



GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

93.130.199-J

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 verlaufende, führen. Lesen Sie den Abschnitt 3 dieser Gebrauchsinformation sehr sorgfältig. Sprechen Sie vor der Anwendung von Methotrexat mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie noch irgendwelche Fragen haben.

Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml Injektionslösung

Wirkstoff: Methotrexat-Dinatrium

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 an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weiter gegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dasselbe Krankheitsbild 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.

- Was ist Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml und wofür wird es angewendet?**
- Was müssen Sie vor der Anwendung von Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml beachten?**
- Wie ist Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml anzuwenden?**
- Welche Nebenwirkungen sind möglich?**
- Wie ist Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml aufzubewahren?**
- Weitere Informationen**

- 1. WAS IST METHOTREXAT-GRY® 50 MG/2 ML 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-GRY 50 mg/2 ml wird angewendet bei folgenden Tumorerkrankungen:

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

Maligne Trophoblasttumoren

(aus der ernährenden Hülle des Embryos hervorgehender Tumor)

- Monochemotherapie (Behandlung mit Methotrexat als einzigem Wirkstoff) bei Patientinnen mit guter Prognose („low risk“)
- in Kombination mit anderen zytostatischen (das Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln bei Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk“).

Mammakarzinome

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

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich

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

Non-Hodgkin-Lymphome

- im **Erwachsenenalter**:

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

- im **Kindesalter**:

in Kombination mit anderen zytostatischen (das Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln.

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

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

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

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

Osteosarkome

- in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten (unterstützenden) und neoajuvanten (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 (das Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln.

- im **Kindesalter**:

in Kombination mit anderen zytostatischen (das Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln.

- **primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome vor einer Radiotherapie.**

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

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

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

- 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON METHOTREXAT-GRY® 50 MG/2 ML BEACHTEN?**

Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml darf nicht angewendet werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile von Methotrexat-GRY 50 mg/2 ml sind
- wenn Sie an schweren oder aktiven Infektionen leiden
- wenn Sie an Stomatiden (Entzündungen der Mundschleimhaut), Ulzera (Geschwüre) des Magen-Darm-Traktes leiden
- wenn Sie ausgeprägte Leberfunktions Einschränkungen haben
- wenn Sie ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) haben
- wenn Sie Funktionsstörungen des hämatopoetischen (blutbildenden) Systems (z. B. nach vorangegangener Radio- oder Chemotherapie) haben
- wenn Sie an Immundefizienkrankheiten (eingeschränkte Funktion des körpereigenen Abwehrsystems) leiden
- wenn Sie einen erhöhten Alkoholkonsum haben
- während der Stillzeit oder wenn Sie stillen wollen
- während der Schwangerschaft, es sei denn, Ihr Arzt stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung fest (siehe unten Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“) oder wenn Sie schwanger werden wollen.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml ist erforderlich

Die Behandlung sollte von einem in der Tumorthherapie 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

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 floriiden Infekten:

Methotrexat sollte bei **floriiden Infekten** (stark entwickelte Infektionen) mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit offensichtlichen bzw. labordiagnostisch gesicherten **Immungangelysindromen** 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.
- Lungenfunktions tests 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-GRY 50 mg/2 ml angewendet haben, als Sie sollten“). 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 Ham-pH oder beeinträchtigter Nierenfunktion leiden, sind besonders gefährdet, erhöhte oder nur verzögert sinkende Methotrexat-Spiegel zu entwickeln und müssen besonders streng überwacht werden. Einige Patienten können auch ohne die genannten erkennbaren Gründe eine verzögerte Methotrexat-Ausscheidung haben. Es ist wichtig, diese Patienten innerhalb von 48 Stunden nach der Therapie zu identifizieren, da sonst die Methotrexat-Toxizität irreversibel sein kann.

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 Weichsgewebes 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 Blutbildes:

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 50 000 bis 100 000/µl).

Leukopenie und Thrombopenie (Mangel an weißen Blutkörperchen 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 Abgeschlageneheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Vor allem während der Langzeittherapie bei älteren Patienten wurde über **megaloblastäre Anämien** (besondere Form der Blutmarm) berichtet.

Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion:

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

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

Die Enzymbestimmung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer morphologisch fassbaren Lebergeschädigung, 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 (verringerte Harnausscheidung) und einen Anstieg des Kreatininswertes zur Folge haben. Dies ist wahrscheinlich durch Präzipitation von Methotrexat und seiner Metaboliten 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 geringwertiger Nierenfunktionslösung (z. B. in höherem Alter) sollte die Überwachung häufiger erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, die Nierenschädigungen verursachen (z. B. nicht-steroidale Antirheumatika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.

Urinausscheidung und pH-Wert des Urins sind während der Methotrexat-Infusion zu überwachen. Zur Verringerung der renalen Toxizität und zur Vorbeugung eines Nierenversagens sind 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 Wasserhaushaltes: Zustände, die zur **Dehydratation** (Verminderung des Körperwassers) führen wie Erbrechen, Diarrhö (Durchfall), Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut) können die Toxizität von Methotrexat auf Grund erhöhter Wirkstoffspiegel steigern. In diesen Fällen sollte die Anwendung von Methotrexat bis zum Verschwinden der Symptome unterbrochen werden.

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. nicht-steroidale 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. Es werden tödlich verlaufene Vergiftungen nach intravenöser und intrathekaler Anwendung, verursacht durch eine fehlerhafte Dosisberechnung, berichtet. Die Berechnung der Dosis muss mit besonderer Sorgfalt erfolgen. 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.

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.

Bei Anwendung von Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml 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 verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Anästhetika (Narkosemittel) auf Stickstoffbasis potenzieren die Wirkung von Methotrexat auf den Folsäuremetabolismus und führen zu schwerer nicht vorauseisbarer 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 nicht-renale 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 Methotrexat-Infusionen über 24 Stunden nachfolgend Blutransfusionen erhielten, wurde eine verstärkte Toxizität auf Grund 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, Lefunomid, 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 **Lefunomid** kann das Risiko einer Panzytopenie (starke Verminderung der Blutzellen) erhöhen.

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

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

Im Tierversuch führten nicht-steroidale Antiphlogistika einschließlich Salicylsäure zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität auf Grund 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 (enterohepatischer Kreislauf) beeinflussen, indem sie die Darmflora hemmen und die Verstoffwechslung von Methotrexat durch die Darmbakterien hemmen.

Penicilline und Sulfonamide können die Ausscheidung von Methotrexat über die Niere im Einzelfall verringern, sodass 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 (hämatologische und gastrointestinale 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 beinhaltet.

Pyrimethamin oder **Cotrimoxazol** angewendet in Kombination mit Methotrexat kann eine starke Verminderung aller Blutzellen (Panzytopenie) verursachen, wahrscheinlich durch zusätzliche Hemmung der Dihydrofolsäuredeuktase durch diese Substanzen und Methotrexat (Wechselwirkungen zwischen Sulfonamiden und Methotrexat s. o.). Die Gabe von **Procabazin** 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. Eretinat 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 Plasmeiweißbindung** können folgende Arzneimittel eine gesteigerte Toxizität von Methotrexat bewirken: Amidopyridinderivate, para-Aminooxensäure, Barbiturate, Doxorubicin, orale Kontrazeptiva, Phenylbutazon, Phenytoin, Probenecid, Salizylate, Sulfonamide, Tetrazykline und Tranquillizer. Diese Arzneimittel steigern die biologische Verfügbarkeit von Methotrexat und können dessen Toxizität erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

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

Eine **Verstärkung der Nephrotoxizität** (Giftigkeit für die Niere) von Methotrexat kann bei Kombination von Hochdosis-Methotrexat mit einem möglicherweise nierenschädigenden (neprotoxischen) 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 begründen, 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.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Methotrexat-GRY® 50 mg/2 ml

Methotrexat-GRY 50 mg/2 ml enthält 0,21 mmol (4,89 mg) Natrium pro ml Injektionslösung.

