Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat:

Methotrexat zur Therapie von **rheumatologischen Erkrankungen oder Erkrankungen der Haut darf nur 1 x wöchentlich** angewendet werden.

Methotrexat zur Therapie von **Krebserkrankungen** muss **sorgfältig und abhängig von der Körperoberfläche dosiert** werden.

Fehlerhafte Dosierung von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich tödlich verlaufender, führen. Lesen Sie den Abschnitt 3 dieser Gebrauchsinformation sehr sorgfältig.

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

MTX 15 mg HEXAL® Injekt

Methotrexat

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 oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

<p>Was in dieser Packungsbeilage steht</p> <ol style="list-style-type: none">Was ist MTX 15 mg HEXAL Injekt und wofür wird es angewendet? Was sollten Sie vor der Anwendung von MTX 15 mg HEXAL Injekt beachten? Wie ist MTX 15 mg HEXAL Injekt anzuwenden? Welche Nebenwirkungen sind möglich? Wie ist MTX 15 mg HEXAL Injekt aufzubewahren? Inhalt der Packung und weitere Informationen	<div> <div></div> <div>HEXAL</div> </div>
--	---

1 Was ist MTX 15 mg HEXAL Injekt und wofür wird es angewendet?

Methotrexat ist ein Folsäureanalogon und

- hemmt als Antimetabolit (Verbindung, die einen lebenswichtigen Stoffwechselprozess blockiert oder verändert) die Vermehrung sich schnell teilender Zellen
- unterdrückt bzw. schwächt als Immunsuppressivum unerwünschte körpereigene Abwehrreaktionen ab
- hat als Antiphlogistikum entzündungshemmende Wirkungen.

Anwendungsgebiete in der Rheumatologie und Dermatologie

- schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis**(chronisches Polyarthrits (bestimmte Form der rheumatoischen Entzündung mehrerer Gelenke) a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird
- b) wenn es sich um einen von Anfang an besonders aggressiven („malignen“) Verlauf handelt
- polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)** (chronische Entzündung mehrerer Gelenke (≥ 5 bei Kindern ab dem 3. Lebensjahr und Jugendlichen) bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs
- schwerste Formen der Schuppenflechte** (Psoriasis vulgaris) und der **Schuppenflechte mit Gelenkbeteiligung** (Psoriasis arthropathica), die mit einer üblichen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind

Anwendungsgebiete in der Tumorthherapie
Methotrexat in niedriger Dosierung (Einzelddosis <100 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) **und mittelhoher Dosierung** (Einzelddosis 100–1.000 mg/m² KOF) **ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:**
Maligne Trophoblasttumoren (aus der ermahndigen 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 Entfernng) des Tumors oder Mastektomie (operativer Entfernung der Brust) sowie zur krankheitsmildernden (palliativen) Therapie im fortgeschrittenen Stadium

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich

- zu 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 Meningeale 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 Meningeose leucaemia darf nach Verdünnung des methotrexathaltigen Arzneimittels eine maximale Methotrexat-Konzentration von 5 mg/ml nicht überschritten werden.

Methotrexat in hoher Dosierung (Einzelddosis > 1.000 mg/m² KOF) **ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:**
Osteosarkome

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

- im Kindesalter*

zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
- im Kindesalter*
in Kombination mit anderen zytostatischen (das Zellwachstum hemmenden) Arzneimitteln
- primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome vor einer Radiotherapie*

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 Meningeose leucaemia als wirksam erwiesen.

2 Was sollten Sie vor der Anwendung von MTX 15 mg HEXAL Injekt beachten?

Wenden Sie MTX 15 mg HEXAL Injekt nicht an,

- 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 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 Immundefizienzsyndromen (eingeschränkte Funktion des körpereigenen Abwehrsystems) leiden
- wenn Sie einen erhöhten Alkoholkonsum haben
- wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie MTX 15 mg HEXAL Injekt anwenden. Pulmonale (Lungen-) Komplikationen,

Pleuragraugos, Alveolitis oder Pneumonitis (besondere Formen einer Lungenzündung) mit Symptomen wie trockener Reizhusten, Fieber, Husten, Thoraxschmerz, Dyspnoe (Luftnot), Hypoxämie (Sauerstoffmangel im Blut) und Infiltraten im Thoraxröntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie (Lungenzündung) können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung mit möglichen tödlichen Ausgang sein. Lungenbiopsien erbrachten unterschiedliche Befunde (z. B. interstitielles Ödem, mononukleäre Infiltrate oder nicht verkäsende Granulome). Bei Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzusetzen und eine sorgfältige Untersuchung sowie die Abklärung gegenüber Infektionen und Tumoren erforderlich. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie akut auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und wurden schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/Woche berichtet.

