

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**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 **Krebserkrankungen muss sorgfältig 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.

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

## MTX 15 mg HEXAL® Injekt Injektionslösung

### Wirkstoff: Methotrexat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel würde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

- Was in dieser Packungsbeilage steht**
- Was ist MTX 15 mg HEXAL Injekt und wofür wird es angewendet?
  - Was sollte Sie vor der Anwendung von MTX 15 mg HEXAL Injekt beachten?
  - Wie ist MTX 15 mg HEXAL Injekt anzuwenden?
  - Welche Nebenwirkungen sind möglich?
  - Wie ist MTX 15 mg HEXAL Injekt aufzubewahren?
  - Inhalt der Packung und weitere Informationen

## 1 Was ist MTX 15 mg HEXAL Injekt und wofür wird es angewendet?

- Methotrexat ist ein Folsäureanalogon und
- hemmt als 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 Antiphlogistikum entzündungshemmende Wirkungen

**Anwendungsbereiche in der Rheumatologie und Dermatologie**

- Schwere Formen der idiopathischen Arthritis/Chronischen Polyarthrits (bestimmte Form der chronischen Entzündung mehrerer Gelenke)

- a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht getragen wird
  - b) wenn es sich um einen von Anfang an besonders aggressiven („malignen“) Verlauf handelt
- Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)** (chronische Entzündung mehrerer Gelenke (z. 5) bei Kindern ab dem 3. Lebensjahr und Jugendlichen) bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs
  - Schwerste Formen der Schuppenflechte** (Psoriasis vulgaris) und der **Schuppenflechte mit Gelenkbeteiligung** (Psoriasis arthropathica), die mit einer üblichen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind

**Anwendungsbereiche in der Tumorthherapie**

**Methotrexat in niedriger Dosierung (Einzeldosís < 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosís 100 - 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:**

- Maligne Trophoblasttumoren**
- (aus der ernährenden Hülle des Embryos hervorgehender Tumor)
  - Monochemothérapie (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 (palliativen) Therapie im fortgeschrittenen Stadium

**Karzinome im Kopf-Hals-Bereich**

- zu 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 (Einzeldosís > 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen: Ovariosekare**

- in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten (unterstützenden) und neoadjuvanten (unterstützend vor einer Operation) Therapie

**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 15 mg HEXAL Injekt beachten?

**MTX 15 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 schwere oder akute Infektionen haben
- wenn bei Ihnen Stomatiditis (Entzündungen der Mundschleimhaut), Ulzera (Geschwüre) des Magen-Darm-Traktes vorliegen
- wenn bei Ihnen ausgeprägte Leberfunktioneinschränkungen vorliegen
- wenn bei Ihnen ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) vorliegen
- wenn bei Ihnen Funktionsstörungen des hämatopoetischen (blutbildenden) Systems (auch z. B. nach vorangegangener Radio- oder Chemo-Therapie) vorliegen
- wenn bei Ihnen Immunmangelkrankheiten (eingeschränkte Funktion des körpereigenen Abwehrsystems) vorliegen
- bei erhöhtem Alkoholkonsum
- wenn Sie stillen

**Zusätzlich in der Rheumatologie und Dermatologie**

- wenn Sie schwanger sind

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie MTX 15 mg HEXAL Injekt anwenden, insbesondere

- bei Haut- und Schleimhautkontak**. Im Falle einer Berührung mit Methotrexat sollen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgewässigt werden.
- wegen seiner **leberschädigenden (hepatotoxischen) Wirkung**. Während einer Methotrexat-Therapie ist auf Alkoholkonsum und die Einnahme von hepatotoxischen und potenziell hepatotoxischen Mitteln zu verzichten.
- bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus** (Zuckerkrankheit). Hier ist grundsätzlich erhöhte Vorsicht geboten, weil sich unter Methotrexat-Therapie vereinzelt eine Leberzirrhose ohne vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme (erhötmittender Transaminasenanstieg) entwickelt
- bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion, pulmonale (Lungen-) Komplikationen, Alveolitis oder Pneumonitis** (besondere Formen einer Lungenzündung) mit Symptomen wie trockenem Reizhusten, Fieber, Husten, Thoraxschmerzen, Dyspnoe (Luftnot), Hypoxämie (Sauerstoffmangel im Blut) und Infiltraten im Thoraxröntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie (Lungenzündung) können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung mit möglichem tödlichen Ausgang sein. Lungenzündungen erbrechen unterschiedliche Befunde (z. B. interstitielles Ödem, monoklonäre 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 Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie akut auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und wurden schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/Woche berichtet.

