneimitteln oder mit Radiotherapie, sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

Bei intrathekaler Anwendung ist Methotrexat nach dem Alter zu dosieren, da das Liquorvolumen enger mit dem altersabhängigen Volumen des Gehirns als mit der Körperoberfläche oder dem Gewicht korreliert.

- Kinder unter einem Jahr: 6 mg Methotrexat intrathekal
- Kinder im Alter von einem Jahr: 8 mg Methotrexat intrathekal
- Kinder im Alter von 2 Jahren: 10 mg Methotrexat intrathekal
- Kinder im Alter von 3 bis 8 Jahren: 12 mg Methotrexat intrathekal
- Patienten älter als 8 Jahre: 12 mg bis maximal 15 mg Methotrexat intrathekal

Zeitpunkt, Häufigkeit und Anwendungsdauer der intrathekalen Methotrexat-Injektionen bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung von speziellen Therapieprotokollen und der individuellen Therapie­situation.

Nach Verdünnung des methotrexathaltigen Arzneimittels sollte die Konzentration von maximal 5 mg/ml Methotrexat für die intrathekale Anwendung nicht überschritten werden. Eine entsprechende Verdünnung sollte mit Wasser für Injektionszwecke vorgenommen werden.

Bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat dürfen keine konservierungsmittelhaltigen Lösungsmittel verwendet werden.

Zur intrathekalen Injektion hochkonzentrierter Methotrexat-Lösungen (z. B. Verdünnung auf 25 mg/ml) liegen bisher nur wenig Erfahrungen vor.

**Art der Anwendung**

**Rheumatologie und Dermatologie**

Die Injektion von MTX 10 mg HEXAL Injekt erfolgt **einmal wöchentlich**. Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Injektion ausdrücklich festzulegen.

MTX 10 mg HEXAL Injekt wird als Spritze unter die Haut, in einen Muskel oder in eine Vene verabreicht.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die Behandlung mit MTX 10 mg HEXAL Injekt bei rheumatoider Arthritis und der schwersten Formen der Psoriasis ist eine längerfristige Therapie.

**Rheumatoide Arthritis**

Mit einer Besserung der Beschwerden ist im Allgemeinen nach 4-8 Wochen ab Behandlungsbeginn zu rechnen.

Nach Absetzen von MTX 10 mg HEXAL Injekt kann es zu einem Wiederauftreten der Beschwerden kommen.

**Schwerste Formen der Psoriasis**

Bei der Psoriasis tritt im Allgemeinen ein Ansprechen auf die Therapie nach 2-6 Wochen ein.

Danach wird die Therapie entsprechend der Krankheitsausprägung und den Laborwerten weitergeführt oder abgesetzt.

**Tumorthherapie**

Methotrexat soll nur von Ärzten mit ausreichender Erfahrung in der chemotherapeutischen Tumorbehandlung angewendet werden.

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Behandlungsprotokolls und der individuellen Therapie-situation.

Methotrexat kann intravenös (als Infusion oder Injektion), intramuskulär (als Injektion) oder intrathekal (als Injektion) angewendet werden (verdünt mit wässriger Glucose-Lösung oder Natriumchlorid-Lösung). Es wurden Inkompatibilitäten von Methotrexat und Cytarabin, Prednison-Natriumphosphat und evtl. Fluorouracil berichtet.

Die Art der Anwendung, die zwischen den einzelnen Behandlungszyklen einzuhaltenden Intervalle sowie weitere Einzelheiten sind den jeweiligen Therapieprotokollen zu entnehmen. Im Rahmen der Therapie mit hohen Dosierungen wird Methotrexat als kontinuierliche intravenöse Infusion angewendet.

Die Behandlung mit Methotrexat hat zur Voraussetzung, dass der Methotrexat-Serumspiegel bestimmt werden kann.

