



**Wichtiger Warnhinweis** zur Dosierung von Methotrexat: Methotrexat zur Therapie von **Krebserkrankungen** muss **sorgfältig und abhängig von der Körperoberfläche dosiert** werden. **Fehlerhafte Dosierung** von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich tödlich verlaufender, führen. Lesen Sie den Abschnitt 3 dieser Gebrauchsinformation sehr sorgfältig. Sprechen Sie vor der Anwendung von Methotrexat mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie noch irgendwelche Fragen haben.

# Methotrexat-GRY® 5000 mg/50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Methotrexat-Dinatrium

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

## Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Methotrexat-GRY® und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Methotrexat-GRY® beachten?
3. Wie ist Methotrexat-GRY® anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Methotrexat-GRY® aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

## 1. Was ist Methotrexat-GRY® 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® wird bei folgenden Tumorerkrankungen angewendet:

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

### Maligne Trophoblastumoren

- 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 (operativer Entfernung) des Tumors oder Mastektomie (operativer 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.

### Akte 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 leucaemia (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 leucaemia darf nach Verdünnung des methotrexathaltigen Arzneimittels eine maximale Methotrexat-Konzentration von 5 mg/ml nicht überschritten werden.**

**Methotrexat in hoher Dosierung (Einzeldosis > 1.000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF]) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:**

### Osteosarkome

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

### Non-Hodgkin-Lymphome

#### - im Erwachsenenalter:

Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen (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.

### Akte 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 leucaemia als wirksam erwiesen.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Methotrexat-GRY® beachten?

Bevor Sie mit einer Therapie mit Methotrexat-GRY® Lösung beginnen, sollten Sie mit Ihrem Arzt über die Risiken und den Nutzen von Methotrexat sprechen.

**Methotrexat-GRY® darf nicht angewendet werden**

- wenn Sie allergisch gegen Methotrexat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie an schweren oder aktiven Infektionen leiden,
- wenn Sie an Stomatitiden (Entzündungen der Mundschleimhaut), Ulzera (Geschwüre) des Magen-Darm-Traktes leiden,
- wenn Sie ausgeprägte Leberfunktioneinschränkungen 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 Immundefizienzerkrankungen (eingeschränkte Funktion des körpereigenen Abwehrsystems) leiden,
- wenn Sie einen erhöhten Alkoholkonsum haben,
- wenn Sie stillen und zusätzlich, bei nichtonkologischen Indikationen (bei Behandlungen von anderen Erkrankungen außer Krebs), wenn Sie schwanger sind (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“) oder wenn Sie schwanger werden wollen.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Methotrexat-GRY® anwenden.

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.

### Bei mittleren und hohen Dosierungen

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.

Lungenentzündung) auftreten, die möglicherweise tödlich verlaufen. Wenn sich ein Patient mit Lungensymptomen vorstellt, sollte die Möglichkeit einer Pneumocystis carinii Pneumonie in Betracht gezogen werden.

### Beim Auftreten von Hautreaktionen

Es wurde über das Auftreten schwerer, gelegentlich tödlich verlaufender **Hautreaktionen** wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) nach einmaliger oder kontinuierlicher Methotrexat-Gabe berichtet.

### Bei Impfung mit Lebendimpfstoffen

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

Zytostatika können die Antikörperbildung nach Influenzaimpfung mindern.

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

### Bei floriden Infekten

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

### Beim Auftreten maligner Lymphome

Gelegentlich wurde bei der Anwendung von niedrig dosiertem Methotrexat über das **Auftreten von malignen Lymphomen** berichtet, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben und daher keine Behandlung mit Zytostatika erforderten. Beim Auftreten von Lymphomen sollte daher erst die Methotrexat-Therapie abgebrochen werden und erst, wenn das Lymphom nicht zurückgeht, eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Lymphomen bei einer Methotrexat-Behandlung konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden.