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

- bei gleichzeitiger Gábe von Cytarabin**  
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 Hepatitis B- oder C-Infektion  
Methotrexat verursachte 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.
- bei intrathekaler Anwendung**  
Nach intrathekaler Anwendung von Methotrexat müssen die Patienten auf die Entwicklung von Anzeichen einer Neurotoxizität (Schädigung des Nervensystems, wie Hirnirritaztion, vorübergehende oder anhaltende Lähmung, Enzephalopathie) hin überwacht werden.

Bei **Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen** („third space“), wie Ascites oder Pleurergüssen, ist die Plasmaelektrolyt-Halbwertszeit von Methotrexat verlängert. Diese sind vor einer Methotrexat-Therapie möglichst durch Punktion zu entfernen.

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

Zytostatika können die Antikörperbildung nach Influenzaimpfung mindern.

Methotrexat kann wegen seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem Impf- und Testergiebestimm (immunologische Verfahren zur Erfassung der Immunreaktion) verfälschen. Während einer Methotrexat-Therapie durchgeführte Impfungen können wirkungslos sein.

Zustände, die zur **Dehydratation** (Verminderung des Körpervassiers) führen wie Erbrechen, Diarrhö (Durchfall), Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut), können die Toxizität von Methotrexat auf Grund erhöhter Wirkstoffspiegel erhöhen. In diesen Fällen sollte die Anwendung von Methotrexat bis zum Verschwinden der Symptome unterbrochen werden.

**Kinder**

Es wurden tödlich verlaufende Vergiftungen nach intravenöser und intrathekaler Anwendung, verursacht durch eine fehlerhafte Dosisberechnung, berichtet. Die Berechnung der Dosis muss mit besonderer Sorgfalt erfolgen.

Bei der Anwendung von Methotrexat bei der Behandlung von Kindern ist besondere Vorsicht geboten. Kinder sollten unter Dosierung mit MTX 15 mg HEXAL Injekt besonders engmaschig ärztlich überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.

**Zusätzlich für Kinder in der Tumorthherapie**

Die Behandlung sollte sich nach den speziell für Kinder entwickelten Therapieprotokollen richten.

Bei Patienten im Kindesalter (pädiatrischen Patienten) mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) kann nach Behandlung mit mittelhoch dosiertem intravenösen Methotrexat (1 g/m<sup>2</sup> KOF) eine schwere **Neurotoxizität** auftreten, die sich häufig als generalisierter oder fokaler epileptischer Anfall äußert.

**Patienten höheren Alters**

Besondere Vorsicht ist bei Patienten in höherem Alter geboten. Ältere Menschen sollten unter einer Behandlung von Methotrexat besonders engmaschig 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 Anpassung der Dosierung von Methotrexat.

**Zusätzlich für Patienten höheren Alters in der Tumorthherapie**

Für Patienten höheren Alters (ab 55 Jahren) sind teilweise modifizierte Therapieprotokolle z. B. zur Behandlung der ALL entwickelt worden.

**Männer**

Methotrexat kann **erbgutschädigend** wirken. Männern, die mit Methotrexat behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen. Da eine Behandlung mit Methotrexat zu Unfruchtbarkeit führen kann, sollte vor Behandlungsbeginn die Möglichkeit einer Beratung über eine Spermakonservierung genutzt werden.

**Zusätzliche besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von MTX 15 mg HEXAL Injekt in der Rheumatologie und Dermatologie**

- bei hohem Lebensalter
- bei schlechtem Allgemeinzustand
- bei starkem Übergewicht
- bei inaktiven, chronischen Infektionen (z. B. Tuberkulose, Hepatitis B oder C, Gürtelrose [Zoster])
- bei früherer hochdosierter Vitamin-A-Therapie bei Schuppenflechte
- bei Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60 - 80 ml/min)

**Besondere Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Methotrexat sollte nur von Ärzten verordnet werden, die über ausreichende Erfahrung bei der Behandlung der jeweiligen Erkrankung mit Methotrexat verfügen.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn einer Behandlung mit MTX 15 mg HEXAL Injekt eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden.

