Diese Druckvorlage wurde im Rahmen eines durch den medac-Informationsbeauftragten validierten Prozesses freigegeben. (02.04.2015).
This print template has been released by a process which has been approved by the responsible person for scientific drug information, medac. (02.04.2015).

GEBRAUCHSINFORMATION:
Information für den Anwender

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat:

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 Einnahme / Anwendung von Methotrexat mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie noch irgendwelche Fragen haben.

Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac,
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Methotrexat-Dinatrium

Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac

80610-VO
CC

Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac

80610-VO
CC

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage / Gebrauchsinformation 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 bitte 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 dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

1. WAS IST METHOTREXAT HC 1000 MG LÖSUNG MEDAC UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?
2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON METHOTREXAT HC 1000 MG LÖSUNG MEDAC BEACHTEN?
3. WIE IST METHOTREXAT HC 1000 MG LÖSUNG MEDAC ANZUWENDEN?
4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?
5. WIE IST METHOTREXAT HC 1000 MG LÖSUNG MEDAC AUFZUBEWAHREN?
6. WEITERE INFORMATIONEN

Methotrexat zur parenteralen Anwendung (i.v., i.m., i.t.), nur onkologische Anwendungsgebiete

1. WAS IST METHOTREXAT HC 1000 MG LÖSUNG MEDAC 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.

Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac wird angewendet bei folgenden Tumorerkrankungen:

Methotrexat in niedriger (Einzeldosis < 100 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100 – 1000 mg/m² KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:

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

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

Methotrexat in hoher Dosierung (Einzeldosis > 1000 mg/m² KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:

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

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

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON METHOTREXAT HC 1000 MG LÖSUNG MEDAC BEACHTEN?

Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac darf nicht angewendet werden:
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile von Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac sind
- wenn Sie an schweren oder aktiven Infektionen leiden
- wenn Sie an Stomatitiden (Entzündungen der Mundschleimhaut), Ulzera (Geschwüre) des Magen-Darm-Traktes leiden
- wenn Sie ausgeprägte Leberfunktionseinschränkungen haben
- wenn Sie ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) haben
- wenn Sie Funktionsstörungen des hämatopoetischen (blutbildenden) Systems (z. B. nach vorangegangener Radio- oder Chemotherapie) haben
- wenn Sie an Immunmangelkrankheiten (eingeschränkter Funktion des körpereigenen Abwehrsystems) leiden
- wenn Sie einen erhöhten Alkoholkonsum haben
- während der Stillzeit oder wenn Sie stillen wollen
- während der Schwangerschaft, es sei denn, Ihr Arzt stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung fest (siehe auch Abschnitt 2 „Schwangerschaft und Stillzeit“), oder wenn Sie schwanger werden wollen

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac ist erforderlich:

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

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

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

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

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

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

Bei **Patienten mit schnell wachsenden Tumoren:**
Methotrexat kann 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:**
Es 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. Knochenmarksbiopsien (Gewebsproben aus dem Knochenmark) durchzuführen.

Bei vorangegangener intensiver **Strahlentherapie:**
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 **Cytarabin:**
Fälle schwerer neurologischer Nebenwirkungen, die von Kopfschmerzen bis Lähmung, Koma und schlaganfallartigen Episoden reichten, wurden überwiegend bei Jugendlichen und Heranwachsenden beobachtet, die Methotrexat in Kombination mit **Cytarabin** erhielten.

Bei gleichzeitiger Gabe von **nichtsteroidalen Antiphlogistika** und Methotrexat:
Es 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.

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

Bei **längerer Anwendung:**
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 **Hepatitis-B- oder -C-Infektion**
Methotrexat verursachte das **Wiederauftreten** (Reaktivierung) **einer Hepatitis-B-Infektion oder Verschlechterung von Hepatitis-C-Infektionen,** die in einigen Fällen zum Tod führten. Einige Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung traten nach dem Absetzen von Methotrexat auf. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vorgeschichte eine Hepatitis hatten. In diesem Fall ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt erforderlich.

Bei **vorausgegangener Schädelbestrahlung:**
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 4.1 „Nebenwirkungen bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat“).

Bei **intrathekaler Anwendung:**
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 **hoch dosierter Methotrexat-Therapie:**
Unter hoch dosierter 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):**
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 **akuter lymphatischer Leukämie:**
Bei der **akuten lymphatischen Leukämie** kann Methotrexat einen Schmerz im linken Oberbauch verursachen (Entzündung der Milzkapsel durch Zerstörung der leukämischen Zellen).