Akute Blutungen aus der Lunge bei Patienten mit zugrunde liegender rheumatologischer Erkrankung wurden mit Methotrexat berichtet. Sollten Sie Symptome, wie blütigen Auswurf oder Husten beobachten, kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Während der Methotrexat-Therapie können **opportunistische Infektionen** (Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion) einschließlich einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (durch Pilzinfekt verursachte Lungenzündung) auftreten, die möglicherweise tödlich verlaufen. Wenn sich ein Patient mit Lungensymptomen vorstellt, sollte die Möglichkeit einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie in Betracht gezogen werden.

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

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

Zytostatische Therapie kann die Antikörperbildung nach Infektionsimpfung 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.

Gelegentlich wurde bei der Anwendung von niedrigdosiertem 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 Verbindung mit Zytostatika erfordern. 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.

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 Kreatinin-Wertes zur Folge haben. Dies ist wahrscheinlich durch Präzipitation von Methotrexat und seiner Metaboliten in den renalen Tubuli bedingt.

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

Methotrexat beeinträchtigt vorübergehend die Produktion von Spermien und Eizellen. Methotrexat kann Frühgeburten und schwerwiegende Geburtsfehler auslösen. Sie und Ihre(r) Partner(in) 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“.

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von MTX 15 mg HEXAL Injekt in der Rheumatologie und Dermatologie
Bevor Sie mit der Anwendung von MTX 15 mg HEXAL Injekt beginnen, sollten Sie mit Ihrem Arzt über den möglichen Nutzen und die Risiken einer Methotrexat-Therapie sprechen. Es ist wichtig, dass Sie Methotrexat genauso anwenden, wie es Ihnen verordnet wurde. Wenn Methotrexat häufiger angewendet wird oder in höheren Dosen als verordnet, können schwere Erkrankungen, einschließlich Tod, auftreten.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von MTX 15 mg HEXAL Injekt ist erforderlich bei

- hohem Lebensalter
- schlechtem Allgemeinzustand
- Flüssigkeitsansammlungen im Bauchraum oder zwischen den Lungenblättern (Aszites, Pleuraerguss)
- starkem Übergewicht
- Diabetes mellitus
- inaktiven, chronischen Infektionen (z. B. Tuberkulose, Hepatitis B oder C, Gürtelrose [Zoster])
- früherer hochdosierter Vitamin-A-Therapie bei Schuppenflechte
- Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60–80 ml/min)
- Einschränkung der Lungenfunktion.

Die Therapie mit Methotrexat sollte nur von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der betreffenden Erkrankung verfügen. Ihr Arzt wird Sie über den möglichen Nutzen und die Risiken einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome von Vergiftungserscheinungen einer Methotrexat-Therapie aufklären.

Seien Sie bei der Einnahme von Methotrexat besonders vorsichtig und sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie

- eine schwere Infektion oder Hautreaktionen haben
- Husten oder Atemnot entwickeln
- Windpocken oder Gürtelrose ausgesetzt sind und diese Krankheiten nicht schon hatten
- ungewöhnliche Blutungen oder Quetschungen, Blut in Urin oder Stuhl, oder rote Flecken auf Ihrer Haut bemerken
- Impfungen erhalten. Einige Impfstoffe können nicht richtig wirken, wenn Sie Methotrexat anwenden, und „Lebendvirus-Impfstoffe“ sollten vermieden werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Impfungen gegen Lungenzündung und Grippe dürfen während einer Methotrexat-Therapie durchgeführt werden.

Methotrexat kann Ihre Haut empfindlich gegen Sonnenlicht machen, weshalb Sie einen langen Aufenthalt an der Sonne vermeiden sollten. Außerdem sollten Sie kein Solarium verwenden, ohne dies zuvor mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

Bereits beim Verdacht auf eine durch Methotrexat bedingte Entzündung der Lunge muss die Behandlung mit MTX 15 mg HEXAL Injekt abgebrochen und umgehend der Arzt aufgesucht werden. Eine Abgrenzung gegenüber Infektionen (einschließlich Lungenzündung) ist erforderlich.

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Methotrexat treten gehäuft bei Patienten mit einem **Mangel des Vitamins Folsäure** auf. Nach Ausschluss eines Vitamin-B₁₂-Mangels sollte daher vor Beginn der Behandlung mit MTX 15 mg HEXAL Injekt ein bestehender Folsäuremangel ausgeglichen werden.