Patienten im geschlechtsreifen Alter (Frauen und Männer) müssen unter der Behandlung mit MTX 15 mg HEXAL Injekt auf eine zuverlässige Empfängnisverhütung achten.

Auch wenn der männliche Partner behandelt wird, soll eine Empfängnis während der Therapie mit MTX 15 mg HEXAL Injekt und in den folgenden 6 Monaten nach Beendigung der Behandlung mit MTX 15 mg HEXAL Injekt sicher vermieden werden.

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 15 mg HEXAL Injekt ein bestehender Folsäuremangel ausgeglichen werden.

Durch die Therapie mit Methotrexat kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. Vor allem bei gleichzeitiger Anwendung nicht-steroidaler Antiphlogistika (bestimmte schmerz- und entzündungshemmende Arzneimittel, die in der Rheumabehandlung eingesetzt werden) ist dieses Risiko erhöht.

Durch Schuppenflechte bedingte Hautveränderungen können sich unter Behandlung mit MTX 15 mg HEXAL Injekt bei gleichzeitiger Bestrahlung mit UV-Licht verschlechtern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sog. „Recall“-Reaktionen).

**Empfohrene Kontrolluntersuchungen**

Auch wenn MTX 15 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**

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

**Während der Therapie**

- Ärztliche Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
- Komplettes Blutbild und Differenzialblutbild sowie Blutplättchenzahl wöchentlich in den ersten beiden Wochen, dann zweiwöchentlich 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.

Vorübergehende Anstiege der Transaminasen (ALT, AST) auf das 2- bis 3-Fache der Norm werden in einer Häufigkeit von 13-20 % der Patienten angegeben. 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 sichtbaren Leberschädigung, d. h., auch bei normalen Transaminasen kann eine nur feingeweblich nachweisbare Leberfibrose, seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollte Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepassagen erwogen werden.

- Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatinin-Werte im Serum.  
Bei Erhöhung des Serum-Kreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen. Bei grenzwertiger Nierenfunktionleistung (z. B. im höheren Alter) sollte die Überwachung häufiger (engmaschig) erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nicht-steroidale Antiphlogistika oder zu Blutbildungsstörungen führen können.
- Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung.
- Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe (Leberbiopsie).  
Bei der längerfristigen Behandlung schwerster Formen der Psoriasis mit MTX 15 mg HEXAL Injekt sollten aufgrund der möglichen leberschädigenden Wirkung feingewebliche Untersuchungen entnommen Lebergewebes (Leberbiopsie) 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
    - dauemde Erhöhung bestimmter Leberwerte im Blut
    - Lebererkrankung in der Vorgeschichte einschließlich chronische Hepatitis B oder C
    - Fatteinlagerung in der Leber (Steatohepatitis)
    - 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 MTX 15 mg HEXAL Injekt empfohlen. Da ein kleiner Prozentsatz der Patienten aus verschiedenen Gründen die Therapie nach 2-4 Monaten abbricht, kann die erste Biopsie bis zu einem Zeitpunkt nach diesem Zeitraum abgeschlossen werden. Sie sollte dann erfolgen, wenn eine längerfristige Therapie angeschlossen werden kann. Wiederholte Leberbiopsien nach Erreichen einer Gesamtdosis von jeweils 1,0-1,5 g werden empfohlen.

In den folgenden Fällen kann von einer Leberbiopsie abgesehen werden:

- ältere Patienten
- Patienten mit einer akuten Erkrankung
- Patienten mit Gegenanzeigen für eine Leberbiopsie (z. B. bestimmte Herzerkrankungen, erhöhte Blutungsneigung)
- Patienten mit geringer Lebenserwartung

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich werden

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

**Zusätzliche besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von MTX 15 mg HEXAL Injekt in der Tumorthherapie**
Die Behandlung sollte von einem in der Tumortherie erfahrenen Arzt mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung mit Methotrexat durchgeführt werden. Dieser wird Sie über möglichen Nutzen und die Risiken einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome von Vergiftungserscheinungen informieren und erklären.

