zur Verfügung gestellt von Gebrauchs.info

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**Wichtiger Warnhinweis** zur Dosierung von Methotrexat:

Methotrexat zur Therapie von <u>**rheumatologischen Erkrankungen oder Erkrankungen der Haut darf nur 1 x wöchentlich**</u> 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.

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

# MTX 7,5 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 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.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**


**1.** Was ist MTX 7,5 mg HEXAL Injekt und wofür wird es angewendet?
**2.** Was sollten Sie vor der Anwendung von MTX 7,5 mg HEXAL Injekt beachten?
**3.** Wie ist MTX 7,5 mg HEXAL Injekt anzuwenden?
**4.** Welche Nebenwirkungen sind möglich?
**5.** Wie ist MTX 7,5 mg HEXAL Injekt aufzubewahren?
**6.** Inhalt der Packung und weitere Informationen


## 1 Was ist MTX 7,5 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

**Anwendungsgebiete in der Rheumatologie und Dermatologie**
- <u>Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis/chronischen Polyarthritis</u>
  (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 vertragen wird
  b) wenn es sich um einen von Anfang an besonders aggressiven („malignen") Verlauf handelt
- <u>Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis</u> (JIA) (chronische Entzündung mehrerer Gelenke (≥ 5) bei Kindern ab dem 3. Lebensjahr und Jugendlichen) bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs
- <u>Schwerste Formen der Schuppenflechte</u> (Psoriasis vulgaris) und der <u>Schuppenflechte mit Gelenkbeteiligung</u> (Psoriasis arthropathica), die mit einer üblichen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind

**Anwendungsgebiete in der Tumortherapie**
**Methotrexat in niedriger Dosierung (Einzeldosis < 100 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100 - 1.000 mg/m² KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:**
<u>Maligne Trophoblasttumoren</u>
(aus der ernährenden Hülle des Embryos hervorgehender Tumor)
- Monochemotherapie (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")

<u>Mammakarzinome</u>
- 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

<u>Karzinome im Kopf-Hals-Bereich</u>
- zur palliativen (krankheitsmildernden) Monotherapie im metastasierten (fortgeschrittenen) Stadium oder bei Rezidiven (Wiederauftreten der Erkrankung)

<u>Non-Hodgkin-Lymphome</u>
- *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

<u>Akute lymphatische Leukämien (ALL)</u>
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.

<u>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.</u>

**Methotrexat in hoher Dosierung (Einzeldosis > 1.000 mg/m² KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:**
<u>Osteosarkome</u>
- in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten (unterstützenden) und neoadjuvanten (unterstützend vor einer Operation) Therapie

<u>Non-Hodgkin-Lymphome</u>
- *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*

<u>Akute lymphatische Leukämien (ALL)</u>
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 7,5 mg HEXAL Injekt beachten?

**MTX 7,5 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 aktive Infektionen haben
- wenn bei Ihnen Stomatitiden (Entzündungen der Mundschleimhaut), Ulzera (Geschwüre) des Magen-Darm-Traktes vorliegen
- wenn bei Ihnen ausgeprägte Leberfunktionseinschränkungen 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 Chemotherapie) 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 7,5 mg HEXAL Injekt anwenden, insbesondere
- bei **Haut- und Schleimhautkontakten**. Im Falle einer Berührung mit Methotrexat sollen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült 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 (intermittierenden Transaminasenanstieg) entwickelte.
- bei Patienten mit **eingeschränkter Lungenfunktion. Pulmonale** (Lungen-) **Komplikationen, 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. interstitielles 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 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 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.
- <u>bei gleichzeitiger Gabe von **Cytarabin**</u>
  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.
- <u>bei Hepatitis B- oder C-Infektion</u>
  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.
- <u>bei intrathekaler Anwendung</u>
  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.

Bei **Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen** („third space"), wie Aszites oder Pleuraergüssen, ist die Plasmaeliminations-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. Impfungen 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 Testergebnisse (immunologische Verfahren zur Erfassung der Immunreaktion) verfälschen. Während einer Methotrexat-Therapie durchgeführte Impfungen können wirkungslos sein.

Zustände, die zur **Dehydratation** (Verminderung des Körperwassers) führen wie Erbrechen, Diarrhö (Durchfall), Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut), können die Toxizität von Methotrexat auf Grund erhöhter Wirkstoffspiegel steigern. 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 Behandlung mit MTX 7,5 mg HEXAL Injekt besonders engmaschig ärztlich überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.

<u>Zusätzlich für Kinder in der Tumortherapie</u>
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/m² 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.

<u>Zusätzlich für Patienten höheren Alters in der Tumortherapie</u>
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 7,5 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)

<u>Besondere Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen</u>
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 7,5 mg HEXAL Injekt eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden.

Patienten im geschlechtsreifen Alter (Frauen und Männer) müssen unter der Behandlung mit MTX 7,5 mg HEXAL Injekt auf eine zuverlässige Empfängnisverhütung achten.

Auch wenn der männliche Partner behandelt wird, soll eine Empfängnis während der Therapie mit MTX 7,5 mg HEXAL Injekt und in den folgenden 6 Monaten nach Beendigung der Behandlung mit MTX 7,5 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 $B_{12}$-Mangels sollte daher vor Beginn der Behandlung mit MTX 7,5 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 7,5 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).

<u>Empfohlene Kontrolluntersuchungen</u>
Auch wenn MTX 7,5 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.

<u>Vor Beginn der Behandlung</u>
- komplettes 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.