Folgende **Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen** werden empfohlen (insbesondere bei der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung):

### Vor Therapiebeginn sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- komplettes Blutbild mit Differentialblutbild, Leukozyten und Thrombozyten,
- Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalische Phosphatase [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 Abschnitt 4. unter „Gegenmaßnahmen“). Hierdurch kann die Toxizität (Giftigkeit) und mögliche Mortalität (Sterblichkeit) als Folge einer Methotrexat-Behandlung erheblich verringert werden. Patienten, die unter pleuralen Ergüssen (Flüssigkeitsansammlung unter dem Rippenfell), Aszites (Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum), Verschluss im Gastrointestinaltrakt (Darmverschluss), vorangegangener Cisplatin-Therapie, Wasserverlust (Dehydrierung), erniedrigtem Harn-pH oder beeinträchtigter Nierenfunktion leiden, sind besonders gefährdet, erhöhte oder nur verzögert sinkende Methotrexat-Spiegel zu entwickeln und müssen besonders streng überwacht werden. Einige Patienten können auch ohne die genannten erkennbaren Gründe eine verzögerte Methotrexat-Ausscheidung haben. Es ist wichtig, diese Patienten innerhalb von 48 Stunden nach der Therapie zu identifizieren, da sonst die Methotrexat-Toxizität irreversibel sein kann.

#### Calciumfolinat-Schutztherapie

Eine Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue) ist im Anschluss an eine Therapie mit Methotrexat ab einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF durchzuführen. Je nach Höhe der Methotrexat-Dosis und Infusionsdauer sind unterschiedliche Calciumfolinat-K Dosen erforderlich zum Schutz des normalen Weichsiegewebes 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 Blutkörperchen) täglich bis einmal wöchentlich erfolgen. Die Leukozyten- und Thrombozytenzahl sollte vor Beginn einer Kombinationstherapie unter Einschluss von Methotrexat in hoher Dosierung über den im jeweiligen Protokoll angegebenen Mindestwerten liegen (Leukozyten 1.000 bis 1.500/µl, Thrombozyten 50.000 bis 100.000/µl).

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

#### Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion

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

Vorübergehende **Anstiege der Transaminasen** auf das 2- 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 Leberschädigung, d. h. auch bei normalen Transaminasen kann eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose oder seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhungen der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden.

Durch die Anwendung von Methotrexat kann sich die **Nierenfunktion** verschlechtern.

**Die Kontrolle von Kreatinin, Harnstoff und Elektrolyten** insbesondere bei der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung wird an Tag 2 und 3 empfohlen, um eine drohende Ausscheidungsstörung von Methotrexat frühzeitig zu erkennen.

Die Behandlung mit Methotrexat kann ein Nierenversagen mit Oligurie/Anurie (verringertes Harnausscheidung) und einen Anstieg des Kreatininwertes zur Folge haben. Dies ist wahrscheinlich durch Präzipitation von Methotrexat und seiner Metabolite in den renalen Tubuli bedingt.

Liegen Hinweise auf eine **Einschränkung der Nierenfunktion** vor (z. B. ausgeprägte Nebenwirkungen einer vorausgegangenen Methotrexat-Therapie oder Harnabflusstörung), 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 Kreatininwerts sollte die Dosis reduziert werden, bei Serum-Kreatininwerten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen.

Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. in höherem Alter) sollte die Überwachung häufiger erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, die Nierenschädigungen verursachen (z. B. nicht-steroidale Antirheumatika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.

**Urinausscheidung und pH-Wert des Urins** sind während der Methotrexat-Infusion zu überwachen. Zur Verringerung der renalen Toxizität und zur Vorbeugung eines Nierenversagens 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, Diarrhoe (Durchfall), Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut) können die Toxizität von Methotrexat aufgrund 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 wurden tödlich verlaufende Vergiftungen nach intravenöser und intrathekaler Anwendung, verursacht durch eine fehlerhafte Dosisberechnung, berichtet. Die Berechnung der Dosis muss mit besonderer Sorgfalt erfolgen.

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

## Anwendung bei älteren Patienten

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 und Frauen

Methotrexat beeinträchtigt vorübergehend die Produktion von Spermien und Eizellen. Methotrexat kann Fehlgeburten und schwerwiegende Geburtsfehler auslösen. Sie und Ihr(e) Partner(n) müssen während der Behandlung mit Methotrexat und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung eine Schwangerschaft bzw. die Zeugung von Kindern vermeiden. Siehe auch Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“.