Wenn Sie eine kohlsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

- 3. WIE IST METHOTREXAT-GRY® 50 MG/2 ML ANZUWENDEN?**

Arten der Anwendung

intravenöse Anwendung, intramuskuläre Anwendung, intrathekale Anwendung

Anwendungsgebiete in der Tumorthherapie:

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

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Behandlungsprotokolls und der individuellen Therapiestuation.

Methotrexat kann intravenös (als Infusion oder Injektion), intramuskulär (als Injektion) oder intrathekal (als Injektion) angewendet werden (verdünnt mit 5%iger Glucoselösung oder physiologischer Kochsalzlösung). 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 erfolgen. Es wurde über Inkompatibilitäten zwischen Methotrexat und folgenden Substanzen berichtet: Cytarabin, Prednison/ Natriumphosphat und evtl. 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.

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:

Niedrigdosierte Methotrexat-Therapie:

Einzel dosis unter 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF).

Mittelhochdosierte Methotrexat-Therapie:

Einzel dosis zwischen 100 mg/m² bis 1000 mg/m² KOF.

Hochdosierte Methotrexat-Therapie:

Einzel dosis über 1000 mg/m² KOF.

Calciumfolinat:

Bei Methotrexat-Dosierungen ab 100 mg/m² KOF als Einzel dosis 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 Kreatininclearance 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 Pleurarguss (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 auf Grund des höheren Alters die Leber- und Nierenfunktionsleistungen vermindert und die körpereigenen Fluoreszenven 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-GRY 50 mg/2 ml ist erforderlich“ zu beachten. Während einer Methotrexat-Behandlung müssen Patienten engmaschig beobachtet werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können.

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

a) Intravenöse und intramuskuläre Anwendung:

in der Tumortherapie:

Niedrig dosierte (Einzel dosis < 100 mg/m² KOF) und

mittelhoch dosierte (Einzel dosis 100 mg/m² KOF bis 1000 mg/m² KOF) Methotrexat-Therapie

Maligne Trophoblasttumoren:

Patientinnen mit guter Prognose („low risk“): Monotherapie:

Methotrexat in einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht (KG) i.m. an Tag 1 bis 5; Wiederholung nach 7-tägiger Pause; oder

1 mg/kg KG Methotrexat i.m. an Tag 1, 3, 5 und 7; 0,1 mg/kg KG Calciumfolinat i.m. 24 h nach jeder Methotrexat-Gabe; Wiederholung nach 7-tägiger Pause.

Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk“):

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

Methotrexat i.v. in Einzel dosen von 300 mg/m² KOF (Etoposid, Methotrexat/Calciumfolinat und Actinomycin D in Kurs A sowie Cyclophosphamid und Vincristin in Kurs B). Kurs A und B werden alternierend alle 7 Tage verabreicht (Kurs A an Tag 1, Kurs B an Tag 8, Kurs A an Tag 15 usw.).

Mammakarzinome:

40 mg/m² KOF Methotrexat i.v. an Tag 1 und 8 in Kombination mit Cyclophosphamid p.o. oder i.v. und Fluorouracil i.v. analog dem CMF-Protokoll.

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich:

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

Non-Hodgkin-Lymphome:

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

- im Kindesalter:** siehe hochdosierte Methoextratherapie
- 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 Einzel dosen von 120 mg/m² KOF angewendet.

Akute lymphatische Leukämien:

Methotrexat in niedriger Dosierung wird im Rahmen komplexer Therapieprotokolle zur Remissionserhaltung im Kindes- und Erwachsenenalter angewendet (z. B. Protokoll der German Prospective Multicenter Study Group for the Treatment of Adult ALL, „GMALL“ bzw. der BFM[Berlin-Frankfurt-Münster]-Studiengruppe). Übliche Einzel dosen liegen im Bereich von 20-40 mg/m² KOF Methotrexat.

Hochdosierte Methotrexat-Therapie

(Einzel dosis > 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-GRY 50 mg/2 ml ist erforderlich“ zu beachten.

Der Methotrexat-Serumspiegel ist während und nach einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung regelmäßig zu kontrollieren. Die Zeitpunktke 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-GRY 50 mg/2 ml ist erforderlich“).