<u>Während der Therapie</u>
1. Ärztliche Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
2. 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.
3. 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 sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden.
4. Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatinin-Werte im Serum.
   Bei Erhöhung des Serum-Kreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen. Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. im höheren Alter) sollte die Überwachung häufiger (engmaschig) erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nicht-steroidale Antiphlogistika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.
5. Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung.
6. Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe (Leberbiopsie).
   Bei der längerfristigen Behandlung schwerster Formen der Psoriasis mit MTX 7,5 mg HEXAL Injekt sollten aufgrund der möglichen leberschädigenden Wirkung feingewebliche Untersuchungen entnommenen Lebergewebes (Leberbiopsien) durchgeführt werden. Es hat sich als sinnvoll erwiesen, zwischen Patienten mit normalem und erhöhtem Risiko für Leberschäden zu unterscheiden:
   a) <u>Patienten ohne Risikofaktoren</u>
      Eine Leberbiopsie vor dem Erreichen einer Gesamtdosis von 1,0-1,5 g ist nach gegenwärtigem medizinischen Wissensstand nicht erforderlich.
   b) <u>Patienten mit Risikofaktoren</u>
      *Dazu gehören in erster Linie:*
      - Alkoholkrankheit, auch in der Vorgeschichte
      - dauernde Erhöhung bestimmter Leberwerte im Blut
      - Lebererkrankung in der Vorgeschichte einschließlich chronische 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 MTX 7,5 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 aufgeschoben werden. Sie sollte dann erfolgen, wenn eine längerfristige Therapie angenommen 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 7,5 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 Vergiftungserscheinungen 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 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 Darmperforation (Darmdurchbruch) bedingte Todesfälle auftreten können.

Bei Patienten mit schnellwachsenden Tumoren kann Methotrexat wie andere zytostatische Arzneimittel ein **Tumorlysesyndrom** (durch Tumorzerfall 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 Gabe von **nicht-steroidalen 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.

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 unter „Nebenwirkungen bei intrathekaler Anwendung").

Unter hochdosierter Methotrexat-Therapie wurde auch ein vorübergehendes **akutes neurologisches Syndrom** beobachtet, welches sich u. a. in Verhaltensanomalien, fokalen sensomotorischen 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/m² 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).

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.

Methotrexat sollte bei **floriden Infekten** (stark entwickelten Infektionen) mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit offensichtlichen bzw. labordiagnostisch gesicherten **Immunmangelsyndromen** 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], AP), Bilirubin, Serumalbumin, Nierenretentionstest (ggf. mit Kreatinin-Clearance), Hepatitis-Serologie (A,B,C), ggf. Tuberkulose-Ausschluss sowie Thorax-Röntgen. Lungenfunktionstests 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 (Giftigkeit) und mögliche Mortalität (Sterblichkeit) als Folge einer Methotrexat-Behandlung erheblich verringert werden.

Patienten, die unter pleuralen Ergüssen (Flüssigkeitsansammlung unter dem Rippenfell), Aszites (Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum), Verschluss im Gastrointestinaltrakt (Darmverschluss), vorangegangener Cisplatin-Therapie, Wasserverlust (Dehydrierung), erhöhtem Harn-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/m² 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 daher mindestens nach 24, 48 und 72 Stunden erfolgen und ggf. noch weitergeführt werden, um festzulegen, 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 Blutkörper) täglich bis einmal wöchentlich erfolgen. Die Leukozyten- und Thrombozytenzahl sollte vor Beginn einer Kombinationstherapie unter Einschluss von Methotrexat in hoher Dosierung über den im jeweiligen Protokoll angegebenen Mindestwerten liegen (Leukozyten 1.000 bis 1.500/µl, Thrombozyten 50.000 bis 100.000/µl).

**Leukopenie und Thrombopenie** (Mangel an weißen Blutkörpern und Mangel an Blutplättchen) treten im Allgemeinen 4-14 Tage nach Gabe von Methotrexat auf. Selten kommt es 12-21 Tage nach Anwendung von Methotrexat zu einer zweiten leukopenischen Phase. Bei der Behandlung von Krebserkrankungen sollte die Methotrexat-Therapie nur fortgesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko einer schweren Myelosuppression (Hemmung der Neubildung von Knochenmarkzellen) überwiegt.

Erste Anzeichen für diese lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, Geschwüre der Mundschleimhaut, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Vor allem während der Langzeittherapie bei älteren Patienten wurde über **megaloblastäre Anämien** (besondere Form der Blutarmut) berichtet.

**Leber- und Nierenfunktionsprüfungen** sowie **Urinuntersuchungen** sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Vorübergehende **Anstiege der Transaminasen** auf das 2–3-Fache werden bei 13-20 % der Patienten unter einer Methotrexat-Therapie beobachtet. Dies ist in der Regel kein Grund für eine Änderung des Therapieschemas. Jedoch können anhaltende Anomalien der leberbezogenen Enzyme und/oder ein Abfall des Serumalbumins ein Anzeichen für eine schwere Lebertoxizität sein. Bei anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme ist eine Dosisreduktion bzw. eine Unterbrechung der Therapie zu erwägen. Bei Patienten mit länger bestehenden Leberfunktionsstörungen sollte Methotrexat in jedem Fall abgesetzt werden.

Die Enzymbestimmung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer morphologisch fassbaren Leberschädigung, d. h. auch bei normalen Transaminasen kann eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose oder seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhungen der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen 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 (verringerter Harnausscheidung) und einen Anstieg des Kreatininwertes zur Folge haben. Dies ist wahrscheinlich durch Präzipitation von Methotrexat und seiner Metabolite in den renalen Tubuli bedingt.

Liegen Hinweise auf eine **Einschränkung der Nierenfunktion** vor (z. B. ausgeprägte Nebenwirkungen einer vorausgegangenen Methotrexat-Therapie oder Harnabflussstörung), ist die Kreatinin-Clearance zu bestimmen. Eine Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung sollte nur bei einem Kreatininwert im Normbereich durchgeführt werden. Da Methotrexat vorwiegend renal eliminiert wird, ist bei eingeschränkter Kreatinin-Clearance mit einer verzögerten Elimination zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Bei Erhöhung des Kreatinin-Wertes sollte die Dosis reduziert werden, bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen. Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. in höherem Alter) sollte die Überwachung häufiger erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, die Nierenschädigungen verursachen (z. B. nicht-steroidale Antirheumatika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.

**Urinausscheidung und pH-Wert des Urins** sind während der Methotrexat-Infusion zu überwachen. Zur Verringerung der renalen Toxizität und zur Vorbeugung eines Nierenversagens ist im Rahmen der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung eine **ausreichende intravenöse Flüssigkeitszufuhr** und die **Alkalisierung des Urins** (Urin-pH ≥ 7) unbedingt erforderlich.