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

Beim Auftreten **pulmonaler Komplikationen, von Alveolitis** oder **Pneumonitis:**
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 tödlichem 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.

Beim Auftreten von **Hautreaktionen:**
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.

Bei **Impfung mit Lebendimpfstoffen:**
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.

Bei **floriden Infekten:**
Methotrexat sollte bei **floriden Infekten** (stark entwickelten Infektionen) mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit offensichtlichen bzw. labordiagnostisch gesicherten **Immunmangelsyndromen** ist Methotrexat kontraindiziert.

Beim **Auftreten maligner Lymphome:**
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 Differentialblutbild, 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.

Während der Therapie sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:
Regelmäßige **Kontrollen des Methotrexat-Serumspiegels:**
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 unter „Wenn Sie eine größere Menge Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac erhaltenhaben als Sie sollten oder wenn die Anwendung von Methotrexate HC 1000 mg Lösung medac vergessen wurde“).
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), erniedrigtem 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.

Calciumfolinat-Schutztherapie:
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.

Kontrolle des **Blutbild**es:
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 1000 bis 1500/µl, Thrombozyten 50000 bis 100000/µl).
Leukopenie und Thrombopenie (Mangel an weißen Blutkörpern und Mangel an Blutplättchen) treten im Allgemeinen 4 bis 14 Tage nach Gabe von Methotrexat auf. Selten kommt es 12 bis 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 Knochenmarkszellen) 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.

Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion:
Leber- und Nierenfunktionsprüfungen sowie Urinuntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Vorübergehende **Anstiege der Transaminasen** auf das 2–3fache 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. nichtsteroidale 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.

Kontrolle des **Wasserhaushalt**es:
Zustände, die zur **Dehydratation** (Verminderung des Körperwassers) führen wie Erbrechen, Diarrhöe (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.

Kontrolle auf **Schleimhautveränderungen:**
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. nichtsteroidale Antirheumatika).

Anwendung bei Kindern
Bei der Anwendung von Methotrexat bei der Behandlung von Kindern ist besondere Vorsicht geboten. 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.

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.

Anwendung bei Patienten höheren Alters
Besondere Vorsicht ist bei Patienten in höherem Alter geboten. Ältere Menschen sollten unter 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. Für Patienten höheren Alters (ab 55 Jahren) sind teilweise modifizierte Therapieprotokolle z. B. zur Behandlung der ALL entwickelt worden.

Anwendung bei Männern
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.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Methotrexat HC 1000 mg Infusionslösung medac
Eine Durchstechflasche mit 1000 mg Methotrexat enthält 4,4 mmol (101 mg) **Natrium**. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

2.3 Bei Anwendung von Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac mit anderen Arzneimitteln:

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Anästhetika (Narkosemittel) auf Stickoxidbasis potenzieren die Wirkung von Methotrexat auf den Folsäuremetabolismus und führen zu schwerer nicht voraussehbarer Myelosuppression (Hemmung der Neubildung von Knochenmarkszellen) 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.

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 **Vitaminpräparaten, die Folsäure oder ihre Derivate enthalten,** die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen (z. B. „Over-Rescue“).
Hoch dosiertes Calciumfolinat kann die Wirksamkeit von intrathekal verabreichtem Methotrexat reduzieren.

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

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).

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

Gleichzeitige Anwendung von **Mercaptopurin** und Methotrexat kann den Gehalt von Mercaptopurin im Plasma (Plasmaspiegel) erhöhen, wahrscheinlich durch Hemmung des Abbaus von Mercaptopurin, so dass bei gleichzeitiger Anwendung eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAs) sollten nicht vor oder während einer Methotrexat-Hochdosistherapie verabreicht werden. Die gleichzeitige Gabe von einigen **NSAs und Methotrexat-Hochdosistherapie** führte zu erhöhten und länger anhaltenden Methotrexat-Serumspiegeln, wodurch es zu Todesfällen aufgrund schwerer hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität kam.
Im Tierversuch führten nichtsteroidale 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 niedrig dosiertes Methotrexat** nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet 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.

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

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 hoch dosierten 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.

Patienten, die gleichzeitig mit **Retinoiden,** z. B. Etretinat und Methotrexat behandelt werden, sollten engmaschig auf eine möglicherweise erhöhte Hepatotoxizität (leberschädigende Wirkung) untersucht werden.