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 unter 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 regelmäßiger 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.

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

Bei Patienten mit schnellwachsenden Tumoren kann Methotrexat wie andere zytostatische Arzneimittel ein **Tumolyse-syndrom** (durch Tumorzell auftretende 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 länger dauernder Therapie mit Methotrexat sind ggf. 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.

Bei gleichzeitiger Gábe von **nicht-steroidalen Antiphlogistika** und Methotrexat ist besondere Vorsicht geboten. In diesem Zusammenhang ist über schwerwiegende Nebenwirkungen, besonders nach Gábe von hohen Methotrexat-Dosen einschließlich Todesfällen berichtet worden. 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 Gábe 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 Schädelbestrahlung zusammen mit der intrathekalen Anwendung von Methotrexat die Häufigkeit des Auftretens einer Leukenzephalopathie erhöht (siehe unter „Nebenwirkungen bei intrathekaler Anwendung“).

Unter hochdosierter Methotrexat-Therapie wurde auch ein vorübergehendes **akutes neurologisches Syndrom** beobachtet, welches sich u. a. in Verhaltensauffälligkeiten, fokalen sensorischen Symptomen (einschließlich vorübergehender Erblindung) und anomalen Reflexen manifestieren kann. Die genaue Ursache ist unbekannt.

**Bei Patienten im Kindesalter mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL)** kann nach Behandlung mit mittelhoch dosiertem 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 Kalifizierungen beobachtet.

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

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-Gábe berichtet.

Methotrexat sollte bei **Infekten** (stark entzündlichen Infektionen) mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit offensichtlichen bzw. laboradiagnostisch gesicherten **Immungangelysindrom** ist Methotrexat kontraindiziert.

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 und daher keine Behandlung mit Zytostatika erforderten. 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 neueren Untersuchung nicht festgestellt werden.

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), Bilirubin, Serumalbumin, Nierenrentionstest (ggf. mit Kreatinin-Clearance), Haptatrin

Serologie (A,B,C), ggf. Tuberkulose-Ausschluss sowie Thorax-Röntgen.
Lungenfunktionsstests können bei Vermutung einer Lungenerkrankung bzw. bei Vorliegen entsprechender Referenzwerte aus der Eingangsuntersuchung 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 4.2 „Gegenmaßnahmen“). Hierdurch kann die Toxizität (Gifitigkeit) und mögliche Mortalität (Sterblichkeit) als Folge einer Methotrexat-Behandlung erheblich verringert werden.

Patienten, die unter pleuralen Ergüssen (Flüssigkeitsansammlung unter dem Rippenfell), Ascites (Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum), Verschärfen im Gastrointestinaltrakt (Darmverschluss), vorangegangener Cisplatin-Therapie, Wasserverlust (Dehydrätion), erhöhtem Ham-pH oder beeinträchtigter Nierenfunktion leiden, sind besonders gefährdet, erhöhte oder nur verzögert sinkende Methotrexat-Spiegel zu entwickeln und müssen besonders streng überwacht werden. Einige Patienten können auch ohne die genannten erkennbaren Gründe eine verzögerte Methotrexat-Ausscheidung haben. Es ist wichtig, diese Patienten innerhalb von 48 Stunden nach der Therapie zu identifizieren, da sonst die Methotrexat-Toxizität irreversibel sein kann.

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-Rescue muss innerhalb von 42 bis 48 Stunden nach einer Methotrexat-Therapie eingeleitet sein. Die Kontrollen der Methotrexat-Spiegel sollten nach 24, 48 und 72 Stunden erfolgen und ggf. noch weitergeführt werden, um festzustellen, wie lange die Calciumfolinat-Rescue festgesetzt werden muss.

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



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 „toxischen Konzentrationen“ 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 75 % 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 (sog. „third space“) ausgeschieden, was zu einer verlängerten Plasmaeliminations-Halbwertszeit 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 kindliche 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 Nierenfunktionseleistungen vermindert und die körpereigenen Folatreserven reduziert sein können, sollten hier relativ niedrige Dosierungen von Methotrexat angewandt werden. Für Patienten höheren Alters (ab 55 Jahren) 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 vorzugehen.

**Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen**

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

Während einer Methotrexatbehandlung 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**

**Niedrig dosierte (Einzel dosis < 100 mg/m² KOF) und mittelhoch dosierte (Einzel dosis 100 mg/m² KOF - 1.000 mg/m² KOF) Metho-trexat-Therapie**

Maligne Trophoblasttumoren

*Patientinnen mit guter Prognose (Low risk):* Monotherapie
Methotrexat in einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht (KG) i.m. an Tag 1 bis 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 Einzel Dosen von 300 mg/m² 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/m² 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/m² 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 Therapiepro-tokolle 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 separaten Fällen sind die in den entsprechenden Protokollen angegebenen Empfehlungen zu beachten.

- im Kindesalter; siehe hochdosierte Methotrexattherapie
- im Erwachsenenalter von intermediärem und hohem Malignitätsgrad:
Methotrexat wird im Rahmen des PMACFC-CytABoM-Protokolls (Kombinationstherapie mit Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat/Calciumfolinat) in Einzel Dosen von 120 mg/m² 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 Einzel dosen liegen im Bereich von 20-40 mg/m² KOF Methotrexat.

**Hochdosierte Methotrexat-Therapie (Einzel dosis > 1.000 mg/m² 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 Erreichen eines wirksamen erwiesen. Keines dieser Therapieprotokolle kann generell 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 Methotrexattherapie ist der Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ zu beachten.

Der Methotrexat-Serumspiegel ist während und nach einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung regelmäßig zu kontrollieren. Die Zeit-punkte 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 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Osteosarkome

Methotrexat wird bei Osteosarkomen im Rahmen unterschiedlicher Kombinationstherapien in Einzel dosen im Bereich von 6-12 g/m² KOF als i.v.-Infusion angewendet. Einzelheiten sind bewährten Therapieprotokollen, u. a. dem aktuellen Protokoll der Co-operative Osteosarcoma Studies COSS zu entnehmen.

**Non-Hodgkin-Lymphome**

- im Kindesalter
Der Dosierungsbereich umfasst Einzel dosen von 300 mg/m² KOF bis 5 g/m² KOF als i.v. Infusion. Einzelheiten sind bewährten Therapiepro-tokollen, 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/m² bis 4.000 mg/m² KOF Methotrexat i.v. als Einzel dosis über mehrere Zyklen als Mono-therapie oder in Kombination mit einer intrathekalen Therapie und/oder intrathekal verabreichtem Methotrexat oder mit anderen chemotherapeutisch wirksamen Arzneimitteln als wirksam erwiesen. Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.
- Zur Therapie primär im Zentralnervensystem lokalisierter Non-Hodgkin-Lymphome bei Patienten mit Immunsuppression, z. B. infolge einer HIV-Infektion, wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

**Akute lymphatische Leukämien**

Methotrexat in hoher Dosierung hat sich im Rahmen unterschiedlicher Therapieprotokolle der ALL insbesondere zur systemischen Prophylaxe und Therapie der Meningeose leucaemia 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 Einzel dosen liegen im Bereich von 1 g/m² KOF bis 5 g/m² KOF (im Rahmen der Konsolidierungstherapie). Einzelheiten sind bewähr-ten 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 Einzel dosen von 1,5 g/m² 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 Meningeose leucaemia** bzw. zur **Therapie der primär zerebralen ZNS-Lymphome** hat sich die intrathe-kale Anwendung von Methotrexat als wirksam erwiesen. Einzelheiten, z. B. zur Kombination der intrathekalen Methotrexat-Applikation mit weite-ren 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 Therapiestuation.

Nach Verdünnung des methotrexathaltigen Arzneimittels sollte die Konzentration von maximal 5 mg/ml Methotrexat für die intrathekale Anwen-dung 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 15 mg HEXAL Injekt erfolgt **einmal wöchentlich**. Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Injektion ausdrücklich festzulegen.

MTX 15 mg HEXAL Injekt wird als Spritze unter die Haut, in einen Muskel oder in eine Vene verabreicht; bei Kindern (ab dem 3. Lebensjahr) und Jugendlichen nur unter die Haut oder in einen Muskel.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die Behandlung mit MTX 15 mg HEXAL Injekt bei rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis und der schwersten Formen der Psor-ias 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 15 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 Krank-heitsausprägung 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 Therapiestuation.

