### **GEBRAUCHSINFORMATION:** Information für den Anwender Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von

Methotrexat zur Therapie von Krebs-3. WIE IST METHOTREXAT HC 5000 MG LÖSUNG erkrankungen muss sorgfältig und abhängig von der Körperoberfläche dosiert werden. 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließl tödlich verlaufender, führen. Lesen Sie den Abschnitt 3 dieser Gebrauchsinformation sehr

Fehlerhafte Dosierung von Methotrexat kann zu

Sprechen Sie vor der Einnahme / Anwendung vo Methotrexat mit Ihrem Arzt oder Apotheker, weni Sie noch irgendwelche Fragen haben.

## Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac

## Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac

Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösur

Wirkstoff: Methotrexat-Dinatrium

## Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage / orauchsinformation sorgfältig durch, bevor

- Sie mit der Einnahme / Anwendung dieses
- 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 weite Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac darf nicht Es kann anderen Menschen schaden, auch wenr
- diese dieselben Symptome haben wie Sie. Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser
- ebrauchsinformation angegeben sind, informie Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

- 1. WAS IST METHOREXAT HC 5000 MG LÖSUNG MEDAC UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON METHOTREXAT HC 5000 MG LÖSUNG MEDAC

  - wenn Sie ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) haben
  - wenn Sie Funktionsstörungen des nach vorangegangener Radio- oder Chemotherapie)
  - wenn Sie an Immunmangelkrankheiten (eingeschränkter Funktion des körpereigenen
- während der Schwangerschaft, es sei denn, Ihr Arzt MEDAC UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET? Methotrexat ist ein Folsäureanalogon und hemmt als Antimetabolit (Verbindung, die einen lebenswichtigen oder wenn Sie schwanger werden wollen

Vermehrung sich schnell teilender Zellen. Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac wird

Methotrexat in niedriger (Einzeldosis < 100 mg/m<sup>2</sup> (örperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100 – 1000 mg/m² KOF) Dieser wird Sie über den möglichen Nutzen und ist angezeigt bei folgenden onkologischen Symptome von Vergiftungserscheinungen einer

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

### Non-Hodgkin-Lymphome

MEDAC ANZUWENDEN?

MEDAC AUFZUBEWAHREN

6. WEITERE INFORMATIONEN

5. WIE IST METHOTREXAT HC 5000 MG LÖSUNG

Methotrexat zur parenteralen Anwendung (i.v., i.m.,

I. WAS IST METHOTREXAT HC 5000 MG LÖSUNG

i.t.), nur onkologische Anwendungsgebiete

- im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgra in Kombination mit anderen zytostatischen (das
- Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln. im Kindesalter:
- n Kombination mit anderen zytostatischen (das Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln.
- thotrexat in hoher Dosierung nzeldosis > 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF) ist angezeigt be

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

#### Non-Hodgkin-Lymphome

- im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomer von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
- im Kindesalter: in Kombination mit anderen zvtostatischen (das
- Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln
- Primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome vor einer Radiotherapie
- 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON METHOTREXAT HC 5000 MG LÖSUNG MEDAC **BEACHTEN?**

## angewendet werden:

Wirkstoff Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile von Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac sind

- Mundschleimhaut), Ulzera (Geschwüre) des Magen-Darm-Traktes leider

- hämatopoetischen (blutbildenden) Systems (z. B

- stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung fest (siehe Stoffwechselprozess blockiert oder verändert) die

Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac ist angewendet bei folgenden Tumorerkrankungen:

erfahrenen Arzt mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung mit Methotrexat durchgeführt werden. die Risiken einschließlich der frühen Anzeichen und Methotrexat-Therapie aufklären. Karzinome im Kopf-Hals-Bereich

> Wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer ıktionen (die tödlich sein können) bei der Behandlung von Patienten mit Tumorerkrankungen sollte Methotrexat insbesondere in mittleren und hohen Dosierungen nur bei Patienten mit lebensbedrohlichen umorerkrankungen eingesetzt werden. Es wurde über odesfälle unter der Therapie mit Methotrexat bei der

Behandlung von Tumorerkrankungen berichtet.

Antiphlogistika und Methotrexat: Behandlung der Vergiftungserscheinungen, inklusive Es ist besondere Vorsicht geboten. In diesem regelmäßiger Labortests entscheidet und Sie über Zusammenhang ist über schwerwiegende worden, darunter starke Knochenmarksuppression daraus folgende Veränderungen des Blutbildes

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 Methotrexa ist verlängert. Diese Flüssigkeitsansammlungen sind vor einer Methotrexat-Therapie möglichst durch Punktion zu entfernen.

Entzündungen der Mundschleimhaut) oder **Diarrhöen** urchfällen), Bluterbrechen, Schwarzfärbung des uhls oder Blut im Stuhl

Hepatitis-B- oder -C-Infektion Die Therapie ist zu unterbrechen, da ansonsten eine ethotrexat verursachte das Wiederauftreten nämorrhagische Enteritis (blutige Darmentzündung) (Reaktivierung) einer Hepatitis-B-Infektion oder und durch Darmperforation (Darmdurchbruch) bedingte /erschlechterung von Hepatitis-C-Infektionen, d odesfälle auftreten können. in einigen Fällen zum Tod führten. Einige Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung traten nach dem Absetzen

Bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes 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 Patienten mit schnell wachsenden Tumoren: Methotrexat kann wie andere zytostatische Arzneimittel ein Tumorlysesyndrom (durch Tumorzerfall auftretende Stoffwechselveränderungen) hervorrufen. eeignete unterstützende und pharmakologische Maßnahmen können diese Komplikation verhindern oder mildern.