## Anwendung von Methotrexat-GRY® zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

**Anästhetika** (Narkosemittel) auf Stickoxidbasis potenzieren die Wirkung von Methotrexat auf den Folsäuremetabolismus und führen zu schwerer nicht voraussehbarer Myelosuppression (Hemmung der Neubildung von Knochenmarkszellen) und Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut). Dies kann durch Gabe von Calciumfolinat vermindert werden.

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

**Colestyramin** kann die 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 Bluttransfusionen erhielten, wurde eine verstärkte Toxizität aufgrund verlängert anhaltender hoher Serumkonzentrationen von Methotrexat beobachtet.

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

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

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

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

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

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

Im Tierversuch führten nicht-steroidale Antiphlogistika einschließlich Salicylsäure zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel. Daher sollten **NSAs und 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 und den Kreislauf über den Darm und die Leber (enterohepatischer Kreislauf) beeinflussen, indem sie die Darmflora und die Verstoffwechselung von Methotrexat durch die Darmbakterien hemmen.

**Penicilline und Sulfonamide** können die Ausscheidung von Methotrexat über die Nieren 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.

Die tubuläre Sekretion in der Niere wird durch **Ciprofloxacin** verringert; die Anwendung von Methotrexat mit diesem Arzneimittel sollte sorgfältig überwacht werden.

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 beinhalten.

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

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

Die gleichzeitige Gabe von **Protonenpumpenhemmern** (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) kann zu einer Verzögerung oder Hemmung der Ausscheidung von Methotrexat über die Niere führen und dadurch erhöhte Methotrexat-Blutspiegel mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer Methotrexat-Überdosierung verursachen. Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern mit hoch dosiertem Methotrexat sollte wenn möglich vermieden werden, und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten.

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 Schlaganfallähnlichen Episoden erhöhen.

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

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

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

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

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

## Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

### Schwangerschaft

Wenn Sie *Methotrexat-GRY® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* während der Schwangerschaft nenden an, es sei denn, dass Ihr Arzt es für eine onkologische Behandlung verschrieben hat. Methotrexat kann zu Geburtsfehlern führen, das ungeborene Kind schädigen oder Fehlgeburten auslösen. Es wird mit Fehlbildungen des Schädels, des Herzens und der Blutgefäße, des Gehirns und der Gliedmaßen in Verbindung gebracht. Daher ist es sehr wichtig, dass Methotrexat Schwangere oder Patientinnen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, nicht verabreicht wird, es sei denn, es wird für eine onkologische Behandlung angewendet.

Wenden Sie *Methotrexat-GRY® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* nicht an, wenn Sie versuchen, schwanger zu werden. Sie müssen vermeiden, während der Anwendung von Methotrexat und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung schwanger zu werden. Daher müssen Sie während dieses gesamten Zeitraums sicherstellen, dass Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Falls Sie während der Behandlung doch schwanger werden oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten, wenden Sie so schnell wie möglich an Ihren Arzt. Falls Sie während der Behandlung doch schwanger werden, sollten Sie im Hinblick auf das Risiko schädlicher Wirkungen auf das Kind während der Behandlung beraten werden.

Falls Sie schwanger werden möchten, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden, der Sie vor dem geplanten Beginn der Behandlung an einen Spezialisten überweisen kann.

*Männliche Fertilität*

Die verfügbaren Daten weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko an Fehlbildungen oder Fehlgeburten hin, wenn der Vater wöchentlich mit weniger als 30 mg Methotrexat behandelt wird. Allerdings kann ein Risiko nicht vollständig ausgeschlossen werden und es gibt keine Informationen im Hinblick auf Methotrexat in höheren Dosen. Methotrexat kann genotoxisch wirken. Das bedeutet, dass das Arzneimittel genetische Mutationen verursachen kann. Methotrexat kann die Produktion von Spermien beeinträchtigen, was mit der Möglichkeit verbunden ist, Geburtsfehler zu verursachen.