Methotrexat kann intravenös (als Infusion oder Injektion), intramuskulär (als Injektion) oder intrathekal (als Injektion) angewendet werden (verdünnt mit wässriger Glucose-Lösung oder Natriumchlorid-Lösung). Es wurden Inkompatibilitäten von Methotrexat und Cytarabin, Prednisolon-Natrium-phosphat 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 Dosenungen wird Methotrexat als kontinuierliche intravenöse Infusion angewendet.

Die Behandlung mit Methotrexat hat zur Voraussetzung, dass der Methotrexat-Serumspiegel bestimm wird kann.

**Wenn Sie eine größere Menge MTX 15 mg HEXAL Injekt angewendet haben als Sie sollten**

Wenden Sie MTX 15 mg HEXAL Injekt nach den Anweisungen des Arztes bzw. nach der in der Packungsbeilage angegebenen Dosierungsan-leitung an. Ändern Sie nicht selbstständig die Dosierung.

Die schädlichen Wirkungen bei einer Überdosierung betreffen hauptsächlich das blutbildende System.

Spezifisches Gegenmittel bei Überdosierung ist Calciumfolinat (siehe Abschnitt „Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachper-sonal bestimmt“).

**Wenn Sie die Anwendung von MTX 15 mg HEXAL Injekt vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben, sondern fahren Sie mit der verschriebenen Do-sis fort. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

**Wenn Sie die Anwendung von MTX 15 mg HEXAL Injekt abbrechen**

Sie sollten die Behandlung mit MTX 15 mg HEXAL Injekt nicht unterbrechen oder beenden, falls Sie dies nicht mit Ihrem Arzt besprochen haben. Falls Sie schwere Nebenwirkungen vermuten, fragen Sie unverzüglich Ihren Arzt um Rat.

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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen
Häufig:	kann bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen
Gelegentlich:	kann bis zu 1 Behandelten von 100 betreffen
Selten:	kann bis zu 1 Behandelten von 1.000 betreffen
Sehr selten:	kann bis zu 1 Behandelten von 10.000 betreffen
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von Dosierung, Anwendungsart und Dauer der Methotrexat-Behand-lung. Die meisten Nebenwirkungen kommen 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 ggf. die Dosierung reduziert oder die Therapie unterbro-chen und geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt „Gegenmaßnahmen“). Bei Wiederaufnahme einer Methotrexattherapie sollte diese mit Vorsicht weitergeführt werden unter eingehender Begulachtung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöhter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten von Toxizität. 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 Anwendung von Methotrexat. Mukositis tritt ca. 3-7 Tage nach Methotrexat-Anwendung auf, Mangel an weißen Blutkörpern und Mangel an Blutplättchen (Leuko- und Thrombopenie) 4-14 Tage nach Methotrexat-Anwendung.

Myelosuppression und Mukositis sind bei Patienten mit ungestörten Ausscheidungsmechanismen im Allgemeinen innerhalb von 14 Tagen heal-bar. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Thrombopenie, Leukopenie, Stomatitis, Bauchschmerzen, Anorexie, Übelkeit und Er-brechen (vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Gabe von Methotrexat), eine erniedrigte Kreatinin-Clearance sowie ein Anstieg der Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins).

**Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

Auf Infektionen, hervorgerufen durch Pilze (Histoplasma-Mykosen, Cryptococcus-Mykosen), durch Bakterien (Nokardiosen), durch Viren (Cyto-megalievirus, einschließlich Cytomegalievirus-Lungenentzündungen, Herpes simplex-Hepatitis und verbreiteter Herpes simplex), tödlich verlauf-ende Sepsis (Blutvergiftung) wurde berichtet.

Ferner bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie.

Begünstigung von Infekten, opportunistische Infektionen (Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion), die tödlich verlaufen können, einschließlich Lungenentzündungen.