Beim Zustand nach Behandlung mit Arzneimitteln mit kumulativer Mvelotoxizität (zunehmender Knochenmarkschädigung) sowie Bestrahlungen unter Einbeziehung des Knochenmarks: Es ist auf eine eingeschränkte Knochenmarkreserve zu

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 nochenmark) durchzuführen.

achten. Diese kann eine erhöhte Empfindlichkeit des

dei vorangegangener intensiver Strahlentherapie ne 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.

ei **Alkoholkonsum** und **Einnahme** 

eberschädigender oder möglicherweise

auf Alkoholkonsum und die Finnahme von

öglicherweise tödliche. Lebertoxizität

Leberschädigung, Fibrosen und Zirrhosen)

hervorrufen, im Allgemeinen erst nach längerer

Anwendung. Akute Erhöhungen der leberbezogene

nzyme werden häufig beobachtet. Diese sind

gewöhnlich vorübergehend und asymptomatisch

Mitteln zu verzichten

ei längerer Anwendung:

nepatotoxischen und potentiell hepatotoxischen

Wegen seiner **leberschädigenden (hepatotoxischen) Wirkung** ist während einer Methotrexat-Therapie

thotrexat kann akute Hepatitis und chronische

ei gleichzeitiger Gabe von Cytarabin: Bei Patienten im Kindesalter mit akuter älle schwerer neurologischer Nebenwirkunger die von Kopfschmerzen bis Lähmung, Koma und chlaganfallartigen Episoden reichten, wurden überwiegend bei Jugendlichen und Heranwachsender beobachtet, die Methotrexat in Kombination mit Cvtarabin erhielten.

Bei gleichzeitiger Gabe von **nichtsteroidale**n Anfall äußert. Nebenwirkungen, besonders nach Gabe von hohen Methotrexat-Dosen einschließlich Todesfällen berichtet

Bei akuter lymphatischer Leukämie: Bei der **akuten lymphatischen Leukämie** kann Methotrexat einen Schmerz im linken Oberbauch verursachen (Entzündung der Milzkapsel durch

Bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunkti sondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion.

Beim Auftreten pulmonaler Komplikationen, von Folgende Kontrolluntersuchungen und Alveolitis oder Pneumonitis: Pulmonale (Lungen-) Komplikationen, Alveoliti oder Pneumonitis (besondere Formen einer Lunaenentzündung) mit Symptomen wie trockener

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 Odem, mononukleäre Infiltrate ode nicht-verkäsende Granulome). Bei Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzusetzen und eine sorgfältige Untersuchung Nutzen sein. sowie die Abgrenzung gegenüber Infektionen und Tumoren erforderlich. Durch Methotrexat induzierte

Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie Während der Therapie sollten folgende akut auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und wurden schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/ Woche berichtet.

opportunistische Infektionen (Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion) einschließlich einer Pneumocystis carinii Pneumonie (durch Pilzbefall verursachte Lungenentzündung) uftreten, die möglicherweise tödlich verlaufen. Wenr sich ein Patient mit Lungensymptomen vorstellt, sollte die Möglichkeit einer Pneumocystis carinii Pneumonie in Betracht gezogen werden. eim Auftreten von Hautreaktionen:

ödlich verlaufender Hautreaktionen wie Stevensohnson-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 nfektionen nach der Pockenschutzimpfung von Patienten unter Methotrexat-Therapie. Impfungen mit Lebendvakzinen sollten daher bei Patienten unter Methotrexat-Therapie vermieden werden. tostatika 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 (starl entwickelten Infektionen) mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit offensichtlichen bzw. labordiagnostisch gesicherten **Immunmangelsyndromen** ist Methotrexat kontraindiziert.

Beim Auftreten maligner Lymphome: elegentlich wurde bei der Anwendung vor niedrig dosiertem Methotrexat über das Auftretei 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 Auftreter von Lymphomen sollte daher erst die Methotrexatherapie abgebrochen werden und erst wenn das Lymphom nicht zurückgeht, eine geeignete Therapie ingeleitet werden. Eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von

Die Leukozvten- und Thrombozvtenzahl sollte vor von Methotrexat in hoher Dosierung über den im Lymphomen bei einer Methotrexat-Behandlung konnte eweiligen Protokoll angegebenen Mindestwerten in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt 50000 bis 100000/ul).

> on Methotrexat zu einer zweiten leukopenischen Myelosuppression (Hemmung der Neubildung von

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

besondere Form der Blutarmut) berichtet.

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

unter einer Methotrexat-Therapie beobachtet. Dies ist in der Regel kein Grund für eine Änderung des heranieschemas 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 osisreduktion 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

Vorübergehende Anstiege der Transaminasen au

Erhöhungen der leberbezogenen Enzyme sollten Oosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwoge Durch die Anwendung von Methotrexat kann sich die erenfunktion verschlechtern

Methotrexat in hoher Dosierung wird an Tag 2 und 3 empfohlen, um eine drohende Ausscheidungsstö von Methotrexat frühzeitig zu erkennen. Die Behandlung mit Methotrexat kann ein Harnausscheidung) und einen Anstieg des Kreatininwertes zur Folge haben. Dies ist

Calciumfolinat-Rescue fortgesetzt werden muss.

Beginn einer Kombinationstherapie unter Einschluss liegen (Leukozyten 1000 bis 1500/µl, Thrombozyten Leukopenie und Thrombopenie (Mangel an weißen

ustände, die zur **Dehydratation** (Verminderung

Kontrolle auf Schleimhautveränderungen:

das 2-3fache werden bei 13-20 % der Patienten

Bei Patienten im Kindesalter (pädiatrischen Patienten) eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender enilentischer Anfall äußert.