Sie sollten vermeiden, während der Behandlung mit Methotrexat und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung ein Kind zu zeugen oder Samen zu spenden. Da die für die Therapie von Krebskrankungen übliche Behandlung mit Methotrexat in höheren Dosen zu Unfruchtbarkeit und genetischen Mutationen führen kann, kann es für männliche Patienten, die mit Methotrexat in Dosen behandelt wurden, die 30 mg/Woche überschreiten, ratsam sein, vor dem Beginn der Behandlung eine Spermakonservierung in Erwägung zu ziehen (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

*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 Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

**Methotrexat-GRY® enthält Natrium**

Methotrexat-GRY® enthält 0,44 mmol (10,12 mg) Natrium pro ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

#### 3. Wie ist Methotrexat-GRY® anzuwenden?

**Art der Anwendung**

Intravenöse Anwendung, intramuskuläre Anwendung, intrathekale Anwendung

**Allgemeine Hinweise zur Anwendung**

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 Therapieituation.

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 (hierfür steht eine Injektionslösung mit niedrigerer Konzentration zur Verfügung) 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, Prednisolon- 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.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist vor der Anwendung mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung zu verdünnen.

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

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

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

***Niedrig dosierte Methotrexat-Therapie:***

Einzeldosis unter 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF).

***Mittelhoch dosierte Methotrexat-Therapie:***

Einzeldosis zwischen 100 mg/m² bis 1.000 mg/m² KOF.

***Hoch dosierte Methotrexat-Therapie:***

Einzeldosis über 1.000 mg/m² KOF.

**Calciumfolinat**

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

Vor der Einnahme von Folsäurepräparaten empfiehlt sich eine Kontrolle der Vitamin B<sub>12</sub> - Spiegel, da durch die Folatgabe insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahre ein Vitamin B<sub>12</sub> -Mangelzustand maskiert werden kann.

**Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Die Methotrexat-Dosierungen sind bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Methotrexat-Serumspiegel zu reduzieren.

Da Methotrexat vorwiegend durch die Niere ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance mit erhöhten, länger anhaltenden Serumkonzentrationen zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können. Durch die Anwendung von Methotrexat kann sich die Nierenfunktion verschlechtern. Besonders die hoch dosierte Methotrexat-Therapie kann eine Nierenschädigung verursachen, die zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Zur Vorbeugung von Nierenschädigungen sind 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 <span> </span> % der angegebenen Standarddosis |
| Kreatinin-Clearance = 60 ml/min | 63 <span> </span> % der angegebenen Standarddosis |
| Kreatinin-Clearance < 60 ml/min | Anwendung einer Alternativtherapie                |

**Dosierung bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen**

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

**Dosierung bei älteren Patienten**

Die klinische Pharmakologie von Methotrexat ist bei Patienten in höherem Lebensalter nicht vollständig untersucht. Ältere Patienten sollten unter der Behandlung mit Methotrexat besonders engmaschig überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. Da aufgrund des höheren Alters die Leber- und Nierenfunktionsleistungen vermindert und die körpereigenen Folatreserven reduziert sein können, sollten hier relativ niedrige Dosierungen von Methotrexat angewandt werden. Für Patienten höheren Alters (ab 55 Jahren) werden teilweise modifizierte Therapieprotokolle, z. B. zur Behandlung der ALL, angewendet.

**Dosierung bei Kindern**

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

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

***Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen***

Hierzu ist Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ 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.

**Anwendung und Dosierung**

**a) Intravenöse und intramuskuläre Anwendung**

**Niedrig dosierte (Einzeldosis < 100 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoch dosierte (Einzeldosis 100 mg/m² KOF bis 1.000 mg/m² KOF) Methotrexat-Therapie**

***Maligne Trophoblastumoren:***

*Patientinnen mit guter Prognose („low risk“), Monotherapie*

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

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

*Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk“)*

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

Methotrexat i.v. in Einzeldosen von 300 mg/m² KOF.

(Etoposid, Methotrexat/Calciumfolinat und Actinomycin D in Kurs A sowie Cyclophosphamid und Vincristin in Kurs B). Kurs A und B werden alternierend alle 7 Tage verabreicht (Kurs A an Tag 1, Kurs B an Tag 8, Kurs A an Tag 15, usw.).