Durch Flüssigkeitsmangel können die Nebenwirkungen von Methotrexat verstärkt werden. Unter Behandlung mit MTX 15 mg HEXAL Injekt sollte deshalb auf eine **ausreichende Flüssigkeitsaufnahme** geachtet werden.

Durch Schuppenflechte bedingte Hautveränderungen können sich unter Behandlung mit MTX 15 mg HEXAL Injekt bei gleichzeitiger Bestrahlung mit UV-Licht verschlechtern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sogenannte „Recall“-Reaktionen).

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

Anwendung bei Kindern, Jugendlichen und älteren Menschen
Kinder und ältere Menschen sollten unter Behandlung mit Methotrexat besonders engmaschig ärztlich 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 relativ niedrige Dosierung von Methotrexat. Besonders bei älteren Patienten wurden nach der versehentlich täglichen Anwendung der Wochendosis Todesfälle gemeldet.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen
Auch wenn MTX 15 mg HEXAL Injekt in niedriger Dosierung verabreicht wird, können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Um diese rechtzeitig zu erkennen, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich.

Vor Beginn der Behandlung

- komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Anzahl der Blutplättchen
- Leberwerte (ALT, AST, AP, Bilirubin)
- Nierenwerte (Kreatinin und Harnstoff, evtl. sogenannte Kreatinin-Clearance)
- Hepatitis-A-, -B-, -C-Serologie
- gegebenenfalls Tuberkulose-Ausschluss
- gegebenenfalls Rückenaufnahme des Brustkorbs.

Während der Therapie
1. **Ärztliche Untersuchung** der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
2. Komplettes Blutbild und Differenzialblutbild sowie Blutplättchenzahl wöchentlich in den ersten beiden Wochen, dann 2-wöchentlich für den nächsten Monat und weiterhin, abhängig von der Leukozytenzahl (Anzahl der weißen Blutkörperchen) und der Stabilität des Patienten, ca. monatlich.
3. Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum. Vorübergehender Anstieg der Transaminasen-Werte (ALT, AST) auf das 2- bis 3-Fache der Norm wird bei einer Häufigkeit von 13–20% der Patienten angeden. Die Enzyme haben im Allgemeinen 4–5 Tage nach Methotrexat-Gabe ihren Höchstwert erreicht und sind nach 1–2 Wochen wieder normalisiert. Anhaltende Abweichungen der leberbezogenen Enzyme von den Normwerten und/oder ein Abfall des Serumalbumins (Serumweiß) können Anzeichen für eine schwere Leberschädigung (Lebertoxizität) sein. Die Blutuntersuchung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer sichtbaren Leberschädigung, d. h., auch bei normalen Transaminasen-Werten kann eine nur feingeweblich nachweisbare Leberfibrose, seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden (siehe auch Punkt 6. „Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe (Leberbiopsie)“).
4. Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatinin-Werte im Serum. Bei Erhöhung des Serumkreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serumkreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen. Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. im höheren Alter) sollte die Überwachung engmaschig erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.
5. Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, gegebenenfalls Lungenfunktionsprüfung.
6. Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe (Leberbiopsie). Bei der längerfristigen Behandlung schwerer Formen der **Psoriasis** mit Methotrexat sollten aufgrund der möglichen leberschädigenden Wirkung feingewebliche Untersuchungen entnommen Lebergewebe (Leberbiopsien) durchgeführt werden. Es hat sich als sinnvoll erwiesen, zwischen Patienten mit normalem und erhöhtem Risiko für Leberschäden zu unterscheiden.
a) **Patienten ohne Risikofaktoren**
Eine Leberbiopsie vor dem Erreichen einer Gesamtdosis von 1,0–1,5 g ist nach gegenwärtigem medizinischen Wissensstand nicht erforderlich.
b) **Patienten mit Risikofaktoren**
Dazu gehören in erster Linie:

- Alkoholkrankheit, auch in der Vorgeschichte
- andauernde Erhöhung bestimmter Leberenzyme im Blut
- Leberschädigung in der Vorgeschichte einschließlich chronischer Hepatitis B oder C
- Familienvorgeschichte einer erblichen Leberkrankung
- und in *zweiter Linie* (mit *wahrscheinlich geringerer Bedeutung*):
 - Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
 - Adipositas (krankhafte Fettsucht)
 - Vorgeschichte mit Einnahme leberschädigender Arzneimittel oder Kontakt mit leberschädigenden Chemikalien

Für diese Patienten ist eine Leberbiopsie bei bzw. kurz nach dem Beginn einer Therapie mit Methotrexat empfohlen. Da ein kleiner Prozent-satz der Patienten aus verschiedenen Gründen die Therapie nach 2–4 Monaten abbricht, kann die erste Probenentnahme von Lebergewebe (Biopsie) bis zu einem Zeitpunkt nach dieser Anfangsphase aufgeschoben werden. Sie sollte dann erfolgen, wenn eine längerfristige Therapie angenommen werden kann. Wiederholte Leberbiopsien nach Erreichen einer Gesamtdosis von jeweils weiteren 1,0–1,5 g werden empfohlen.