Die Kontrolle von Kreatinin, Harnstoff und **Elektrolyten** insbesondere bei der Therapie mit Anwendung bei Patienten höheren Alters

Nierenversagen mit Oligurie/Anurie (verringerte wahrscheinlich durch Präzipitation von Methotrexa 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 Therapi 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. Be arenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. in höherem Alter) sollte die Überwachung häufiger erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von lethotrexat beeinträchtigen, die Nierenschädigunge 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  $\geq$  7) unbedingt erforderlich. Kontrolle des Wasserhaushaltes:

des Körperwassers) führen wie Erbrechen. Diarrhöe (Durchfall), Stomatitis (Entzündung de lundschleimhaut), können die Toxizität von Methotrexat auf Grund erhöhter Wirkstoffspiege steigern. In diesen Fällen sollte die Anwendung von Methotrexat bis zum Verschwinden der Symptome

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).

nwendung 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.

haben bei gleichzeitiger Methotrexat-Behandlung mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) kann nach in seltenen Fällen zu einer erhöhten Toxizität Behandlung mit mittelhoch dosiertem intravenösen (Knochenmarksuppression) von Methotrexat Methotrexat (1 g/m² KOF) eine schwere Neurotoxizität auftreten, die sich häufig als generalisierter oder fokaler Folat-Mangelzustände die Methotrexat-Toxizität erhöhen können. Andererseits kann die gleichzeitig

Die Hepatotoxizität (leberschädigende Wirkung) Besondere Vorsicht ist bei Patienten in höherem Alter kann bei regelmäßigem Alkoholkonsum oder der geboten. Ältere Menschen sollten unter Behandlung Einnahme leberschädigender Medikamente, z. B. Azathioprin, Leflunomid, Retinoide, Sulfasalazin, erhöh sein. Patienten, die zusätzliche, leberschädigende Arzneimittel einnehmen müssen, sollten engmaschig Bei Patienten, die während einer Methotrexat-Behandlung gleichzeitig wegen eines kutanen Herpes

Patienten höheren Alters (ab 55 Jahren) sind teilweise 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.

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Methotrexat HC 5000 mg Eine Durchstechflasche mit 5000 mg Methotrexat

enthält 22 mmol (506 mg) **Natrium**. Wenn Sie eine

cochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies

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,

potenzieren die Wirkung von Methotrexat auf den olsäuremetabolismus 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 gleichzeitige Verabreichung mit Methotrexat die Wirkungen von

Arzneimittel, die einen Folatmangel verursachen

neführt. Besondere Vorsicht ist daher auch bei

Verabreichung von Vitaminpräparaten, die Folsäure

Hoch dosiertes Calciumfolinat kann die Wirksamkeit

von intrathekal verabreichtem Methotrexat reduzieren.

oder ihre Derivate enthalten, die Wirksamkeit von

Methotrexat beeinträchtigen (z. B. "Over-Rescue").

Methotrexat beobachtet

Colestyramin kann die nichtrenale Elimination von Methotrexat durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs erhöhen. i gleichzeitiger Gabe von

**Erythrozytenkonzentraten** und Methotrexat ist eine besondere Überwachung des Patienten erforderlich. wurde bei Patienten mit akuter lymphatischer Bei Patienten, die nach Methotrexatinfusionen über eukämie (ALL) während einer Induktionstherapie. 24 Stunden nachfolgend Bluttransfusionen erhielten beobachtet, die neben Prednison, Vincristin und wurde eine verstärkte Toxizität aufgrund verlängert 6-Mercaptopurin auch Methotrexat in hoher Dosierung anhaltender hoher Serumkonzentrationen von mit Calciumfolinat-Rescue beinhaltete.

Pyrimethamin oder Cotrimoxazol angewendet in Kombination mit Methotrexat kann eine starke und/oder die Ausscheidung von Methotrexat über Verminderung aller Blutzellen (Panzytopenie) die Niere (tubuläre Sekretion) beeinträchtigen wie verursachen, wahrscheinlich durch zusätzliche z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol 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 eits bestehendem Folsäuremangel geboten, da Einschränkung der Nierenfunktion.

> ie gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenhemmern (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) kann zu einer Verzögerung oder

Patienten, die gleichzeitig mit Retinoiden, z. B. Etretinat und Methotrexat behandelt werden, sollten enamaschia auf eine möglicherweise erhöhte

Hemmung der Ausscheidung von Methotrexat über

ei 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

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

Eine Verminderung der tubulären Sekretion Ausscheidung über die Niere) und infolgedessen eine teigerung der Toxizität von Methotrexat insbesondere im niedrigen Dosierungsbereich können folgende Arzneimittel bewirken: para-Aminohippursäure, nichtteroidale Antiphlogistika, Penicillin, Probenecid, Salizvlate. Sulfonamide und andere schwache organische Säuren. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden. Eine Verstärkung der Nephrotoxizität (Giftigkeit für

Penicilline und Sulfonamide können die Bei einer Vorbehandlung mit Arzneimitteln Ausscheidung von Methotrexat über die Niere im Einzelfall verringern, so dass sowohl nach hoch dosierter als auch nach niedrig dosierter Methotrexa

teratogenes (zu Fehlbildungen des ungeborenen Kindes führendes) Risiko beim Menschen vorlieger 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

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 die Niere und damit zu einer indirekten Dosiserhöhung Nutzen das Risiko für den Fötus aufwiegt. Da Methotrexat **erbgutschädigend** wirken kanr müssen Männer und Frauen während und nach der Therapie eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren. Wenn Sie einen Kinderwunsch haben

aufzusuchen.