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

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

Gleichzeitige Anwendung von **Theophyllin** in Kombination mit Methotrexat kann die Ausscheidung von Theophyllin vermindern. Eine regelmäßige Bestimmung des Theophyllin-Plasmaspiegels ist daher erforderlich.

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 infolgedessen eine Steigerung der Toxizität von Methotrexat insbesondere im niedrigen Dosierungsbereich können folgende Arzneimittel bewirken: para-Aminohippursäure, nicht-steroidale Antiphlogistika, Penicillin, Probenecid, Salizylate, Sulfonamide und andere schwache organische Säuren. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

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.

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

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Wenn Sie schwanger sind, sollte bei Ihnen Methotrexat nicht angewendet werden, da Hinweise auf ein teratogenes (zu Fehlbildungen des ungeborenen Kindes führendes) Risiko beim Menschen vorliegen.
Vor Behandlungsbeginn sollte daher bei Ihnen mit geeigneten Maßnahmen, z. B. Schwangerschaftstests, eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden.
Da Sie während und mindestens 3 Monate nach einer Behandlung mit Methotrexat nicht schwanger werden dürfen, sollten Sie eine wirksame **Empfängnisverhütung** praktizieren. Sollten Sie während der Behandlung dennoch schwanger werden oder ist bei Ihnen eine Behandlung während der Schwangerschaft unbedingt erforderlich, sollten Sie sich über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind beraten lassen und eine Behandlung nur beginnen, wenn der Nutzen das Risiko für den Fötus aufwiegt.
Da Methotrexat **erbgutschädigend** wirken kann, müssen Männer und Frauen während und nach der Therapie eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren. Wenn Sie einen Kinderwunsch haben, wird empfohlen, möglichst schon vor dem geplanten Behandlungsbeginn eine genetische Beratungsstelle aufzusuchen.

Stillzeit
Da Methotrexat in die Muttermilch übergeht, dürfen Sie während der Behandlung nicht stillen. Sollte Ihr behandelnder Arzt eine Behandlung mit Methotrexat in der Stillzeit für unbedingt erforderlich halten, müssen Sie abstillen.

Verkehrstüchtigkeit und das 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.

3. WIE IST METHOTREXAT HC 1000 MG LÖSUNG MEDAC ANZUWENDEN?

Arten der Anwendung:
intravenöse Anwendung, intramuskuläre Anwendung, intrathekale Anwendung

Anwendungsgebiete in der Tumortherapie:

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 Ringerlösung, 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung.
Bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat dürfen keine konservierungsmittelhaltigen Lösungsmittel verwendet werden.

Methotrexat HC 1000 mg · 80610-VO · CC · 01.15 · Pharma-Code: 509
Format: 871 x 252 mm · HKS 44 · Corrective action: KV01_jte_27.03.15 / KV02_jte_30.03.15 / KV03_jte_30.03.15

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.

Es wurde über Inkompatibilitäten zwischen Methotrexat und folgenden Substanzen berichtet: Cytarabin, Prednisolon-Natriumphosphat und Fluorouracil.

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.

Für Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist vor der Anwendung mit Ringerlösung, 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung zu verdünnen. Allerdings dürfen Lösungsmittel, die Fructose oder Lactat-Ionen enthalten sowie – bei intrathekaler Anwendung zusätzlich – konservierungsmittelhaltige Lösungsmittel nicht verwendet werden (Begründung siehe oben in diesem Abschnitt 3).

Haut- und Schleimhautkontakte mit Methotrexat sind zu vermeiden. Im Falle einer Berührung mit Methotrexat sollen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden.

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

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

Niedrig dosierte Methotrexat-Therapie:
Einzeldosis unter 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF)

Mittelhoch dosierte Methotrexat-Therapie:
Einzeldosis zwischen 100 mg/m² bis 1000 mg/m² KOF

Hoch dosierte Methotrexat-Therapie:
Einzeldosis über 1000 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.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Die Methotrexat-Dosierungen sind bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Methotrexat-Serumspiegel zu reduzieren. Da Methotrexat vorwiegend durch die Niere ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance mit erhöhten, länger anhaltenden Serumkonzentrationen zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können. Durch die Anwendung von Methotrexat kann sich die Nierenfunktion verschlechtern. Besonders die hoch dosierte Methotrexat-Therapie kann eine Nierenschädigung verursachen, die zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Zur Vorbeugung von Nierenschädigungen ist eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr und die Alkalisierung des Urins erforderlich. Urinfluss und pH-Wert des Urins sind während der Methotrexat-Infusion zu überwachen. Die Dosierungsschemata sollten bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Verlauf des Methotrexat-Serumspiegels wie folgt angepasst werden:

Kreatinin-Clearance > 80 ml/min	angegebene Standarddosis
Kreatinin-Clearance = 80 ml/min	75 % der angegebenen Standarddosis
Kreatinin-Clearance = 60 ml/min	63 % der angegebenen Standarddosis
Kreatinin-Clearance < 60 ml/min	Anwendung einer Alternativtherapie

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

Dosierung bei Patienten in höherem Lebensalter
Die 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.

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

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.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen:
Hierzu ist Abschnitt 2 „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac ist erforderlich“ 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) Intravenöse und intramuskuläre Anwendung:

in der Tumortherapie:

Niedrig dosierte (Einzeldosis < 100 mg/m² KOF) und mittelhoch dosierte (Einzeldosis 100 mg/m² KOF bis 1000 mg/m² KOF) Methotrexat-Therapie

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich:

40–60 mg/m² KOF Methotrexat als i.v. Bolusinjektion einmal wöchentlich als Monotherapie.

Non-Hodgkin-Lymphome:

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

- **im Kindesalter:** siehe hoch dosierte Methotrexattherapie
- **im Erwachsenenalter: von intermediärem und hohem Malignitätsgrad:**

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.

Hoch dosierte Methotrexat-Therapie (Einzeldosis > 1000 mg/m² KOF)

In den verschiedenen Anwendungsgebieten der hoch dosierten 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 hoch dosierter Methotrexat-Therapie ist Abschnitt 2 „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac ist erforderlich“ 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 Abschnitt 2 „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac ist erforderlich“).

Osteosarkome:

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

Non-Hodgkin-Lymphome:

- **im Kindesalter:**
Der Dosierungsbereich umfasst 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.
- **primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome:**

Zur Therapie primär im ZNS lokalisierter Lymphome kann kein einheitliches Therapie- und Dosierungsschema angegeben werden. In Studien haben sich Dosierungen von mindestens 1500 mg/m² bis 4000 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-Hogkin-Lymphome bei Patienten mit Immunsuppression, z. B. infolge einer HIV-Infektion, wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

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 mit Ringerlösung, 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung ist vorzunehmen.

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

Wenn Sie eine größere Menge Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac erhaltenhaben als Sie sollten oder wenn die Anwendung von Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac vergessen wurde

Die Zubereitung und Verabreichung von Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac erfolgt durch medizinisches Fachpersonal. Eine fehlerhafte Dosierung ist daher unwahrscheinlich.

Sollten Sie diesbezüglich dennoch Bedenken, z.B. den Verdacht auf eine Überdosierung haben oder denken, dass Sie eine Dosis verpasst haben könnten, benachrichtigen Sie bitte umgehend Ihren Arzt. Dieser kann über die erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

Die schädlichen Wirkungen bei einer Überdosierung betreffen hauptsächlich das blutbildende System (vgl. Abschnitt 4.2).

Spezifisches Gegenmittel bei Überdosierung ist Calciumfolinat (vgl. Abschnitt 4.2).

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 Behandelter von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten:	weniger als 1 Behandelter von 10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

4.1 Mögliche Nebenwirkungen

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 unter Abschnitt 4.2 „Gegenmaßnahmen“).
Bei Wiederaufnahme einer Methotrexat-Therapie 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 Knochenmarkszellen (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 bis 7 Tage nach Methotrexat-Anwendung auf, Mangel an weißen Blutkörperchen und Mangel an Blutplättchen (Leuko- und Thrombopenie) 4 bis 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 bis 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
Häufig: Gürtelrose (Zoster)
Gelegentlich: Opportunistische Infektionen (Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion), die tödlich verlaufen können, einschließlich Lungenentzündungen.
Selten: Sepsis (Blutvergiftung)
Sehr selten: 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)

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen
Gelegentlich: Maligne Lymphome (siehe Abschnitt 2 „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac ist erforderlich“)
Sehr selten: Tumorlysesyndrom (durch Tumorzerfall auftretende Stoffwechselveränderungen)

Erkrankungen des Blutes- und des Lymphsystems
Sehr häufig: Leukopenie, Thrombozytopenie (krankhafte Verminderung der weißen Blutkörperchen und/oder der Blutplättchen)
Häufig: Myelosuppression (Hemmung der Neubildung von Knochenmarkszellen) 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
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

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit
Gelegentlich: Schwindel, Verwirrtheit, Krampfanfälle, 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, 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)
Nicht bekannt: Druckerhöhung des Liquor cerebrospinalis (Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit) nach intrathekaler Anwendung.