*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 „Hoch dosierte Methotrexattherapie“

- **im Erwachsenenalter bei intermediärem und hohem Malignitätsgrad:**

Methotrexat wird im Rahmen des ProMACE-CytaBOM-Protokolls (Kombinationstherapie mit Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat/Calciumfolinat) in Einzeldosen von 120 mg/m² KOF angewendet.

***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 Einzeldosen liegen im Bereich von 20-40 mg/m² KOF Methotrexat.

**Hoch dosierte Methotrexat-Therapie (Einzeldosis > 1.000 mg/m² Körperoberfläche [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. unter „Folgende **Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen** werden empfohlen“ 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. die 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 auch Abschnitt 2. unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

***Osteosarkome:***

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

***Non-Hodgkin-Lymphome:***

- **im Kindesalter:**

Der Dosierungsbereich umfasst Einzeldosen von 300 mg/m² KOF bis 5 g/m² KOF als i.v.-Infusion. Einzelheiten sind bewährten Therapieprotokollen, z. B. den Protokollen der NHL-BFM-Studiengruppe (Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe), für die jeweiligen histologischen Typen zu entnehmen.

- **primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome:**

Zur Therapie primär im ZNS lokalisierter Lymphome kann kein einheitliches Therapie- und Dosierungsschema angegeben werden. In Studien haben sich Dosierungen von mindestens 1.500 mg/m² bis 4.000 mg/m² KOF Methotrexat i.v. als Einzeldosis über mehrere Zyklen als Monotherapie oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder intrathekal verabreichtem Methotrexat oder mit anderen chemotherapeutisch wirksamen Arzneimitteln als wirksam erwiesen. Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

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

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

- **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 Einzeldosen von 1,5 g/m² KOF.

**b) Intrathekale Anwendung**

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

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

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

- Kinder unter einem Jahr: 6 mg Methotrexat intrathekal,
- Kinder im Alter von einem Jahr: 8 mg Methotrexat intrathekal,
- Kinder im Alter von 2 Jahren: 10 mg Methotrexat intrathekal,
- Kinder im Alter von 3 bis 8 Jahren: 12 mg Methotrexat intrathekal,
- Patien<sup>te</sup>n 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 Therapie<sup>s</sup>ituation. 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-(<sup>1</sup>/<sub>10</sub> molar) bzw. Ringer-Laktat-Lösung, bevorzugt Elliot-B-Lösung, vorgenommen werden. Zur intrathekalen Injektion hoch konzentrierter Methotrexat-Lösungen (z. B. Verdünnung auf 25 mg/ml) liegen bisher nur wenige Erfahrungen vor.

**Wenn Sie eine größere Menge von Methotrexat-GRY® erhalten haben, als Sie sollten, oder wenn Sie die Anwendung von Methotrexat-GRY® vergessen haben**

Da das Arzneimittel von medizinischem Fachpersonal zubereitet und gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten.

Wenn Sie dennoch diesbezüglich Bedenken haben, oder denken, dass Sie eine Dosis verpasst haben könnten, sagen Sie es sofort Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von Dosierung, Anwendungsart und Dauer der Methotrexat-Behandlung. Da es jedoch auch unter niedriger Dosierung und jederzeit während der Therapie zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden.

Einige der u. g. schwerwiegenden Nebenwirkungen können jedoch in sehr seltenen Fällen einen plötzlichen Tod zur Folge haben.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen sollten je nach deren Schweregrad und Intensität ggf. die Dosierung reduziert oder die Therapie unterbrochen und geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt „Gegenmaßnahmen“). Bei Wiederaufnahme einer 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 (Mukositis) stellen im Allgemeinen die dosisbegrenzenden toxischen Wirkungen dar. Ihre Schwere ist abhängig von der Dosierung, der Art und Dauer der Anwendung von Methotrexat. Mukositis tritt ca. 3-7 Tage nach Methotrexat-Anwendung auf, Mangel an weißen Blutkörperchen und Mangel an Blutplättchen (Leuko- und Thrombopenie) 4-14 Tage nach Methotrexat-Anwendung.

Myelosuppression und Mukositis sind bei Patienten mit ungestörten Ausscheidungsmechanismen im Allgemeinen innerhalb von 14 Tagen heilbar.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel beobachtet.

**Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Leukopenie, Thrombozytopenie (krankhafte Verminderung der weißen Blutkörperchen und/oder der Blutplättchen)
- Stomatitis (Entzündungen und Geschwüre im Mund- und Rachenraum), Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen (vor allem innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Gabe von Methotrexat)
- Anstieg der Leberwerte (ALAT [GPT], ASAT [GOT], der alkalischen Phosphatase [AP]) und des Bilirubins
- erniedrigte Kreatinin-Clearance

**Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Gürtelrose (Zoster)
- 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)
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Parästhesie (Missempfindungen/Kribbeln)
- Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Pneumonitis, Alveolitis (Entzündung der kleinen Luftröhrenchen oder der Lungenbläschen), die zum Tod führen können (siehe auch Abschnitt 2. unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- Diarrhoe (Durchfall)
- Exantheme (Hautausschlag), Pruritus (Juckreiz), Erytheme (Hautrötung)

**Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- opportunistische Infektionen (Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion), die tödlich verlaufen können, einschließlich Lungenentzündungen
- maligne Lymphome (siehe auch Abschnitt 2. unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock (schwere allergische Reaktionen mit Haut- und Schleimhautschwellung, Luftnot, Herzjagen und Blutdruckabfall bis hin zum Kreislaufversagen/allergischem Schock), allergische Vaskulitis (allergische Entzündung der Blutgefäße), Fieber, Immunsuppression (Begünstigung von Entzündungen durch Unterdrückung der körpereigenen Abwehr)
- Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
- Depressionen
- Schwindel, Verwirrtheit, Krampfanfälle, bei parenteraler Anwendung Enzephalopathie (krankhafte Hirnveränderung/ Leukenzephalopathie (krankhafte Veränderung der weißen Hirnsubstanz), Hemiparese (halbsseitige Lähmung)
- Vaskulitis (Blutgefäßentzündung) als schwere toxische Erscheinung
- Lungenfibrose (bindegewebige Umwandlungen der Lunge), Pleuraerguss (Flüssigkeitsansammlung im Brustkorb)
- gastrointestinale Ulzerationen (Geschwüre des Magen-Darm-Traktes) und Blütungen, Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Leberverteilung, chronische Leberfibrose und -zirrhose (bindegewebige bzw. narbig-bindegewebige Umwandlung von Lebergewebe), Abfall des Serumalbumins
- 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 Hautausschütlungen, Wundheilungsstörungen
- Arthralgie/Myalgie (Gelenkschmerzen/Muskelschmerzen), Osteoporose (Verminderung der Knochenmasse)
- schwere Nephropathie (Nierenschädigung), Nierenversagen, Zystitis mit Ulzerationen (Entzündung und Geschwüre im Bereich der Harnblase, zum Teil mit Blut im Urin), Blasenentleerungsstörungen, Oligurie (verminderte Harnausscheidung), Anurie (zu wenig Harnausscheidung), Dysurie (schmerzhafte Blasenentleerung)
- Missbildungen des Fötus
- Entzündungen und Geschwüre im Bereich der Scheide

**Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Sepsis (Blutvergiftung)
- megaloblastäre Anämie (Blutarmut mit Vergrößerung der roten Blutkörperchen)
- Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen
- Parese (Lähmung), Sprachstörungen, einschließlich Dysarthrie und Aphasie, Myelopathie (nach lumbaler Applikation)
- Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Schleiersehen), schwerwiegende Sehstörungen von unbekannter Ursache
- Hypotonie (erniedrigter Blutdruck)
- thromboembolische Ereignisse (Verschluss von Gefäßen durch Blutgerinnsel, einschließlich arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose, Retina-Venenthrombose und Lungenembolie)
- Pharyngitis (Entzündungen im Rachenbereich)
- Enteritis (Darmentzündung), Gingivitis (Zahnfleischentzündung), Melaena (blutiger Stuhl)
- Lebertoxizität, akute Hepatitis (Leberentzündung)
- Akne, Hautulzerationen (Hautgeschwüre), Erythema multiforme, Nodulosis (Knötchen), schmerzhafte Erosionen von psoriatischer Plaque, Echyminos (kleinflächige Hautblutungen), verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse (Nagelablösung), Zunahme von Rheumaknoten
- Belastungsfraktur (Knochenbruch durch Belastung)
- Hyperurikämie (erhöhter Harnsäuregehalt des Serums), erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum
- Abort (Fehlgeburt)
- Menstruationsstörungen

**Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

- Infektionen hervorgerufen durch Pilze (Histoplasma-Mykosen, Cryptococcus-Mykosen), durch Bakterien (Nokardiosen), durch Viren (Zytomegalievirus, einschließlich Zytomegalievirus-Lungenentzündungen, Herpes-simplex-Hepatitis und verbreiteter Herpes simplex), tödlich verlaufende Sepsis (Blutvergiftung)
- Tumorsyesyndrom (durch Tumorzellfall auftretende Stoffwechselveränderungen)
- aplastische Anämie (Blutarmut aufgrund einer gestörten Blutbildung), Eosinophilie (Vermehrung der eosinophilen Granulozyten), Neutropenie (Verminderung der sog. neutrophilen Granulozyten im Blut), Lymphadenopathie (Erkrankungen der Lymphknoten), lymphoproliferative Erkrankungen (übermäßiges Wachstum der weißen Blutkörperchen)
- Hypogammaglobulinämie (Verminderung der Antikörper im Blut)
- ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen, Geschmacksveränderungen, Schmerzen in Armen und Beinen, Muskelschwäche, akute aseptische Meningitis (Hirnhautentzündung) mit Meningismus (Zeichen einer Hirnhautentzündung [wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit und Bewusstseinstörung])
- Gefühl von Taubheit oder Kribbeln / weniger Gefühl bei Berührung als gewöhnlich
- Konjunktivitis (Augenbindehautentzündung), vorübergehende Erblindung, Sehverlust, periorbitale Ödeme (Schwellung um die Augenhöhle), Blepharitis (Lidrandentzündung), Epiphora (trännende Augen) und Photophobie (erhöhte Lichtempfindlichkeit)
- Perikarderguss (Flüssigkeitsansammlung zwischen den Herzbeutelblättern), Perikardtamponade (Behinderung der Herzfüllung durch Erguss im Herzbeutel), Perikarditis (Herzbeutelentzündung)
- chronische interstitielle obstruktive Lungenerkrankungen, Asthma bronchiale-ähnliche Reaktionen (erschwerte Ausatmung) mit Husten, Dyspnoe (Luftnot) und krankhaftem Befund im Lungenfunktionstest, Lungenentzündung durch Pneumocystis carinii
- Hämatemesis (Bluterbrechen)
- akute Lebernekrose, akuter Leberzerfall, Leberversagen, Reaktivierung einer chronischen Leberentzündung
- Furunkulose (Auftreten von Furunkeln an verschiedenen Körperteilen), Teleangiektasie (Erweiterung der kleinen oberflächlichen Hautgefäße), akute Paronychie (Nagelfaltentzündung)
- Azotämie (Vermehrung stickstoffhaltiger Proteinstoffwechselprodukte im Blut), Hämaturie (Blut im Urin), Proteinurie (vermehrte Eiweißausscheidung mit dem Urin)
- Tod des Fötus
- gestörte Oogenese/Spermatogenese (gestörte Bildung von Ei- und Samenzellen), Impotenz, Unfruchtbarkeit, Libidoverlust (Verlust des sexuellen Interesses), vorübergehende Oligospermie (Verminderung der Spermienzahl), Störungen des weiblichen Zyklus, Scheidenaussfluss, Gynäkomastie (Vergrößerung der männlichen Brustdrüse)

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

- Wiederauftreten (Reaktivierung) einer Hepatitis-B-Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion
- Erhöhung des Drucks der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) nach intrathekaler Anwendung
- nichtinfektiöse Peritonitis (Bauchfellentzündung)
- Knochenabschüttung im Kiefer (sekundär zum übermäßigen Wachstum der weißen Blutkörperchen)
- Rötung und schuppige Haut
- Schwellung

Durch Schuppenflechte bedingte Hautveränderungen können sich durch UV-Bestrahlung unter gleichzeitiger Methotrexat-Therapie verschlechtern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von