Durch Verdrängung von Methotrexat aus der lasmaeiweißbindung können folgende Arzneimittel eine gesteigerte Toxizität von Methotrexat bewirken: midopyrinderiyate, para-Aminobenzoesäure. Barbiturate, Doxorubicin, orale Kontrazeptiva. henylbutazon, Phenytoin, Probenecid, Salizylate. Sulfonamide, Tetrazykline und Tranquilizer. Diese

Methotrexat-Hochdosistherapie führte zu erhöhten Arzneimittel steigern die biologische Verfügbarkeit vo und länger anhaltenden Methotrexat-Serumspiegelr Methotrexat und können dessen Toxizität erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität kam sorgfältig überwacht werden. Im Tierversuch führten nichtsteroidale Antiphlogistika einschließlich Salicylsäure zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu

die Niere) von Methotrexat kann bei Kombination von

die mögliche Nebenwirkungen auf das Knochenmark aufweisen (z. B. Amidopyrin-Derivate, Chloramphenicol, Phenytoin, Pyrimethamir ulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Zytostatika), ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Blutbildung (Hämatopoese) durch die Behandlung mit Methotrexat zu beachten

nicht angewendet werden, da Hinweise auf ein

epatotoxizität (leberschädigende Wirkung) untersucht wird empfohlen, möglichst schon vor dem geplanten Behandlungsbeginn eine genetische Beratungsstelle

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.

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Methotrexat HC 5000 mg

Eine Durchstechflasche mit 5000 mg Methotrexa enthält 22 mmol (506 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen

Arten der Anwendung

Anwendungsgebiete in der Tumortherapie:

Anwendungsgebiete in der Tumortherapie: Methotrexat soll nur von Ärzten mit ausreichende

umorbehandlung angewendet werden. Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Behandlungsprotokolls und der individuellen

Hochdosis-Methotrexat mit einem möglicherweise nierenschädigenden (nephrotoxischen) Arzneimittel (Chemotherapeutikum wie z. B. Cisplatin) auftreten.

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den
- wenn Sie an schweren oder aktiven Infektionen

# wenn Sie an Stomatitiden (Entzündungen der

wenn Sie ausgeprägt

Leberfunktionseinschränkungen haben

hrsvstems) leiden

 wenn Sie einen erhöhten Alkoholkonsum haben während der Stillzeit oder wenn Sie stillen wollen

auch Abschnitt 2 "Schwangerschaft und Stillzeit"). Besondere Vorsicht bei der Anwendung von

Die Behandlung sollte von einem in der Tumortherapie

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

lgenden onkologischen Erkrankungen: 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 (aplastische Anämie) und gastrointestinale Toxizität.

Beim Auftreten von **ulzerativer Stomatitis** und keine Vorboten für eine nachfolgende Lebererkrankung

mellitus (Zuckerkrankheit):

Es ist grundsätzlich erhöhte Vorsicht geboten, weil sich unter Methotrexat-Therapie vereinzelt eine Leberzirrhose ohne vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme (intermittierenden Transaminasenanstieg)

Bei **vorausgegangener Schädelbestrahlung**: ei Patienten mit vorausgegangener ädelbestrahlung wurde nach intravenöse Gabe von Methotrexat über Leukenzephalopathie (krankhafte Veränderung der weißen Hirnsubstanz)

intrathekaler Anwendung von Methotrexat").

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 Es wurde über das Auftreten schwerer, gelegentlich Anwendung von Schädelbestrahlungen zusammer mit der intrathekalen Anwendung von Methotrexat die Häufigkeit des Auftretens einer Leukenzephalopathie erhöht (siehe unter 4.1 "Nebenwirkungen bei

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 sensomotorische Symptomen (einschließlich vorübergehender Erblindung) und anomalen Reflexen manifestierer kann. Die genaue Ursache ist unbekannt.

lymphatischer Leukämie (ALL): Bei Patienten im Kindesalter mit akuter ymphatischer Leukämie (ALL), kann nach nandlung mit mittelhoch dosiertem intravenöser Methotrexat (1 g/m² KOF) eine schwere **Neurotoxizität** (Schädigung des Nervensystems) auftreten, die sich häufig als generalisierter oder fokaler epileptischer

Bei symptomatischen Patienten wurden in diagnostischen bildgebenden Untersuchungen gewöhnlich Leukenzephalopathie und/oder mikroangiopathische Kalzifizierungen beobachtet.

Zerstörung der leukämischen Zellen).

herheitsmaßnahmen werden empfohlen nsbesondere bei der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung): Vor Therapiebeginn sollten folgende Untersuchungen Reizhusten, Fieber, Husten, Thoraxschmerzen, 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 unaenfunktionstests können bei Vermutuna einer ingenerkrankung bzw. bei Vorliegen entsprechender ferenzwerte aus der Eingangsuntersuchung von

Während der Methotrexat-Therapie können

Regelmäßige Kontrollen des Methotrexaterumspiegels sind in Abhängigkeit von der Oosierung bzw. dem angewandten Therapieproto erforderlich, insbesondere während und nach einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung (siehe auch unter "Wenn Sie eine größere Menge Methotrexa HC 5000 mg Lösung medac erhaltenhaben als Sie sollten oder wenn die Anwendung von Methotrexat HC 5000 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 Ergüsser üssigkeitsansammlung unter dem Rippenfell)

Aszites (Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum) Verschluss im Gastrointestinaltrakt (Darmverschluss vorangegangener Cisplatin-Therapie, Wasserverlust Dehydrierung), erniedrigtem Harn-pH oder eeinträchtigter Nierenfunktion leiden, sind besonders gefährdet, erhöhte oder nur verzögert sinkende lethotrexat-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

Vährend der Therapie mit Methotrexat muss eine ständige Kontrolle des Blutbildes, einschließlich der Thrombozvten- und Leukozvtenzahl (Anzahl der Blutplättchen und der weißen Blutkörper) täglich bis einmal wöchentlich erfolgen

Blutkörpern und Mangel an Blutplättchen) treten im Allgemeinen 4 bis 14 Tage nach Gabe von Methotrexa auf. Selten kommt es 12 bis 21 Tage nach Anwendung Phase. Bei der Behandlung von Krebserkrankungen sollte die Methotrexat-Therapie nur fortgesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko einer schweren Knochenmarkszellen) überwiegt.

Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten Vor allem während der Langzeittherapie bei älteren Patienten wurde über megaloblastäre Anämien

normalen Transaminasen kann eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose oder seltener auch

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

von Methotrexat besonders engmaschig überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. Die altersbedingte Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion sowie geringe körpereigen Reserven des Vitamins Folsäure im Alter erfordern eine Anpassung der Dosierung von Methotrexat. Für

> modifizierte Therapieprotokolle z. B. zur Behandlung der ALL entwickelt worden. nwendung 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 führer kann, sollte vor Behandlungsbeginn die Möglichkeit einer Beratung über eine Spermakonservierung genutzt

Bei Anwendung von Methotrexat HC 5000 mg

auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Anästhetika (Narkosemittel) auf Stickoxidbasis

einer Erhöhung seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel. Daher sollten **NSAs und niedrig** dosiertes Methotrexat nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden

und nicht vom Darm aufnehmbare Breitbandantibio können die Aufnahme von Methotrexat über die rmwand 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 hemmer

Orale Antibiotika (zum Einnehmen) wie Tetrazykline

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAs) sollten

nicht vor oder während einer Methotrexat

Hochdosistherapie verabreicht werden. Die

gleichzeitige Gabe von einigen NSAs und

wodurch es zu Todesfällen aufgrund schwerer

Gabe erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger Schädigung der Blutzellen und des Magen-Darm-Traktes (hämatologischer und astrointestinaler Toxizität) auftreten können. Eine Verminderung des **Phenytoin**-Plasmaspiegels

Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, sollte bei Ihnen Methotrexat

einer Behandlung mit Methotrexat nicht schwanger werden dürfen, sollten Sie eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren. Sollten Sie

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von

von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Infusionslösung medac

3. WIE IST METHOTREXAT HC 5000 MG LÖSUNG **MEDAC ANZUWENDEN?** 

intravenöse Anwendung, intramuskuläre Anwendung intrathekale Anwendung

Erfahrung in der chemotherapeutischen

Methotrexat kann intravenös (als Infusion oder Injektion), intramuskulär (als Injektion) oder intratheka (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. Es wurden tödlich verlaufende Vergiftungen nach

intravenöser und intrathekaler Anwendung, verursacht durch eine fehlerhafte Dosisberechnung, berichtet. Die Berechnung der Dosis muss mit besonderer Sorgfalt

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

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

## Für Konzentrat zur Herstellung einer

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-Serumspiege bestimmt werden kann.

wie folgt einzuteilen:

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

Mittelhoch dosierte Methotrexat-Therapie: Einzeldosis zwischen 100 mg/m<sup>2</sup> bis 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF Hoch dosierte Methotrexat-Therapie:

## Finzeldosis über 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF

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

#### Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Die Methotrexat-Dosierungen sind bei eingeschränkte

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 rechne die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können. Durch die Anwendung von Methotrexat kar 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 Flüssiakeitszufuhr 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 Kreatinin-Clearance = 60 ml/min 63 % der angegebenen Kreatinin-Clearance < 60 ml/min Anwendung einer Oosierung bei Patienten mit pathologischen

## Methotrexat wird nur langsam aus pathologischer

sigkeitsansammlungen in Körperhöhlen wie Aszites oder Pleuraerguss (sog. "third space") ausgeschieden, was zu einer verlängerten Plasmaeliminations-Halbwertszeit und erhöhter Toxizität führt. Bei Patienter 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

#### Dosierung bei Kindern Bei der Anwendung von Methotrexat bei Kindern ist

erapieprotokollen vorzugehen Es wurden tödlich verlaufende Vergiftungen nach Es hat sich bewährt, die Behandlung mit Methotrexat ntravenöser und intrathekaler Anwendung, verursacht durch eine fehlerhafte Dosisberechnung, berichtet. Die erechnung der Dosis muss mit besonderer Sorgfalt

#### mpfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen:

Hierzu ist der Abschnitt 2 .. Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac ist erforderlich" zu beachten.

Nährend einer Methotrexatbehandlung müssen Patienten engmaschig beobachtet werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden

Die Empfehlungen für die Anwendung und osierung 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 bitter 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/m<sup>2</sup> KOF) un mittelhoch dosierte (Einzeldosis 100 mg/m² KOF bis 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF) Methotrexat-Therapie

## Karzinome im Kopf-Hals-Bereich:

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

Non-Hodakin-Lymphomen im Kindes- und rwachsenenalter im Rahmen komplexer erapieprotokolle angewendet. Der histologische Typ, das Krankheitsstadium und das Lebensalter sind bei der Auswahl einer geeigneten und bewährten Kombinationstherapie zu berücksichtigen. Bei mphoblastischen Lymphomen im Kindes- und rwachsenenalter 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:

Non-Hodgkin-Lymphome:

Methotrexat wird bei der Behandlung von

Methotrexat wird im Rahmen des ProMACE-CvtaBOM-Protokolls (Kombinationstherapie mit Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabir Bleomycin, Vincristin, Methotrexat/Calciumfolinat) in inzeldosen 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 ieweils mehrere unterschiedliche Polychemotherapie 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 nerapieschemata angegeben werden. Weitere Einzelheiten bitten wir der Fachliteratur bzw. den

Zu Sicherheits- und Kontrollmaßnahmen bei hoch dosierter Methotrexat-Therapie ist Abschnitt 2 Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Methotrexat HC 5000 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 Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac ist