Augenerkrankungen
Selten: Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Schleiersehen), schwerwiegende Sehstörungen von unbekannter Ursache
Sehr selten: Konjunktivitis (Augenbindehautentzündung), 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 Mittelfells
Häufig: Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Pneumonitis, Alveolitis (Entzündung der kleinen Luftröhrenäste oder der Lungenbläschen), die zum Tod führen können. (siehe Abschnitt 2 „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac ist erforderlich“)
Gelegentlich: Lungenfibrose (bindegewebige Umwandlungen der Lunge), 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

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes
Sehr häufig: Stomatitis (Entzündungen und Geschwüre im Mund- und Rachenraum), Übelkeit, Erbrechen (vor allem in den ersten 24 bis 48 Stunden nach Gabe von Methotrexat), Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit vor allem innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Gabe von Methotrexat.
Häufig: Diarrhoe (Durchfall)
Gelegentlich: Gastrointestinale Ulzerationen (Geschwüre des Magen-Darm-Traktes) und Blutungen, Pankreatitis
Selten: Enteritis (Darmentzündung), Gingivitis (Zahnfleischentzündung), Melaena (blutiger Stuhl)
Sehr selten: Hämatemesis (Bluterbrechen)

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

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, Hautulzerationen (Hautgeschwüre), Erythema multiforme, Nodulosis (Knötchen), schmerzhafte Erosionen von psoriatischer Plaque, Ekchymosen (kleinflächige Hautblutungen), verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse (Nagelablösung), Zunahme von Rheumaknoten
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).

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
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
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 (Querschnittlähmungen) (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).

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.

4.2 Gegenmaßnahmen

Symptome einer Überdosierung:

Die Erfahrungen seit Markteinführung von Methotrexat haben gezeigt, dass eine Überdosierung insbesondere bei oraler Anwendung, aber auch bei intravenöser, intramuskulärer bzw. intrathekaler Anwendung auftrat. In den Berichten zur oralen Überdosierung wurde versehentlich die Wochendosis täglich eingenommen (als Gesamtdosis oder in mehrere Einzelgaben unterteilt).
Die einer oralen bzw. intravenösen Überdosierung folgenden Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. Es traten z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, 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 Herniation in Verbindung mit erhöhtem intrakraniellen Druck und über toxische Enzephalopathie berichtet wurde.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

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 niedrig dosierten Methotrexat-Therapie (Einzeldosis < 100 mg/m² KOF Methotrexat), die auf Tetrahydrofolsäuremangel zurückgeführt werden können:
Sofort 6 bis 12 mg Calciumfolinat i.v. oder i.m.
Danach mehrfach (mindestens 4-mal) die gleiche Dosis in 3- bis 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 – nicht intrathekale!** – Calciumfolinatgaben, alkalische Diurese, schnelle Drainage der Cerebrospinalflüssigkeit und ventriculolumbare Perfusion.

5. WIE IST METHOTREXAT HC 1000 MG LÖSUNG MEDAC AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf Behältnis und Umkarton nach Verwendbar bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Aufbewahrungsbedingungen des Arzneimittels im unversehrten Behältnis
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.
Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Hinweis zur Entsorgung von Zytostatika
Die Vorschriften über eine ordentliche Handhabung und Entsorgung unter Berücksichtigung der Richtlinie für den Umgang mit und die Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln sind zu berücksichtigen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac enthält:

Der Wirkstoff ist: Methotrexat-Dinatrium.

1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1096 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 1000 mg Methotrexat.

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

Wie Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac aussieht und Inhalt der Packung:

Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche zu 10 ml erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Fehlandtstr. 3
20354 Hamburg
Telefon: (04103) 8006-0
Telefax: (04103) 8006-100

Betriebsstätte:
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Telefon: (04103) 8006-0
Telefax: (04103) 8006-100

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Januar 2015.