**Wenn Sie eine größere Menge von MTX 10 mg HEXAL Injekt erhalten haben als Sie sollten, oder wenn Sie die An-wendung von MTX 10 mg HEXAL Injekt vergessen haben**
Die das Arzneimittel von medizinischem Fachpersonal zubereitet und gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten.

Wenn Sie dennoch diesbezüglich Bedenken haben, oder denken, dass Sie eine Dosis verpasst haben könnten, sagen Sie es sofort Ihrem Arzt.

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

## 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von Dosierung, Anwendungsart und Dauer der Methotrexat-Behandlung. Da es jedoch auch unter niedriger Dosierung und jederzeit während der Therapie zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Einige der u. g. schwerwiegenden Nebenwirkungen können jedoch in sehr seltenen Fällen einen plötzlichen Tod zur Folge haben.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen sollten je nach deren Schweregrad und Intensität gegebenenfalls die Dosierung reduziert oder die Therapie unterbrochen und geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt „Gegenmaßnahmen“). Bei Wiederaufnahme einer Metho-trexat-Therapie sollte diese mit Vorsicht weitergeführt werden unter eingehender Begutachtung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöh-ter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten von Toxizität.

**zur Verfügung gestellt von Gebrauch.info**

Hemmung der Neubildung von Knochenmarkzellen (Myelosuppression) und Entzündung der Mund- und Rachenschleimhaut (Mukositis) stellen im Allgemeinen die dosisbegrenzenden toxischen Wirkungen dar. Ihre Schwere ist abhängig von der Dosierung, der Art und Dauer der An-wendung von Methotrexat. Mukositis tritt ca. 3-7 Tage nach Methotrexat-Anwendung auf, Mangel an weißen Blutkörpern und Mangel an Blutplätt-chen (Leuko- und Thrombozytopenie) tritt ca. 4-14 Tage nach Methotrexat-Anwendung auf. Myelosuppression und Mukositis sind bei Patienten mit ungestörten Ausscheidungsmechanismen im Allgemeinen innerhalb von 14 Tagen heilbar.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel beobachtet:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Leukopenie, Thrombozytopenie (krankhafte Verminderung der weißen Blutkörperchen und/oder der Blutplättchen)
- Stomatitis (Entzündungen und Geschwüre im Mund- und Rachenraum), Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen (vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Gabe von Methotrexat)
- Anstieg der Leberwerte (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins
- erniedrigte Kreatinin-Clearance

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Zoster (Gürtelrose)
- Myelosuppression (Hemmung der Neubildung von Knochenmarkzellen) bis hin zur Agranulozytose (starker Abfall der Zahl der weißen Blutkörperchen), Anämie (Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen) bis hin zur Panzytopenie (Abfall der Zahl aller Blutzellen)
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Parästhesie (Missempfindungen, Kribbeln)
- Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Pneumonitis, Alveolitis (Entzündung der kleinen Luftblenhäste oder der Lungenbläschen), die zum Tod führen können (siehe Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- Diarrhö (Durchfall)
- Exantheme (Hautausschlag), Pruritus (Juckreiz), Erytheme (Hautrötung)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- opportunistische Infektionen (Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion), die tödlich verlaufen können, einschließlic­h Lungenentzündungen
- maligne Lymphome (siehe Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock (schwere allergische Reaktionen mit Haut- und Schleimhautschwellung, Luftnot, Herzjagen und Blutdruckabfall bis hin zum Kreislaufversagen/allergischer Schock), allergische Vasculitis (allergische Entzündung der Blutgefäße), Fieber, Immunsuppression (Begünstigung von Entzündungen durch Unterdrückung der körpereigenen Abwehr)
- Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
- Depressionen
- Schwindel, Verwirrtheit, Krampfanfälle, bei parenteraler Anwendung Enzephalopathie (krankhafte Hirnveränderung)/Leukenzephalopathie (krankhafte Verärterung der weißen Hirnsubstanz), Hemiparese (halsseitige Lähmung)
- Vaskulitis (Blutgefäßentzündung) als schwere toxische Erscheinung
- Lungenfibrose (bindegewebige Umwandlungen der Lunge), Pleuraerguss (Flüssigkeitsansammlung im Brustkorb)
- gastrointestinale Ulzerationen (Geschwüre des Magen-Darm-Trakts) und Blutungen, Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Leberverfetterung, chronische Leberfibrose und -zirrhose (bindegewebige bzw. narbig-bindegewebige Umwandlung von Lebergewebe), Abfall des Serumalbumins
- Allopezie (Haarausfall), Urtikaria (Quaddelbildung), Photosensibilität (vermehrte Lichtempfindlichkeit bei Sonneneinstrahlung), verstärkte Pigmentierung der Haut, schwere, lebensbedrohliche allergische Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom), toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), herpetiforme Hautausschläge, Wundheilungsstörungen
- Arthralgie/Myalgie (Gelenkschmerzen/Muskelschmerzen), Osteoporose (Verminderung der Knochenmasse)
- schwere Nephropathie (Nierenschädigung), Nierenversagen, Zystitis mit Ulzerationen (Entzündung und Geschwüre im Bereich der Harnblase, zum Teil mit Blut im Urin), Blasenentzündungsstörungen, Oligurie (verminderte Harnausscheidung), Anurie (wenig Harnausscheidung), Dys-urie (schmerzhaftes Wasserlassen)
- Misbildungen des Fötus
- Entzündungen und Geschwüre im Bereich der Scheide

**Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Sepsis (Blutvergiftung)
- megalozytäre Anämie (Blutarmut mit Vergrößerung der roten Blutkörperchen)
- Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen
- Parese (Lähmung), Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie, Myelopathie (nach lumbaler Applikation)
- Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Schleiernsehen), schwerwiegende Sehstörungen von unbekannter Ursache
- Hypotonie (erniedrigter Blutdruck)
- thromboembolische Ereignisse (Verschluss von Gefäßen durch Blutgerinnsel einschließlich arterielle Thrombose, zerebrale Thrombose, Thrombophlebitis, tiefe Venenthrombose, Retina-Venenthrombose und Lungenembolie)
- Pharyngitis (Entzündungen im Rachenbereich)
- Enteritis (Darmentzündung), Gingivitis (Zahnfleischentzündung), Meläna (blutiger Stuhl)
- Lebertoxizität, akute Hepatitis (Leberentzündung)
- Akne, Hautulzerationen (Hautgeschwüre), Erythema multiforme, Nodulosa (Knötchen), schmerzhafte Erosionen von psoriasischer Plaque, Ekchymosen (kleinflächige Hautblutungen), verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse (Nagelablösung), Zunahme von Rheumaknoten & Belastungsfraktur (Knochenbruch durch Belastung)
- Hyperurikämie (erhöhter Harnsäuregehalt des Serums), erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum
- Abort (Fehlgeburt)
- Menstruationsstörungen
- Atemstillstand (zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie)