#### Osteosarkome:

Methotrexat wird bei Osteosarkomen im Rahmen unterschiedlicher Kombinationstherapien in nzeldosen im Bereich von 6 bis 12 g/m² KOF als /.-Infusion angewendet, Einzelheiten sind bewäh 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/m<sup>2</sup> KOF bis 5 g/m<sup>2</sup> KOF als i.v.-Infusion. inzelheiten 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 ymphome kann kein einheitliches Therapie- und sierungsschema angegeben werden. In Studien haben sich Dosierungen von mindestens 1500 mg/m bis 4000 mg/m<sup>2</sup> KOF Methotrexat i.v. als Einzeldosis über mehrere Zvklen als Monotherapie oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder intrathekal verabreichtem Methotrexat oder mit anderen chemotherapeutisch wirksamen Arzneimitteln Apotheker. als wirksam erwiesen. Einzelheiten sind der speziellen achliteratur zu entnehmen.

Zur Therapie primär im Zentralnervensystem okalisierter 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 eucaemica bzw. zur Therapie der primär zerebralen ZNS-Lymphome hat sich die intrathekale Anwendung von Methotrexat als wirksam erwiesen. Finzelheiten 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 mit besonderer Vorsicht und nach den entsprechenden speziellen Therapieprotokollen zu entnehmen. Kinder im Alter von einem Jahr: 8 mg Methotrexat • Kinder im Alter von 2 Jahren: 10 mg Methotrexat 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-Iniektionen bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung von speziellen Therapieprotokollen und der individuellen

Nach Verdünnung des methotrexathaltigen Arzneimittels sollte die Konzentration von maxima 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 5000 mg Lösung medac erhaltenhaben als Sie sollten oder wenn die Anwendung von Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac vergessenwurde:

Die Zubereitung und Verabreichung von Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac Injektionslösung 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 (val. Abschnitt 4.2). Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des

Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei iedem auftreten müssen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: mehr als 1 Behandelter von 10 1 bis 10 Behandelte von 100 Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000 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 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 Methotrexattherapie sollte diese mit Vorsicht weitergeführt werden unter eingehender Beautachtung der Notwendigkeit der Therapie ınd 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 plättchen (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. auchschmerzen, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen (vor allem innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Gabe von Methotrexat), eine erniedrigte Kreatinin learance sowie ein Anstieg der Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen Gürtelrose (Zoster) Gelegentlich: Opportunistische Infektionen

(Entzündungen infolge einer gestörten immuno-logischen Abwehrreaktion), die tödlich verlaufen können, einschließlich ungenentzündungei Sepsis (Blutvergiftung)

Sehr selten: Infektionen hervorgerufen durch Pilze (Histoplasma-Mykosen, Cryptococcus-Mykosen), durch Bakterien (Nokardioser durch Viren (Cytomegalievirus einschließlich Cytomegalievirus-Lungenentzündungen, Herpes simplex-Hepatitis und verbreiteter Herpes simplex), tödlich verlaufende Sepsis (Blutvergiftung)

bei parenteraler Anwendung

Enzephalopathie (krankhafte

Ungewöhnliche kranjale

nneswahrnehmungen

eschmacksveränderunger

Schmerzen und Parästhesien

akute aseptische Meningitis

Bewusstseinstrübung)

Anwendung.

Missempfindungen/Kribbeln) ir

Zeichen einer Hirnhautentzündung

Erbrechen, Nackensteifigkeit und

Flüssigkeit) nach intrathekaler

Sehstörungen (verschwommenes

(erhöhte Lichtempfindlichkeit)

Hypotonie (erniedrigter Blutdruck)

(Behinderung der Herzfüllung durch

Erguss im Herzbeutel), Perikarditis

schwere toxische Erscheinung

Thromboembolische Ereignisse

(Verschluss von Gefäßen durch

Blutgerinnsel, einschließlich

arterieller Thrombose, zerebrale

Thrombose, Thrombophlebitis

tiefer Venenthrombose. Retina-

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und

Lungenkomplikationen auf der

Grundlage einer interstitiellen

Pneumonitis Alveolitis (Entzündung

der kleinen Luftröhrenäste oder der

Vorsicht bei der Anwendung von

medac ist erforderlich")

Umwandlungen der Lunge),

Pharyngitis (Entzündungen in

Gelegentlich: Lungenfibrose (bindegewebige

Pleuraerauss

Methotrexat HC 5000 mg Lösung

Lungenbläschen), die zum Tod führen

können, (siehe Abschnitt 2 "Besondere

des Mittelfells

Venenthrombose und Lungenembolie)

(Herzbeutelentzünduna)

Gelegentlich: Vaskulitis (Blutgefäßentzündung) als

(wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit,

cerebrospinalis (Gehirn-Rückenmarks-

Armen und Beinen. Muskelschwäche.