Eine **Inspektion der Mundhöhle und des Rachens** auf Schleimhautveränderungen sollte täglich erfolgen.

**Häufigere Kontrolluntersuchungen** können erforderlich sein zu Beginn der Behandlung, bei Dosisänderung oder während einer Phase, in der ein erhöhtes Risiko für erhöhte Methotrexat-Spiegel besteht (z. B. Dehydratation, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzliche oder erhöhte Gabe gleichzeitig verabreichter Medikamente wie z. B. nicht-steroidale Antirheumatika).

### Anwendung von MTX 7,5 mg HEXAL Injekt zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die **Hepatotoxizität** (leberschädigende Wirkung) kann bei regelmäßigem Alkoholkonsum oder der Einnahme leberschädigender Medikamente, z. B. Azathioprin, Leflunomid, Retinoide (z. B. Etretinat), Sulfasalazin, erhöht sein. Patienten, die zusätzliche, leberschädigende Arzneimittel einnehmen müssen, sollten engmaschig überwacht werden.

Durch **Verdrängung von Methotrexat aus der Plasmaeiweißbindung** können folgende Arzneimittel eine gesteigerte Toxizität von Methotrexat bewirken: Amidopyrinderivate, para-Aminobenzoesäure, Barbiturate, Doxorubicin, orale Kontrazeptiva, Phenylbutazon, Phenytoin, Probenecid, Salizylate, Sulfonamide, Tetrazykline und Tranquilizer. Diese Arzneimittel steigern die biologische Verfügbarkeit von Methotrexat und können dessen Toxizität erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

Eine **Verminderung der tubulären Sekretion** (Ausscheidung über die Niere) und infolge dessen eine Steigerung der Toxizität von Methotrexat insbesondere im niedrigen Dosierungsbereich können folgende Arzneimittel bewirken: para-Aminohippursäure, nicht-steroidale Antiphlogistika, Probenecid, Salizylate, Sulfonamide und andere schwache organische Säuren. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

**Penicilline und Sulfonamide** können die Ausscheidung von Methotrexat über die Niere im Einzelfall verringern, sodass sowohl nach hochdosierter als auch nach niedrigdosierter Methotrexat-Gabe erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger Schädigung der Blutzellen und des Magen-Darm-Traktes (hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität) auftreten können.

Bei einer **Vorbehandlung mit Arzneimitteln, die mögliche Nebenwirkungen auf das Knochenmark aufweisen** (z. B. Amidopyrinderivate, Chloramphenicol, Phenytoin, Pyrimethamin, Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Zytostatika), ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Blutbildung (Hämatopoese) durch die Behandlung mit Methotrexat zu beachten.

Arzneimittel, die einen **Folatmangel** verursachen und/oder die Ausscheidung von Methotrexat über die Niere (tubuläre Sekretion) beeinträchtigen wie z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol haben bei gleichzeitiger Methotrexat-Behandlung in seltenen Fällen zu einer erhöhten Toxizität (Knochenmarksuppression) von Methotrexat geführt. Besondere Vorsicht ist daher auch bei bereits bestehendem Folsäuremangel geboten, da Folat-Mangelzustände die Methotrexat-Toxizität erhöhen können. Andererseits kann die gleichzeitige Verabreichung von <u>Vitaminpräparaten, die Folsäure oder ihre Derivate enthalten</u>, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen (z. B. „Over-Rescue"). <u>Hochdosiertes Calciumfolinat</u> kann die Wirksamkeit von intrathekal verabreichtem Methotrexat reduzieren.

Methotrexat führt zu erhöhten Konzentrationen von **Mercaptopurinen** (schwefelhaltige Zellgifte) im Plasma. Die Kombination von beiden kann deshalb eine Dosisanpassung erfordern.

Bei Patienten, die während einer Methotrexat-Behandlung gleichzeitig wegen eines kutanen Herpes zoster (Gürtelrose) mit **Kortikosteroiden** behandelt wurden, führte dies in Einzelfällen zu disseminiertem (ausgedehntem) Herpes zoster (Gürtelrose).

Methotrexat kann die Ausscheidung von **Theophyllin** (Asthmamittel) über die Nieren reduzieren. Daher sollten bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat die Theophyllin-Konzentrationen im Blut beobachtet werden.

**Orale Antibiotika** (zum Einnehmen) wie Tetrazykline und nicht vom Darm aufnehmbare Breitbandantibiotika können die Aufnahme von Methotrexat über die Darmwand herabsetzen oder den Kreislauf über den Darm und die Leber (enterohepatischen Kreislauf) beeinflussen, indem sie die Darmflora hemmen und die Verstoffwechselung von Methotrexat durch die Darmbakterien hemmen.

**Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAs)** sollten nicht vor oder während einer **Methotrexat-Hochdosistherapie** verabreicht werden. Die gleichzeitige Gabe von einigen NSAs und <u>Methotrexat-Hochdosistherapie</u> führte zu erhöhten und verlängerten Methotrexat-Serumspiegeln, wodurch es zu Todesfällen aufgrund schwerer hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität kam.

Im Tierversuch führten nicht-steroidale Antiphlogistika einschließlich Salicylsäure zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel. Daher sollten **NSAs und <u>niedrigdosiertes Methotrexat</u>** nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

Während einer Therapie mit Methotrexat sollen keine Impfungen mit **Lebendimpfstoffen** durchgeführt werden.

Die kombinierte Anwendung von Methotrexat mit Leflunomid kann das Risiko einer Panzytopenie (starke Verminderung aller Blutzellen) erhöhen.

Wenn Methotrexat zeitgleich mit **Cytarabin** angewendet wird, kann dies das Risiko schwerer neurologischer Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Lähmung, Koma und Schlaganfall-ähnlichen Episoden erhöhen.

<u>Zusätzliche Wechselwirkungen für die Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie</u>
Bei gleichzeitiger Gabe von MTX 7,5 mg HEXAL Injekt und Basistherapeutika (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Cyclosporin) ist mit einer Verstärkung der toxischen (giftigen) Wirkungen von Methotrexat im Allgemeinen nicht zu rechnen.