Osteosarkome:

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

Non-Hodgkin-Lymphome:

- im Kindesalter:**

Der Dosierungsbereich umfasst Einzel dosen von 300 mg/m² KOF bis 5 g/m² KOF als i.v. Infusion. Einzelheiten sind bewährten 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 Einzel dosis über mehrere Zyklen als Monotherapie oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder intrathekal verabreichtem Methotrexat oder mit anderen chemotherapeutisch wirksamen Arzneimitteln als wirksam erwiesen. Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen

Zur Therapie primär im Zentralnervensystem lokalisierter Non-Hodgkin-Lymphome bei Patienten mit Immunsuppression, z. B. infolge einer HIV-Infektion, wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

Akute lymphatische Leukämien:

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

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

- ALL im Kindesalter:**

Übliche Einzel dosen liegen im Bereich von 1 g/m² KOF bis 5 g/m² KOF (im Rahmen der Konsolidierungstherapie). Einzelheiten sind bewährten Therapieprotokollen für die Behandlung der ALL im Kindesalter, z. B. dem Protokoll ALL-BFM-95 zu entnehmen.

- ALL im Erwachsenenalter:**

Zur Anwendung von Methotrexat in hoher Dosierung bei der ALL im Erwachsenenalter wird auf die aktuellen Therapieprotokolle der GMALL-Studiengruppe verwiesen. Angewendet wurden je nach histologischem Typ beispielsweise Einzel dosen von 1,5 g/m² KOF.

b) Intrathekale Anwendung:

Intrathekal (in den Liquorraum hinein) dürfen nur Verdünnungen von methotrexathaltigen Arzneimitteln angewendet werden, die eine Methotrexat-Konzentration von höchstens 5 mg/ml Methotrexat nicht überschreiten.

Zur Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemica bzw. zur Therapie der primär zerebralen ZNS-Lymphome hat sich die intrathekale Anwendung von Methotrexat als wirksam erwiesen. Einzelheiten, z. B. zur Kombination der intrathekalen Methotrexat-Applikation mit weiteren intrathekal oder systemisch angewandten Arzneimitteln oder mit Radiotherapie, sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

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

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

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

Nach Verdünnung des methotrexathaltigen Arzneimittels sollte die Konzentration von maximal 5 mg/ml Methotrexat für die intrathekale Anwendung nicht überschritten werden. Eine entsprechende Verdünnung sollte mit Wasser für Injektionszwecke, Laktat-/⁻l, molar) bzw. Ringer-Laktat-Lösung, bevorzugt Elliot-B-Lösung vorgenommen werden.

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-GRY[®] 50 mg/2 ml angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie Methotrexat-GRY 50 mg/2 ml nach den Anweisungen des Arztes bzw. nach der in der Packungsbeilage angegebenen Dosierungsanleitung an. Ändern Sie nicht selbstständig die Dosierung.

Die schädlichen Wirkungen bei einer Überdosierung betreffen hauptsächlich das blutbildende System (vgl. Abschnitt 4.2), Spezifisches Gegenmittel bei Überdosierung ist Calciumfolinat (vgl. Abschnitt 4.2). Bei Verdacht auf eine Überdosierung benachrichtigen Sie bitte umgehend Ihren Arzt. Dieser kann entsprechend der Schwere einer Vergiftung über die erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

Wenn Sie die Anwendung von Methotrexat-GRY[®] 50 mg/2 ml vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, um eine einzeln ausgelassene Dosis auszugleichen, sondern fahren Sie mit der angegebenen Dosierung fort. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