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumorthherapie

*Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie*
**Gelegentlich:** opportunistische Infektionen (Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion), die tödlich verlaufen kö-nen, einschließlich Lungenentzündungen
**Selten:** Sepsis (Blutvergiftung)

**Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen**

**Bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie**
Auftreten von Lymphknotenvergrößerungen (Lymphomen), die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurück-gebildet haben. Ein vermehrtes Auftreten von Lymphomen unter einer Behandlung mit Methotrexat konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden. Wenn die Lymphknotenvergrößerung nicht von alleine abklingt, wird Ihr Arzt eine geeignete Behandlung einleiten.

*Bei Anwendung in der Tumorthherapie*

**Gelegentlich:** maligne Lymphome (siehe 2.2 „Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Methotrexat“)

**Sehr selten:** Tumorlysesyndrom (durch Tumorzellfall auftretende Stoffwechselveränderungen)

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

**Bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie**

*Häufig:* MTX 15 mg HEXAL Injekt kann Störungen der Blutzellbildung mit einer krankhaften Verminderung der weißen und/oder roten Blutkörper-chen und/oder der Blutplättchen (Leukopenie, Anämie, Thrombopenie) verursachen.

*Gelegentlich:* Schädigungen des Knochenmarks, die zu einem starken Abfall der weißen Blutkörperchen (Agranulozytose) oder aller Blutzellen (Panzytopenie) führen

**Selten:** Blutarmut in Verbindung mit einer Vergrößerung der roten Blutkörperchen (megaloblastäre Anämie)
**Gelegentlich:** Verkleinerung von Knochenmarkszellen. Blutarmut infolge unzureichender Bildung roter Blutkörperchen (aplastische Anämie). Erste Anzeichen für diese Lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippe-artige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesen Fällen soll MTX 15 mg HEXAL Injekt nicht mehr ein-genommen und umgehend der Arzt aufgesucht werden.

*Bei Anwendung in der Tumorthherapie*

*Sehr häufig:* Leukopenie, Thrombozytopenie (krankhafte Verminderung der weißen Blutkörper und/oder der Blutplättchen)

*Häufig:* Myelosuppression (Hemmung der Neubildung von Knochenmarkszellen) bis hin zur Agranulozytose (starker Abfall der Zahl der weißen Blutzellen) und Anämie (Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen) bis hin zur Panzytopenie (Abfall der Zahl aller Blutzellen)

**Selten:** megaloblastäre Anämie (Blutarmut mit Vergrößerung der roten Blutkörperchen)

*Sehr selten:* aplastische Anämie (Blutarmut aufgrund einer gestörten Blutbildung), Eosinophilie (Vermehrung der eosinophilen Granulozyten), Neutropenie (Verminderung der sog. neutrophilen Granulozyten im Blut), Lymphadenopathie (Erkrankungen der Lymphknoten), Lymphoprolifera-tive Erkrankungen (unkontrollierte Vermehrung von Lymphzellen)

**Erkrankungen des Immunsystems**

**Bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie**

*Gelegentlich:* allergische Reaktionen bis hin zu schweren allergischen Reaktionen mit Haut- und Schleimhautschwellungen, Lufnot, Herzjagen und Blutrückabfall bis hin zum Kreislaufversagen sind möglich (anaphylaktischer Schock).

**Ferner:** allergische Vaskulitis, Fieber, Immunsuppression (Infektbegünstigung), Blutvergiftung (Sepsis), Verminderung der Antikörper im Blut (Hyp-ogammaglobulinämie)

*Bei Anwendung in der Tumorthherapie*

**Gelegentlich:** allergische Reaktionen bis hin zu anaphylaktischen Schock (schwere allergische Reaktionen mit Haut- und Schleimhautschwell-ung, Lufnot, Herzjagen und Blutrückabfall bis hin zum Kreislaufversagen/allergischem Schock), allergische Vaskulitis (allergische Entzündung der Blutgefäße), Fieber, Immunsuppression (Begünstigung von Infektionen durch Unterdrückung der körpereigenen Abwehr)

**Sehr selten:** Hypogammaglobulinämie (Verminderung der Antikörper im Blut)

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

**Gelegentlich:** Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)

**Psychiatrische Erkrankungen**

**Gelegentlich:** Depressionen

*Selten:* Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen

*Zusätzlich bei Anwendung in der Tumorthherapie*

*Selten:* vorübergehende Wahrnehmungsstörungen

**Erkrankungen des Nervensystems**

*Häufig:* Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit

**Gelegentlich:** Schwindel, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Enzephalopathie/Leukenzephalopathie

*Sehr selten:* ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen, Geschmacksveränderungen, Schmerzen und Parästhesien (Missempfindungen/ Kribbeln) in Arterien (Erdbeben-ähnliche), akute aseptische Meningitis (Hirnhautentzündung) mit Meningismus (Zeichen einer Hirnhaut-entzündung [wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit und Bewusstseinstörung])