Obwohl die Kombination von Methotrexat und Sulfasalazin wegen der Hemmung der Folsäure-Synthese durch Sulfasalazin eine Wirkungsverstärkung von Methotrexat und damit vermehrt Nebenwirkungen verursachen kann, wurden solche in mehreren Untersuchungen an Patienten nur in seltenen Einzelfällen beobachtet.

<u>Zusätzliche Wechselwirkungen für die Anwendung in der Tumortherapie</u>
**Anästhetika** (Narkosemittel) auf Stickoxidbasis potenzieren die Wirkung von Methotrexat auf den Folsäuremetabolismus und führen zu schwerer nicht voraussehbarer Myelosuppression (Hemmung der Neubildung von Knochenmarkzellen) und Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut). Dies kann durch Gabe von Calciumfolinat vermindert werden.

**L-Asparaginase** hemmt bei gleichzeitiger Verabreichung mit Methotrexat die Wirkungen von Methotrexat.

**Colestyramin** kann die nichtrenale Elimination von Methotrexat durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs erhöhen.

Bei gleichzeitiger Gabe von **Erythrozytenkonzentraten** und Methotrexat ist eine besondere Überwachung des Patienten erforderlich. Bei Patienten, die nach Methotrexatinfusionen über 24 Stunden nachfolgend Bluttransfusionen erhielten, wurde eine verstärkte Toxizität aufgrund verlängert anhaltender hoher Serumkonzentrationen von Methotrexat beobachtet.

Eine Verminderung des **Phenytoin**-Plasmaspiegels wurde bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) während einer Induktionstherapie beobachtet, die neben Prednison, Vincristin und 6-Mercaptopurin auch Methotrexat in hoher Dosierung mit Calciumfolinat-Rescue beinhaltete.

**Pyrimethamin** oder **Cotrimoxazol** angewendet in Kombination mit Methotrexat kann eine starke Verminderung aller Blutzellen (Panzytopenie) verursachen, wahrscheinlich durch zusätzliche Hemmung der Dihydrofolsäurereduktase durch diese Substanzen und Methotrexat (Wechselwirkungen zwischen Sulfonamiden und Methotrexat s. o.).

Die Gabe von **Procarbazin** während einer hochdosierten Methotrexat-Therapie erhöht das Risiko einer Einschränkung der Nierenfunktion.

Die gleichzeitige Gabe von **Protonenpumpenhemmern** (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) kann zu einer Verzögerung oder Hemmung der Ausscheidung von Methotrexat über die Niere und damit zu einer indirekten Dosiserhöhung führen.

Bei **Strahlentherapie** während der Anwendung von Methotrexat kann das Risiko für das Auftreten einer Weichteil- oder Knochennekrose (Absterben von Weichteil- oder Knochengewebe) erhöht sein.

Eine **Verstärkung der Nephrotoxizität** (Giftigkeit für die Niere) von Methotrexat kann bei Kombination von Hochdosis-Methotrexat mit einem möglicherweise nierenschädigenden (nephrotoxischen) Arzneimittel (Chemotherapeutikum wie z. B. Cisplatin) auftreten.

### Anwendung von MTX 7,5 mg HEXAL Injekt zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Anwendung von MTX 7,5 mg HEXAL Injekt sollten Sie möglichst keinen Alkohol trinken. Vermeiden Sie übermäßigen Konsum von Kaffee, koffeinhaltigen Kaltgetränken oder schwarzem Tee.

### Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

**Schwangerschaft**
Wenden Sie MTX 7,5 mg HEXAL Injekt während einer Schwangerschaft oder wenn Sie schwanger werden wollen nicht an. Methotrexat kann zu Geburtsfehlern führen, ungeborenen Kindern Schaden zufügen oder Fehlgeburten verursachen. Darum ist es sehr wichtig, schwangeren Patientinnen oder solchen mit Kinderwunsch kein MTX 7,5 mg HEXAL Injekt zu verabreichen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss jede Möglichkeit einer Schwangerschaft vor Behandlungsbeginn mit angemessenen Maßnahmen ausgeschlossen werden, z. B. mittels eines Schwangerschaftstests. Sie müssen während der Behandlung mit Methotrexat und für mindestens sechs Monate nachdem die Behandlung beendet wurde eine Schwangerschaft vermeiden. Sie müssen deshalb in diesem gesamten Zeitraum eine verlässliche Empfängnisverhütung sicherstellen (siehe auch Abschnitt „MTX 7,5 mg HEXAL Injekt darf nicht angewendet werden").

Falls Sie während der Behandlung schwanger werden, sollte Ihnen bezüglich des Risikos von schädigenden Wirkungen der Behandlung auf das ungeborene Kind, eine Beratung angeboten werden.

Falls Sie schwanger werden wollen, sollten Sie Ihren Arzt konsultieren, der Sie eventuell vor dem geplanten Beginn der Behandlung zu einem Spezialisten überweisen wird, da Methotrexat genotoxisch wirken kann, d. h., dass das Arzneimittel Ihrem ungeborenem Kind möglicherweise schaden kann.

**Stillzeit**
Stillen Sie während der Behandlung nicht, weil Methotrexat in die Muttermilch übergeht. Wenn Ihr behandelnder Arzt eine Behandlung mit Methotrexat während der Stillzeit als absolut notwendig erachtet, müssen Sie abstillen (siehe auch unter „MTX 7,5 mg HEXAL Injekt darf nicht angewendet werden").

**Zeugungs-/Gebärfähigkeit**
Methotrexat kann genotoxisch wirken. Das bedeutet, dass das Arzneimittel genetische Veränderungen bewirken kann. Methotrexat kann die Spermienproduktion beeinträchtigen, mit der Möglichkeit, Geburtsfehler zu verursachen. Sie müssen daher während der Behandlung mit Methotrexat und für mindestens sechs Monate nachdem die Behandlung beendet wurde, die Zeugung von Kindern vermeiden. Da die Behandlung mit Methotrexat zu Unfruchtbarkeit führen kann, könnte es für männliche Patienten ratsam sein, vor Beginn der Behandlung die Möglichkeit der Samenaufbewahrung zu prüfen.

### Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Da bei der Anwendung von Methotrexat zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeugs und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

### MTX 7,5 mg HEXAL Injekt enthält Natrium
Im Arzneimittel sind per 1 ml Dosis 0,17 mmol (oder 4 mg) Natrium enthalten. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies beachten.

## 3 Wie ist MTX 7,5 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.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

**Bei der Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie**
<u>Dosierung bei Rheumatoider Arthritis</u>
Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat <u>einmal wöchentlich</u>. 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 MTX 7,5 mg HEXAL Injekt bei guter Verträglichkeit schrittweise um 2,5 mg erhöht werden. Jedoch sollte eine Wochendosis von 20 mg MTX 7,5 mg HEXAL Injekt im Allgemeinen nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Behandlungserfolges sollte soweit möglich die Dosis schrittweise bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis vermindert werden.

<u>Dosierung bei Kindern (ab dem 3. Lebensjahr) und Jugendlichen mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis</u>
Die empfohlene Dosierung beträgt 10-15 mg/m² Körperoberfläche/Woche. Eine höhere Dosis von 20-30 mg/m² Körperoberfläche/Woche ist in Ausnahmefällen bei therapierefraktären Fällen möglich, wobei eine höhere Frequenz von Kontrolluntersuchungen angezeigt ist.

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

<u>Dosierung bei schwersten Formen der Psoriasis</u>
Empfohlene Anfangsdosis (bezogen auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht):
Es wird eine einmalige Testdosis von 2,5 bis 5 mg 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 zur niedrigsten beim einzelnen Patienten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

<u>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</u>
Bei diesen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 60 ml/min und 80 ml/min gelten entsprechende Dosisreduktionen.

**Bei der Anwendung in der Tumortherapie**
Es hat sich bewährt, die Behandlung mit Methotrexat wie folgt einzuteilen:

*Niedrigdosierte Methotrexat-Therapie:* Einzeldosis unter 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF)

*Mittelhochdosierte Methotrexat-Therapie:* Einzeldosis zwischen 100 mg/m² bis 1.000 mg/m² KOF

*Hochdosierte Methotrexat-Therapie:* Einzeldosis über 1.000 mg/m² KOF

**Calciumfolinat**
Bei Methotrexat-Dosierungen ab 100 mg/m² KOF als Einzeldosis muss im Anschluss an die Methotrexat-Behandlung die Gabe von Calciumfolinat (Rescue) folgen.

**Fortsetzung auf der Rückseite >>**

Aktualisierungsstand Gebrauchs.info September 2015

zur Verfügung gestellt von Gebrauchs.info

<u>Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</u>
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 |

<u>Dosierung bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen</u>
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.

<u>Dosierung bei Patienten in höherem Lebensalter</u>
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 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.

<u>Dosierung bei Kindern</u>
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 (Einzeldosis < 100 mg/m² KOF) und mittelhoch dosierte (Einzeldosis 100 mg/m² KOF - 1.000 mg/m² KOF) Methotrexat-Therapie**

<u>Maligne Trophoblasttumoren</u>
*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 Einzeldosen 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.).

<u>Mammakarzinome</u>
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.

<u>Karzinome im Kopf-Hals-Bereich</u>
40-60 mg/m² KOF Methotrexat als i.v. Bolusinjektion einmal wöchentlich als Monotherapie.

<u>Non-Hodgkin-Lymphome</u>
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.

- <u>im Kindesalter:</u> siehe hochdosierte Methotrexattherapie
- <u>im Erwachsenenalter: von intermediärem und hohem Malignitätsgrad:</u>
  Methotrexat wird im Rahmen des ProMACE-CytaBOM-Protokolls (Kombinationstherapie mit Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat/Calciumfolinat) in Einzeldosen von 120 mg/m² KOF angewendet.

<u>Akute lymphatische Leukämien</u>
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/m² KOF Methotrexat.

<u>Hochdosierte Methotrexat-Therapie (Einzeldosis > 1.000 mg/m² KOF)</u>
In den verschiedenen Anwendungsgebieten der hochdosierten Methotrexat-Therapie haben sich jeweils mehrere unterschiedliche Polychemotherapien (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 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 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 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

<u>Osteosarkome</u>
Methotrexat wird bei Osteosarkomen im Rahmen unterschiedlicher Kombinationstherapien in Einzeldosen 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.

<u>Non-Hodgkin-Lymphome</u>
- <u>im Kindesalter</u>
  Der Dosierungsbereich umfasst Einzeldosen von 300 mg/m² KOF bis 5 g/m² 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.
- <u>primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome</u>
  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 Einzeldosis über mehrere Zyklen als Monotherapie 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 Therapie primär im Zentralnervensystem lokalisierter Non-Hodgkin-Lymphome bei Patienten mit Immunsuppression, z. B. infolge einer HIV-Infektion, wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

<u>Akute lymphatische Leukämien</u>
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.

- <u>ALL im Kindesalter</u>
  Übliche Einzeldosen liegen im Bereich von 1 g/m² KOF bis 5 g/m² 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.
- <u>ALL im Erwachsenenalter</u>
  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/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 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**
<u>Rheumatologie und Dermatologie</u>
Die Injektion von MTX 7,5 mg HEXAL Injekt erfolgt <u>einmal wöchentlich</u>. Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Injektion ausdrücklich festzulegen.

MTX 7,5 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 7,5 mg HEXAL Injekt bei rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer 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 7,5 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.

<u>Tumortherapie</u>
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 Therapiesituation.

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-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 MTX 7,5 mg HEXAL Injekt angewendet haben als Sie sollten
Wenden Sie MTX 7,5 mg HEXAL Injekt nach den Anweisungen des Arztes bzw. nach der in der Packungsbeilage angegebenen Dosierungsanleitung 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 Fachpersonal bestimmt“).

### Wenn Sie die Anwendung von MTX 7,5 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 Dosis fort. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

### Wenn Sie die Anwendung von MTX 7,5 mg HEXAL Injekt abbrechen
Sie sollten die Behandlung mit MTX 7,5 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 Apotheker.