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-GRY 50 mg/2 ml Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

| | |
|----------------|--|
| sehr häufig: | mehr als 1 Behandlerter von 10 |
| häufig: | 1 bis 10 Behandelte von 100 |
| gelegentlich: | 1 bis 10 Behandelte von 1000 |
| seltener: | 1 bis 10 Behandelte von 10 000 |
| sehr selten: | weniger als 1 Behandlerter 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. a. 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). 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 Rachen-schleimhaut (Mukostitis) stellen im Allgemeinen die dosisbegrenzenden toxischen Wirkungen dar. Ihre Schwere ist abhängig von der Dosierung, der Art und Dauer der Anwendung von Methotrexat. Mukostitis tritt ca. 3-7 Tage nach Methotrexat-Anwendung auf, Mangel an weißen Blutkörpern und Mangel an Blutplättchen (Leuko- und Trombopenie) 4-14 Tage nach Methotrexat-Anwendung. Myelosuppression und Mukostitis sind bei Patienten mit ungestörten Ausscheidungsmechanismen im Allgemeinen innerhalb von 14 Tagen heilbar.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Thrombopenie, Leukopenie, Stomatitis, Bauchschmerzen, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen (vor allem innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Gabe von Methotrexat), eine erniedrigte Kreatinin-Clearance sowie ein Anstieg der Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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 Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Methotrexat-GRY 50 mg/2 ml“).

Sehr selten: Tumorlysyndrom (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 auf Grund 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 Vasculitis (allergische Entzündung der Blutgefäße), Fieber, Immunsuppression (Begünstigung von Entzündungen durch Unterdrückung der körpereigenen Abwehr).

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

Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen

Gelegentlich: Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit).

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen.
Seiten: 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 (halbseltige Lähmung).
Seiten: Paresse (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 septische Meningitis (Hirnhautentzündung) mit Meningismus (Zeichen einer Hirnhautentzündung [wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit und Bewusstseinsintrübung]).
Nicht bekannt: Druckerhöhung des Liquor cerebrospinalis nach intrathekaler Anwendung.

Augenerkrankungen

Seiten: Sehstörungen (verschommenes Sehen, Schleiersehen), schwerwiegende Sehstörungen von unbekannter Ursache.
Sehr selten: Konjunktivitis (Augenbindehautentzündung), vorübergehende Erblindung, Sehtverlust, periorbitale Ödeme (Schwellung um die Augenhöhle), Blepharitis (Lidrandentzündung), Epiphora (trärende Augen) und Photophobie (erhöhte Lichtempfindlichkeit).

Herzerkrankungen

Seiten: 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.
Seiten: thromboembolische Ereignisse (Verschluss von Gefäßen durch Blutgerinnsel, einschließlich arterielle Thrombose, zerebrale Thrombose, Thrombophlebitis, tiefe Venenthrombose, Retina-Venenthrombose und Lungenembolie).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mittelteils

Häufig: Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Pneumonitis, Alveolitis (Entzündung der kleinen Luftröhrenäste oder der Lungenbläschen), die zum Tod führen können (siehe 2. „Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Methotrexat-GRY 50 mg/2 ml“).

Gelegentlich: Lungenfibrose (bindegewebige Umwandlungen der Lunge), Pleurarguss.
Seiten: Pharyngitis (Entzündungen im Rachenbereich).

Sehr selten: chronische interstitielle obstruktive Lungenerkrankungen, Asthma bronchiale-ähnliche Reaktionen (erschwerte Ausatmung) mit Husten, Dyspnö (Luftnot) und krankhaftem Befund im Lungenfunktionsstest, 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 24-48 Stunden nach Gabe von Methotrexat), Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit vor allem innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Gabe von Methotrexat.

Häufig: Diarrhö (Durchfall).

Gelegentlich: gastrointestinale Ulzerationen (Geschwüre des Magen-Darm-Traktes) und Blutungen, Pankreatitis.

Seiten: Enteritis (Darmentzündung), Gingivitis (Zahnfleischentzündung), Meläna (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: Leberverfetterung, 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.

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.

Seiten: Akne, Hautulzerationen (Hautgeschwüre), Erythema multiforme, Nodulosis (Knötchen), schmerzhafte Erosionen von psoriasischer Plaque, Echymsomen (kleinflächige Hautblutungen), verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse (Nagelablösung), Zunahme von Rheumaknoten.

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

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 Knochenkrankungen

Gelegentlich: Artralgie/Myalgie (Gelenkschmerzen/Muskelschmerzen), Osteoporose (Verminderung der Knochenmasse).
Seiten: Belastungsfraktur (Knochenbruch durch Belastung).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: erniedrigte Kreatinin-Clearance.