*Zusätzlich bei Anwendung in der Tumorthherapie*

**Gelegentlich:** bei parenteraler Anwendung Enzephalopathie (krankhafte Hirnveränderung)/Leukenzephalopathie (krankhafte Veränderung der weißen Hirnsubstanz), Hemiparese (halbseitige Lähmung)
**Selten:** Parese (Lähmung), Sprachstörungen, einschließlich Dysarthrie und Aphasie, Myelopathie (nach lumbaler Applikation)
**Sehr selten: ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen**

In Einzelfällen wurde nach intrathekaler Anwendung eine Druckerhöhung des Liquor cerebrospinalis beobachtet.

**Augenerkrankungen**

*Selten:* schwerwiegende Sehstörungen von unbekannter Ursache

*Sehr selten:* Konjunktivitis (Augenbindehautentzündung)

*Zusätzlich bei Anwendung in der Tumorthherapie*

*Selten:* Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Schleiersehen)

*Sehr selten:* vorübergehende Erblindung, Sehverlust, periorbitale Ödeme (Schwellung um die Augenhöhle), Blepharitis (Lidrandentzündung), Epi-phora (trärende Augen) und Photophobie (erhöhte Lichtempfindlichkeit)

**Herzkrankungen**

*Selten:* Hypotonie (erniedrigter Blutdruck)

*Sehr selten:* Perikarderguss (Flüssigkeitsansammlung zwischen den Herzbeutelblättern), Perikardtamponade (Behinderung der Herzfüllung durch Erguss im Herzbeutel), Perikarditis (Herzbeutelentzündung)

**Gefäßerkrankungen**

**Gelegentlich:** Vaskulitis (Blutgefäßentzündung) als schwere toxische Erscheinung
**Selten:** thromboembolische Ereignisse (Verschluss von Gefäßen durch Blutgerinnsel, einschließlich arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose, Retina-Venenthrombose und Lungenembolie)

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums**

*Häufig:* Lungeninfektionen (Entzündungen der Lunge) und Pleuritis (Entzündung der Pleuraerguss)
**Selten:** interstitielle Lungenerkrankung

*Gelegentlich: gastrointestinale Ulzerationen (Geschwür der Magen-Darm-Traktes) und Blutungen, Pankreatitis
**Selten:** Entertis (Darmentzündung), Gingivitis (Zahnfleischentzündung), Melaena (blutiger Stuhl)
*Sehr selten:* Hämatemesis (Bluterbrechen)*

Erste Anzeichen, die Veränderungen im Röntgenbild voraussehen können, sind allgemeines Krankheitsgefühl, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit bis hin zur Lufnot, Brustschmerzen und evtl. erhöhte Körpertemperaturen.

Bereits beim Verdacht auf eine durch Methotrexat bedingte Entzündung der Lunge muss die Behandlung mit MTX 15 mg HEXAL Injekt abgebro-chen und umgehend der Arzt aufgesucht werden. Eine Abgrenzung gegenüber Infektionen (einschließlich Lungenentzündung) ist erforderlich.

*Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie*
**Selten:** Atemstillstand

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Sehr häufig:* Stomatitis (Entzündungen und Geschwür im Mund- und Rachenraum), Übelkeit, Erbrechen (vor allem in den ersten 24-48 Stunden nach Gabe von Methotrexat), Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Gabe von Methotrexat

*Häufig:* Diarrhö (Durchfall)

**Gelegentlich:** gastrointestinale Ulzerationen (Geschwür des Magen-Darm-Traktes) und Blutungen, Pankreatitis

**Selten:** Entertis (Darmentzündung), Gingivitis (Zahnfleischentzündung), Melaena (blutiger Stuhl)
*Sehr selten:* Hämatemesis (Bluterbrechen)

Sollten stärkere Schmerzen im Ober