## 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-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 ggf. die Dosierung reduziert oder die Therapie unterbrochen und geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt „Gegenmaßnahmen“). Bei Wiederaufnahme einer Methotrexattherapie sollte diese mit Vorsicht weitergeführt werden unter eingehender Begutachtung 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 heilbar. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Thrombopenie, Leukopenie, Stomatitis, Bauchschmerzen, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen (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**
Über Infektionen, hervorgerufen durch Pilze (Histoplasma-Mykosen, Cryptococcus-Mykosen), durch Bakterien (Nokardiosen), durch Viren (Cytomegalievirus, einschließlich Cytomegalievirus-Lungenentzündungen, Herpes simplex-Hepatitis und verbreiteter Herpes simplex), tödlich verlaufende Sepsis (Blutvergiftung) wurde berichtet.

<u>Ferner bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie</u>
Begünstigung von Infekten, opportunistische Infektionen (Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion), die tödlich verlaufen können, einschließlich Lungenentzündungen.

<u>Zusätzlich bei Anwendung in der Tumortherapie</u>
*Häufig:* Gürtelrose (Zoster)
*Gelegentlich:* opportunistische Infektionen (Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion), die tödlich verlaufen können, einschließlich Lungenentzündungen
*Selten:* Sepsis (Blutvergiftung)

**Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen**
<u>Bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie</u>
Auftreten von Lymphknotenvergrößerungen (Lymphomen), die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet 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.

<u>Bei Anwendung in der Tumortherapie</u>
*Gelegentlich:* maligne Lymphome (siehe 2.2 „Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Methotrexat“)
*Sehr selten:* Tumorlysesyndrom (durch Tumorzerfall auftretende Stoffwechselveränderungen)

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**
<u>Bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie</u>
*Häufig:* MTX 7,5 mg HEXAL Injekt kann Störungen der Blutzellbildung mit einer krankhaften Verminderung der weißen und/oder roten Blutkörperchen 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)
*Sehr selten:* schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, Blutarmut infolge unzureichender Bildung roter Blutkörperchen (aplastische Anämie). Erste Anzeichen für diese lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesen Fällen soll MTX 7,5 mg HEXAL Injekt nicht mehr eingenommen und umgehend der Arzt aufgesucht werden.

<u>Bei Anwendung in der Tumortherapie</u>
*Sehr häufig:* Leukopenie, Thrombozytopenie (krankhafte Verminderung der weißen Blutkörper und/oder der Blutplättchen)
*Häufig:* 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)
*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), lymphoproliferative Erkrankungen (unkontrollierte Vermehrung von Lymphzellen)

**Erkrankungen des Immunsystems**
<u>Bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie</u>
*Gelegentlich:* allergische Reaktionen bis hin zu schweren allergischen Reaktionen mit Haut- und Schleimhautschwellungen, Luftnot, Herzjagen und Blutdruckabfall bis hin zum Kreislaufversagen sind möglich (anaphylaktischer Schock).
*Ferner:* allergische Vaskulitis, Fieber, Immunsuppression (Infektbegünstigung), Blutvergiftung (Sepsis), Verminderung der Antikörper im Blut (Hypogammaglobulinämie)

<u>Bei Anwendung in der Tumortherapie</u>
*Gelegentlich:* allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock (schwere allergische Reaktionen mit Haut- und Schleimhautschwellung, Luftnot, Herzjagen und Blutdruckabfall bis hin zum Kreislaufversagen/allergischem Schock), allergische Vaskulitis (allergische Entzündung der Blutgefäße), Fieber, Immunsuppression (Begünstigung von Entzündungen 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

<u>Zusätzlich bei Anwendung in der Tumortherapie</u>
*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 Armen und Beinen, Muskelschwäche, akute aseptische Meningitis (Hirnhautentzündung) mit Meningismus (Zeichen einer Hirnhautentzündung [wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit und Bewusstseinstrübung])

<u>Zusätzlich bei Anwendung in der Tumortherapie</u>
*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)

<u>Zusätzlich bei Anwendung in der Tumortherapie</u>
*Selten:* Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Schleiersehen)
*Sehr selten:* vorübergehende Erblindung, Sehverlust, periorbitale Ödeme (Schwellung um die Augenhöhle), Blepharitis (Lidrandentzündung), Epiphora (tränende Augen) und Photophobie (erhöhte Lichtempfindlichkeit)

**Herzerkrankungen**
*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:* Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Pneumonitis, Alveolitis (Entzündung der kleinen Luftröhrenäste oder der Lungenbläschen), die zum Tod führen können (siehe „Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von MTX 7,5 mg HEXAL Injekt“)
*Gelegentlich:* Lungenfibrose (bindegewebige Umwandlungen der Lunge), Flüssigkeitsansammlungen zwischen den Lungenblättern (Pleuraerguss)
*Selten:* Pharyngitis (Entzündungen im Rachenbereich)
*Sehr selten:* chronische interstitielle obstruktive Lungenerkrankungen, Asthma bronchiale-ähnliche Reaktionen (erschwerte Ausatmung) mit Husten, Dyspnoe (Luftnot) und krankhaftem Befund im Lungenfunktionstest, Lungenentzündung durch Pneumocystis-carinii

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

Bereits beim Verdacht auf eine durch Methotrexat bedingte Entzündung der Lunge muss die Behandlung mit MTX 7,5 mg HEXAL Injekt abgebrochen und umgehend der Arzt aufgesucht werden. Eine Abgrenzung gegenüber Infektionen (einschließlich Lungenentzündung) ist erforderlich.

<u>Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie</u>
*Selten:* Atemstillstand

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**
*Sehr häufig:* Stomatitis (Entzündungen und Geschwüre 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 (Geschwüre des Magen-Darm-Traktes) und Blutungen, Pankreatitis
*Selten:* Enteritis (Darmentzündung), Gingivitis (Zahnfleischentzündung), Melaena (blutiger Stuhl)
*Sehr selten:* Hämatemesis (Bluterbrechen)

Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, Bluterbrechen, Blut im Stuhl und/oder eine Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, müssen Sie MTX 7,5 mg HEXAL Injekt absetzen und sofort den Arzt informieren.