(Hirnhautentzündung) mit Meningismus

Hirnveränderung)/Leukenzephalopathie

Hirnsubstanz), Hemiparese (halbseitige

(krankhafte Veränderung der weißen

Parese (Lähmung), Sprachstörungen.

einschließlich Dysarthrie und Aphasie,

Myelopathie (nach lumbaler Applikation

## utartige, bösartige und unspezifische

Gelegentlich: Maligne Lymphome (siehe Abschnitt ..Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac ist erforderlich") Tumorlysesyndrom (durch Nicht bekannt: Druckerhöhung des Liquor umorzerfall auftretende Stoffwechselveränderungen)

Erkrankungen des Blutes- und des Lymphsystems Sehr häufig: Leukopenie. Thrombozytopenie krankhafte Verminderung der weißen Blutkörperchen und/oder der

Sehen, Schleiersehen), Blutplättchen) schwerwiegende Sehstörungen von Myelosuppression (Hemmung der unbekannter Ursache Neubildung von Knochenmarkszellen) Sehr selten: Koniunktivitis bis hin zur Agranulozytose (Augenbindehautentzündung (starker Abfall der Zahl der weißen vorübergehende Erblindung, Sehverlust, Blutkörperchen), Anämie (Abfall de periorbitale Ödeme (Schwellung Zahl der roten Blutkörperchen) bis hin um die Augenhöhle), Blepharitis zur Panzytopenie (Abfall der Zahl aller (Lidrandentzündung), Epiphora (tränende Augen) und Photophobie

Megaloblastäre Anämie (Blutarmut mit Vergrößerung der roten Blutkörperchen Aplastische Anämie (Blutarmut

aufgrund einer gestörten Blutbildung), Fosinophilie (Vermehrung der Sehr selten: Perikarderguss eosinophilen Granulozyten). Neutropenie (Verminderung der so 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

Sehr selten: Hypogammaglobulinämie Verminderung der Antikörper im Blut)

offwechsel- und Ernährungsstörunge Gelegentlich: Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) Psvchiatrische Erkrankungen

elegentlich: Depressionen Stimmungsschwankungen. vorübergehende Wahrnehmungsstörungen

Erkrankungen des Nervensystems Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit

Gelegentlich: Schwindel, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Sehr selten: Chronische interstitielle obstruktive Lungenerkrankungen, Asthma oronchiale-ähnliche Reaktioner erschwerte Ausatmung) mit Husten. Dvspnoe (Luftnot) und krankhaftem Befund im Lungenfunktionstest Lungenentzündung durch Pneumocystis-carinii

> 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 vo allem innerhalb der ersten 24 bis 48 tunden nach Gabe von Methotrexat Diarrhoe (Durchfall) Gastrointestinale Ulzerationen Geschwüre des Magen-Darm-Traktes

blutiger Stuhl) Sehr selten: Hämatemesis (Bluterbrechen)

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 Umwandlun von Lebergewebe), Abfall des Serumalbumins Lebertoxizität, akute Hepatitis (Leberentzündung) Sehr selten: akute Lebernekrose, akuter Leberzerfall.

(Flüssigkeitsansammlung zwischen der Hepatitis-C-Infektion Herzbeutelblättern), Perikardtamponade

Häufig: Exantheme (Hautausschlag), Pruritus

Nekrolyse (Lvell-Syndrom) herpesähnliche Hautausstülp

Wundheilungsstörungen Akne. Hautulzerationen (Hautgeschwüre), Ervthema multiforme. Nodulosis (Knötchen schmerzhafte Erosionen von Nagelablösung), Zunahme von neumaknoten

Sehr selten: Furunkulosis (Auftreten von Furunkeln an verschiedenen Körperteilen), Teleangiektasie (Erweiterung der kleinen oberflächlichen Hautgefäße), akute Paronychie (Nagelfalzentzündung)

Durch Schuppenflechte bedingte Hautveränderunger können sich durch UV-Bestrahlung unter gleichzeitiger Methotrexat-Therapie verschlechtern.

Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Gelegentlich: Arthralgie/Myalgie (Gelenkschmerzei Muskelschmerzen), Osteoporose

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes

and Blutungen, Pankreatitis Enteritis (Darmentzündung), Gingivitis (Zahnfleischentzündung), Melaena

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Missbildungen des Fötus Sehr selten: Tod des Fötus Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der

Leberversagen, Reaktivierung einer chronischen Leberentzündun Nicht bekannt: Reaktivierung einer Hepatitis-E Infektion, Verschlechterung einer

Erkrankungen der Haut und des

(Juckreiz), Erytheme (Hautrötung) Gelegentlich: Alopezie (Haarausfall), Urtikaria (Quaddelbildung), Photosensibilitä (vermehrte Lichtempfindlichkeit bei Sonneneinstrahlung), verstärkte Piamentieruna der Haut, schwere, ebensbedrohliche allergische Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale

Konfschmerzen. Rückenschmerzen, Nackensteifh psoriatischer Plaque, Ekchymosen kleinflächige Hautblutungen), verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse

Chronische Leukenzephalopathie, die sich z. B.

Methotrexat sollen mögliche Anzeichen für Sonnenbrand können bei Anwendung von Methoti wieder auftreten (sog. "Recall"-Reaktionen).

(Verminderung der Knochenmasse)

Zystitis mit Ulzerationen (Entzündung

Harnblase, zum Teil mit Blut im Urin).

Blasenentleerungsstörungen, Oligurie

Anurie (zu wenig Harnausscheidung)

Harnsäuregehalt des Serums), erhöhte

Harnstoff- und Kreatininkonzentratione

Proteinstoffwechselprodukte im Blut).

Hämaturie (Blut im Urin), Proteinurie

(vermehrte Eiweißausscheidung mit

und Geschwüre im Bereich der

(verminderte Harnausscheidung)

schmerzhafte Blasenentleerung

Hyperurikämie (erhöhter

Sehr selten: Azotämie (Vermehrung stickstoffhaltige

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale

Abort (Fehlgeburt)

Gelegentlich: Entzündungen und Geschwüre im

Sehr selten: Gestörte Oogenese/Spermatogen

Bereich der Scheide

Menstruationsstörungen

(aestörte Bilduna von Ei- und

Unfruchtbarkeit, Libidoverlust

vorübergehende Oligospermie

(Verlust des sexuellen Interesses)

(Verminderung der Spermienzahl),

Störungen des weiblichen Zyklus,

Scheidenausfluss, Gynäkomastie

amenzellen), Impotenz,

dem Urin)