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

- Infektionen hervorgerufen durch Pilze (Histoplasma-Mykosen, Cryptococcus-Mykosen), durch Bakterien (Nokardiosen), durch Viren (Zyto-megalievirus einschließlich Zytomegalievirus-Lungenentzündungen, Herpes-simplex-Hepatitis und verbreiteter Herpes simplex), tödlich ver-laufende Sepsis (Blutvergiftung)
- Tumorlysesyndrom (durch Tumorzerfall auftretende Stoffwechselveränderungen)
- aplastische Anämie (Blutarmut aufgrund einer gestörten Blutbildung), Eosinophilie (Vermehrung der eosinophilen Granulozyten), Neutropenie (Verminderung der sogenannten neutrophilen Granulozyten im Blut), Lymphadenopathie (Erkrankungen der Lymphknoten), lymphoprolifera-tive Erkrankungen (unkontrollierte Vermehrung von Lymphzellen)
- Hypogammaglobulinämie (Verminderung der Antikörper im Blut)
- ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen, Geschmacksveränderungen, Schmerzen in Armen und Beinen, Muskelschwäche, akute aseptische Meningitis (Hirnhautentzündung) mit Meningismus (Zeichen einer Hirnhautentzündung [wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Er-brechen, Nackensteifigkeit und Bewusstseinsänderung])
- Konjunktivitis (Augenbindehautentzündung), vorübergehende Erblindung, Seilverlust, periorbitale Ödeme (Schwellung um die Augenhöhle), Blepharitis (Lidrandentzündung), Epiphora (tränennde Augen) und Photophobie (erhöhte Lichtempfindlichkeit)
- Perikarderguss (Flüssigkeitsansammlung zwischen den Herzbeutelblättern), Perikardtamponade (Behinderung der Herzfüllung durch Erguss im Herzbeutel), Perikarditis (Herzbeutelentzündung)
- chronische interstitielle obstruktive Lungenerkrankungen, Asthma-bronchiale-ähnliche Reaktionen (erschwerete Ausatmung) mit Husten, Dys-pnoe (Luftnot) und krankhaftem Befund im Lungenfunktionsstest, Lungenentzündung durch *Pneumocystis carinii*
- Hämatemesis (Bluterbrechen)
- akute Lebernekrose, akuter Leberzerfall, Leberversagen, Reaktivierung einer chronischen Leberentzündung
- Furunkulosis (Auftreten von Furunkeln an verschiedenen Körperteilen), teleangiektasie (Erweiterung der kleinen oberflächlichen Hautgefäße), akute Paronychie (Nagelentzündung)
- Azotämie (Vermehrung stickstoffhaltiger Proteinstoffwechselprodukte im Blut), Hämaturie (Blut im Urin), Proteinurie (vermehrte Eiweißaus-scheidung mit dem Urin)
- Tod des Fötus
- gestörte Oo­genese/Spermatogenese (gestörte Bildung von Ei- und Spermazellen), Impotenz, Unfruchtbarkeit, Libidoverlust (Verlust des se-xuellen Interesses), vorübergehende Oligospermie (Verminderung der Spermienzahl), Störungen des weiblichen Zyklus, Scheidenausfluss, Gynäkomastie (Vergrößerung der männlichen Brustdrüse)

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

- Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion
- Erhöhung des Drucks der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) nach intrathekaler Anwendung
- nichtinfektiöse Peritonitis (Bauchfellentzündung)

Durch Schuppenflechte bedingte Hautveränderungen können sich durch UV-Bestrahlung unter gleichzeitiger Methotrexat-Therapie verschlech-tern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sogenannte „Recall“-Reaktionen).

Die genannten Nebenwirkungshäufigkeiten beziehen sich auf die Anwendung in der Onkologie.

**Nebenwirkungen bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat**

Die nach intrathekaler Anwendung von Methotrexat möglicherweise am Zentralnervensystem auftretende Toxizität kann sich unterschiedlich zeigen:

- akute chemische Arachnoiditis (Entzündung der Spinnewebenhaut), die sich z. B. durch Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Nackensteifheit und Fieber äußert
- akute Myelopathie (Entzündung des Rückenmarks), die z. B. durch Paraparese (unvollständige Gliedmaßenlähmungen)/Paraplegie (Quer-schnittslähmungen) (unter Beteiligung von einer oder mehreren Spinalnervenwurzeln) charakterisiert ist;
- chronische Leukenzephalopathie, die sich z. B. durch Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Ataxie (Störungen der Bewegungsabläufe), De-menz, Krampfanfälle und Koma äußert. Diese ZNS-Toxizität kann weiter fortschreiten und bis zum Tod führen.

Es gibt Hinweise darauf, dass der kombinierte Einsatz von Schädelbestrahlung und intrathekalem Methotrexat die Häufigkeit einer Le