<u>Zusätzlich bei Anwendung in der Tumortherapie</u>
*Gelegentlich:* Pankreatitis (Bauchspeicheldrüsenentzündung)

**Leber- und Gallenerkrankungen**
*Sehr häufig:* Anstieg der Leberwerte (ALAT [GPT], ASAT [GOT] der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins
*Gelegentlich:* Leberverfettung, chronische Leberfibrose und –zirrhose (bindegewebige bzw. narbig-bindegewebige Umwandlung von Lebergewebe), Abfall des Serumalbumins
*Selten:* Lebertoxizität, akute Hepatitis (Leberentzündung)
*Sehr selten:* akute Lebernekrose, akuter Leberzerfall, Leberversagen, Reaktivierung einer chronischen Leberentzündung
*Nicht bekannt:* Reaktivierung einer Hepatitis B-Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis C-Infektion

<u>Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie</u>
Ferner wurden Herpes-simplex-Hepatitis sowie Leberversagen beobachtet.
Das Risiko für das Auftreten von Leberschäden ist vor allem bei einer Langzeitanwendung (über 2 Jahre) mit einer Gesamtdosis über 1,5 g Methotrexat erhöht. Besonders gefährdet sind Patienten mit vorgeschädigter Leber, Diabetes mellitus, massivem Übergewicht, erhöhtem Alkoholkonsum und bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die ebenfalls leberschädigend wirken können (siehe „Zusätzliche besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von MTX 7,5 mg HEXAL Injekt bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie“, Punkt 6: Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe [Leberbiopsie]).

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**
*Häufig:* Exantheme (Hautausschlag), Pruritus (Juckreiz), Erytheme (Hautrötung)
*Gelegentlich:* Alopezie (Haarausfall), Urtikaria (Quaddelbildung), Photosensibilität (vermehrte Lichtempfindlichkeit bei Sonneneinstrahlung), verstärkte Pigmentierung der Haut, schwere, lebensbedrohliche allergische Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), herpesähnliche Hautausstülpungen, Wundheilungsstörungen
*Selten:* Akne, Erythema multiforme, Nodulosis (Knötchen), Ekchymosen (kleinflächige Hautblutungen), verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse (Nagelablösung), Zunahme von Rheumaknoten, Hautulzerationen
*Sehr selten:* Furunkulosis (Auftreten von Furunkeln an verschiedenen Körperteilen), Teleangiektasie (Erweiterung der kleinen oberflächlichen Hautgefäße), akute Paronychie (Nagelfalzentzündung)

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

<u>Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie</u>
*Gelegentlich:* Zunahme von Rheumaknoten, schmerzhafte Erosionen von psoriatischer Plaque
*Selten:* Petechien (punktförmige Hautblutungen)

<u>Zusätzlich bei Anwendung in der Tumortherapie</u>
*Selten:* Hautulzerationen (Hautgeschwüre), schmerzhafte Erosionen von psoriatischer Plaque

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**
*Gelegentlich:* Arthralgie/Myalgie (Gelenkschmerzen/Muskelschmerzen), Osteoporose (Verminderung der Knochenmasse)
*Selten:* Belastungsfraktur (Knochenbruch durch Belastung)

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**
<u>Bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie</u>
*Gelegentlich:* Entzündungen und Geschwüre im Bereich von Harnblase (evtl. mit Blut im Urin) oder Scheide, Blasenentleerungsstörungen
*Selten:* Azotämie (Vermehrung stickstoffhaltiger Proteinstoffwechselprodukte im Blut)

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

<u>Bei Anwendung in der Tumortherapie</u>
*Sehr häufig:* erniedrigte Kreatinin-Clearance
*Gelegentlich:* schwere Nephropathie (Nierenschädigung), Nierenversagen, Zystitis mit Ulzerationen (Entzündung und Geschwüre im Bereich der Harnblase, zum Teil mit Blut im Urin), Blasenentleerungsstörungen, Oligurie (verminderte Harnausscheidung), Anurie (zu wenig Harnausscheidung), schmerzhafte Blasenentleerung (Dysurie)
*Selten:* Hyperurikämie (erhöhter Harnsäuregehalt des Serums), erhöhte Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Serum
*Sehr selten:* Azotämie (Vermehrung stickstoffhaltiger Proteinstoffwechselprodukte im Blut), Hämaturie (Blut im Urin), Proteinurie (vermehrte Eiweißausscheidung mit dem Urin)

**Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen**
<u>Bei Anwendung in der Tumortherapie</u>
*Gelegentlich:* Missbildungen des Fötus
*Selten:* Abort (Fehlgeburt)
*Sehr selten:* Tod des Fötus

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**
*Gelegentlich:* Entzündungen und Geschwüre im Bereich der Scheide
*Selten:* Menstruationsstörungen
*Sehr selten:* gestörte Oogenese/Spermatogenese (gestörte Bildung von Ei- und Samenzellen), Impotenz, Unfruchtbarkeit, Libidoverlust (Verlust des sexuellen Interesses), vorübergehende Oligospermie (Verminderung der Spermienzahl), Störungen des weiblichen Zyklus, Scheidenausfluss, Gynäkomastie (Vergrößerung der männlichen Brustdrüse)

**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 Spinnwebenhaut), die sich z. B. durch Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Nackensteifheit und Fieber äußert; subakute Myelopathie (Entzündung des Rückenmarks), die z. B. durch Paraparese (unvollständige Gliedmaßenlähmungen)/Paraplegie (Querschnittslähmungen) (unter Beteiligung von einer oder mehreren Spinalnervenwurzeln) charakterisiert ist; chronische Leukenzephalopathie, die sich z. B. durch Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Ataxie (Störungen der Bewegungsabläufe), Demenz, 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 Leukenzephalopathie erhöht. Nach intrathekaler Verabreichung von Methotrexat sollen mögliche Anzeichen für Neurotoxizität (Meningenreizung, vorübergehende oder permanente Lähmung, Enzephalopathie) engmaschig überprüft werden.

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

Es gibt Berichte über Patienten mit periventrikulären ZNS-Lymphomen, die bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat eine zerebrale Herniation (Hirnmassenverschiebung) entwickelten.