Erkrankungen

Gelegentlich: Schwere Nephropathie

Belastungsfraktur (Knochenbruch durch

Neurotoxizität (Meningenreizung, vorübergehende oder permanente Lähmung, Enzephalopathie) engmaschig iberprüft werden. Die intrathekale und intravenöse Anwendung vor Methotrexat kann auch zu akuter Enzephalitis

(Entzündung des Gehirns) und akuter Enzephalopathie krankhafte Hirnveränderung) mit Todesfolge führen. Es gibt Berichte über Patienten mit periventrikulären Lymphomen, die bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat eine zerebrale Herniation (Hirnmassenverschiebung) entwickelten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege Sehr häufig: Erniedrigte Kreatinin-Clearance Nebenwirkungen bei intramuskulärer Anwendung erenschädigung), Nierenversager

Nach intramuskulärer Anwendung von Methotrex kann es an der Iniektionsstelle zu lokalen Nebenwirkungen (brennendes Gefühl) oder Schäden kommen (sterile Abszessbildung, Untergang von Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilag angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen uch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonr Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie n Erwägung gezogen werden. Weder eine Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

4.2 Gegenmaßnahmen Symptome einer Überdosierung:

plastische Anämie berichtet.

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 eingenomme ventriculolumbare Perfusion. (als Gesamtdosis oder in mehrere Einzelgaben

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

Nach einer intrathekalen Überdosierung treten im

Nebenwirkungen steht als spezifisches Gegenmitte

Nebenwirkungen bei intrathekaler Anwendung von

Die nach intrathekaler Anwendung von Methotrexa

erhöht. Nach intrathekaler Verabreichung von

(Vergrößerung der männlichen

Allgemeinen ZNS-Symptome auf verbunden mit möglicherweise am Zentralnervensystem auftretende Konfschmerzen Übelkeit und Erbrechen Anfällen oder Toxizität kann sich unterschiedlich zeigen: Krämpfen und akuter toxischer Enzephalopathie. In Akute chemische Arachnoiditis (Entzündung einigen Fällen wurden keine Symptome beobachtet. der Spinnwebenhaut), die sich z. B. durch In anderen Fällen hatte die intrathekale Überdosis

einen tödlichen Ausgang, wobei im Zusammenhang und Fieber äußert: damit auch über zerebrale Herniation in Verbindung Subakute Myelopathie (Entzündung des mit erhöhtem intrakraniellen Druck und über toxische Rückenmarks), die z. B. durch Paraparese Enzephalopathie berichtet wurde. unvollständige Gliedmaßenlähmungen)/Paraplegi (Querschnittlähmungen) (unter Beteiligung von einer Therapiemaßnahmen bei Überdosierung oder mehreren Spinalnervenwurzeln) charakterisiert Zur Vorbeugung und Behandlung toxischer

Calciumfolinat zur Verfügung. durch Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Ataxie Störungen der Bewegungsabläufe), Demenz, a) Vorbeugung (Prävention) einer Überdosierung Krampfanfälle und Koma äußert. Diese ZNS-Toxizität Bei einer Methotrexatdosierung ab 100 mg/m kann weiter fortschreiten und bis zum Tod führen. Körperoberfläche muss dieser Behandlung die Gabe Es gibt Hinweise darauf, dass der kombinierte von Calciumfolinat folgen. Für die Dosierung und Einsatz von Schädelbestrahlung und intrathekalem Anwendungsdauer von Calciumfolinat als Antidot wird Methotrexat die Häufigkeit einer Leukenzephalopathie auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

Behandlung der Intoxikationserscheinunge einer niedrig dosierten Methotrexat-Therapie inzeldosis < 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Methotrexat), die auf etrahydrofolsäuremangel zurückgeführt werden Sofort 6 bis 12 mg Calciumfolinat i.v. oder i.m. Danach mehrfach (mindestens 4mal) 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

b) Behandlung bei Überdosierung:

wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen. Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen ethotrexat-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 ollte die Intoxikation durch eine erheblich verzögerte Elimination (Methotrexat-Serumspiegel!) z. B. infolge einer akuten Niereninsuffizienz verursacht sein, kann eine Hämodialyse und/oder Hämoperfusior 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 Hohe systemische – nicht intrathekale! Calciumfolinatgaben, alkalische Diurese, schnelle Drainage der Čerebrospinalflüssigkeit und

5. WIE IST METHOTREXAT HC 5000 MG LÖSUNG MEDAC AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

und Umkarton nach Verwendbar bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

den Inhalt vor Licht zu schützen.

gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und lie 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.

e Vorschriften über eine ordentliche Handhabung und Entsorgung unter Berücksichtigung der Richtlir ür den Umgang mit und die Entsorgung von zvtotoxischen Arzneimitteln sind zu berücksichtige

Was Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac

Der Wirkstoff ist: Methotrexat-Dinatrium.

1 Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 5480 mg

6. WEITERE INFORMATIONEN

Die sonstigen Bestandteile sind: Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid

Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 5000 mg

Wie Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac aussieht und Inhalt der Packung:

Methotrexat HC 5000 mg Lösung medac ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche zu 50 ml erhältlich

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf Behältnis

Aufbewahrungsbedingungen des Arzneimittels im unversehrten Behältnis Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung Aus mikrobiologischer Sicht sollte die

weis zur Entsorgung von Zytostatika

Gesellschaft für klinische

Pharmazeutischer Unternehmer und Herstelle

pezialpräparate mbH ehlandtstr. 3 20354 Hamburg Telefon: (04103) 80 06-0 Telefax: (04103) 80 06-100

heaterstr. 6 2880 Wedel elefon: (4103) 80 06-0 Telefax: (04103) 80 06-100

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt iberarbeitet im Januar 2015.