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

**Nebenwirkungen bei Verabreichung von Methotrexat unter die Haut**
Die Verabreichung unter die Haut ist lokal gut verträglich. Es wurden bisher nur mild ausgeprägte lokale Hautreaktionen beobachtet, deren Anzahl im Verlauf der Behandlung abnahm.

**Meldung von Nebenwirkungen**
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

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

## 5 Wie ist MTX 7,5 mg HEXAL Injekt aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

**Aufbewahrungshinweise**
Zur Einmalentnahme. Nach Anbruch Reste verwerfen.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung**
MTX 7,5 mg HEXAL Injekt kann unter aseptischen Bedingungen mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glucose-Lösung auf eine Endkonzentration von 0,5 mg Methotrexat/ml verdünnt werden.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnen mit 5%iger Glucose-Lösung oder 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung wurde bei Lagerung bei 2-8 °C (unter Lichtschutz) sowie bei Raumtemperatur (ohne Lichtschutz) für 72 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

**Hinweis zur Entsorgung der Zytostatika**
Entsorgungsvorschriften für Zytostatika beachten!

## 6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was MTX 7,5 mg HEXAL Injekt enthält
Der Wirkstoff ist: Methotrexat-Dinatrium
1 Durchstechflasche mit 1 ml Injektionslösung enthält 8,22 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 7,5 mg Methotrexat.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### Wie MTX 7,5 mg HEXAL Injekt aussieht und Inhalt der Packung
MTX 7,5 mg HEXAL Injekt ist eine gelbe, klare Lösung und erhältlich in Packungen mit 1, 5 und 10 Durchstechflaschen mit je 1 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer
Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: service@hexal.com

### Hersteller
Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Oktober 2013.**

---

Ihre Ärztin/Ihr Arzt, Ihre Apotheke und Hexal wünschen gute Besserung!

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

**Gegenmaßnahmen bei Überdosierung**
<u>Symptome einer Überdosierung</u>
Die Erfahrungen seit Markteinführung von Methotrexat haben gezeigt, dass eine Überdosierung insbesondere bei oraler Anwendung, aber auch bei intravenöser, intramuskulärer bzw. intrathekaler Anwendung auftrat. Die einer oralen bzw. intravenösen Überdosierung folgenden Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. Es traten z. B. Leukopenie, Thrombopenie, Anämie, Panzytopenie, Knochenmarkdepression, Mukositis, Stomatitis, Mundgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen sowie gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen auf. In einigen Fällen gab es keine Anzeichen einer Intoxikation. Es gibt Berichte über Todesfälle infolge einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

Nach einer intrathekalen Überdosierung treten im Allgemeinen ZNS-Symptome auf verbunden mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Anfällen oder Krämpfen und akuter toxischer Enzephalopathie. In einigen Fällen wurden keine Symptome beobachtet. In anderen Fällen hatte die intrathekale Überdosis einen tödlichen Ausgang, wobei im Zusammenhang damit auch über zerebrale Hernienbildung in Verbindung mit erhöhtem intrakraniellen Druck und über toxische Enzephalopathie berichtet wurde.

**Therapiemaßnahmen bei Überdosierung**
<u>Rheumatologie und Dermatologie</u>
Bei einem starken Abfall der weißen Blutkörperchen oder anderen Anzeichen für eine Überdosierung sollten umgehend 6 - 12 mg Calciumfolinat in eine Vene oder in einen Muskel injiziert werden. Die gleiche Dosis ist anschließend mehrfach (mindestens 4-mal) in 3-6-stündigen Abständen zu verabreichen.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit MTX 7,5 mg HEXAL Injekt benachrichtigen Sie bitte umgehend Ihren Arzt. Dieser kann entsprechend der Schwere einer Vergiftung über die erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

<u>Tumortherapie</u>
Zur Vorbeugung und Behandlung toxischer Nebenwirkungen steht als spezifisches Gegenmittel Calciumfolinat zur Verfügung.

**a)** Vorbeugung (Prävention) einer Überdosierung
Bei einer Methotrexatdosierung ab 100 mg/m² Körperoberfläche muss dieser Behandlung die Gabe von Calciumfolinat folgen. Für die Dosierung und Anwendungsdauer von Calciumfolinat als Antidot wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

**b)** Behandlung bei Überdosierung
Behandlung der Intoxikationserscheinungen einer niedrigdosierten Methotrexat-Therapie (Einzeldosis < 100 mg/m² KOF Methotrexat), die auf Tetrahydrofolsäuremangel zurückgeführt werden können: sofort 6 - 12 mg Calciumfolinat i.v. oder i.m.; danach mehrfach (mindestens 4-mal) die gleiche Dosis in 3-6-stündigen Abständen.

Zur intensivierten Calciumfolinat-Rescue bei verzögerter Methotrexat-Ausscheidung unter Therapie mit Methotrexat in mittelhoher und hoher Dosierung wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen Methotrexat-Gabe und Calciumfolinat-Anwendung nimmt die Wirksamkeit von Calciumfolinat ab. Zur Bestimmung der optimalen Dosis und Dauer der Calciumfolinat-Gabe ist die Beobachtung der Methotrexat-Serumspiegel erforderlich.

Bei einer massiven Überdosierung kann eine Hydrierung und Alkalisierung des Urins notwendig sein, um eine Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner Metabolite in den renalen Tubuli zu vermeiden.

Sollte die Intoxikation durch eine erheblich verzögerte Elimination (Methotrexat-Serumspiegel!) z. B. infolge einer akuten Niereninsuffizienz verursacht sein, kann eine Hämodialyse und/oder Hämoperfusion in Erwägung gezogen werden. Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine akute, intermittierende Hämodialyse mit einem High-flux-Dialysator erreicht.

Versehentliche intrathekale Überdosierung kann intensive systemische Gegenmaßnahmen erforderlich machen:
Hohe **systemische - <u>nicht intrathekale!</u>** - Calciumfolinatgaben, alkalische Diurese, schnelle Drainage der Cerebrospinalflüssigkeit und ventriculolumbare Perfusion.



Aktualisierungsstand Gebrauchs.info September 2015