- Komplettes Blutbild und Differenzialblutbild sowie Blutplättchenzahl wöchentlich in den ersten beiden Wochen, dann 2-wöchentlich für den nächsten Monat und weiterhin, abhängig von der Leukozytenzahl (Anzahl der weißen Blutkörperchen) und der Stabilität des Patienten, ca. monatlich.
- Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum. Vorübergehender Anstieg der Transaminasen-Werte (ALT, AST) auf das 2- bis 3-Fache der Norm wird bei einer Häufigkeit von 13–20% der Patienten angeden. Die Enzyme haben im Allgemeinen 4–5 Tage nach Methotrexat-Gabe ihren Höchstwert erreicht und sind nach 1–2 Wochen wieder normalisiert. Anhaltende Abweichungen der leberbezogenen Enzyme von den Normwerten und/oder ein Abfall des Serumalbumins (Serumweiß) können Anzeichen für eine schwere Leberschädigung (Lebertoxizität) sein. Die Blutuntersuchung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer sichtbaren Leberschädigung, d. h., auch bei normalen Transaminasen-Werten kann eine nur feingeweblich nachweisbare Leberfibrose, seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden (siehe auch Punkt 6. „Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe (Leberbiopsie)“).
- Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatinin-Werte im Serum. Bei Erhöhung des Serumkreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serumkreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen. Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. im höheren Alter) sollte die Überwachung engmaschig erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.
- Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, gegebenenfalls Lungenfunktionsprüfung.
- Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe (Leberbiopsie). Bei der längerfristigen Behandlung schwerer Formen der **Psoriasis** mit Methotrexat sollten aufgrund der möglichen leberschädigenden Wirkung feingewebliche Untersuchungen entnommen Lebergewebe (Leberbiopsien) durchgeführt werden. Es hat sich als sinnvoll erwiesen, zwischen Patienten mit normalem und erhöhtem Risiko für Leberschäden zu unterscheiden.
a) **Patienten ohne Risikofaktoren**
Eine Leberbiopsie vor dem Erreichen einer Gesamtdosis von 1,0–1,5 g ist nach gegenwärtigem medizinischen Wissensstand nicht erforderlich.
b) **Patienten mit Risikofaktoren**
Dazu gehören in erster Linie:
 - Alkoholkrankheit, auch in der Vorgeschichte
 - andauernde Erhöhung bestimmter Leberenzyme im Blut
 - Leberschädigung in der Vorgeschichte einschließlich chronischer Hepatitis B oder C
 - Familienvorgeschichte einer erblichen Leberkrankung
 - und in *zweiter Linie* (mit *wahrscheinlich geringerer Bedeutung*):
 - Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
 - Adipositas (krankhafte Fettsucht)
 - Vorgeschichte mit Einnahme leberschädigender Arzneimittel oder Kontakt mit leberschädigenden ChemikalienFür diese Patienten ist eine Leberbiopsie bei bzw. kurz nach dem Beginn einer Therapie mit Methotrexat empfohlen. Da ein kleiner Prozent-satz der Patienten aus verschiedenen Gründen die Therapie nach 2–4 Monaten abbricht, kann die erste Probenentnahme von Lebergewebe (Biopsie) bis zu einem Zeitpunkt nach dieser Anfangsphase aufgeschoben werden. Sie sollte dann erfolgen, wenn eine längerfristige Therapie angenommen werden kann. Wiederholte Leberbiopsien nach Erreichen einer Gesamtdosis von jeweils weiteren 1,0–1,5 g werden empfohlen.

In den folgenden Fällen kann von einer Leberbiopsie abgesehen werden:

- ältere Patienten
- Patienten mit einer akuten Erkrankung
- Patienten mit Gegenanzeigen für eine Leberbiopsie (z. B. bestimmte Herzerkrankungen, erhöhte Blutungsneigung)
- Patienten mit geringer Lebenserwartung

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich sein

- während der Anfangsphase der Behandlung
- bei Dosiserhöhung
- während Phasen eines größeren Risikos für erhöhte Methotrexat-Blutspiegel (z. B. Austrocknung, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzliche oder erhöhte Dosis gleichzeitig verabreichter Medikamente wie z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika).

Weiterer Hinweis
Haut- und Schleimhautkontakte mit Methotrexat sind zu vermeiden! Im Falle einer Kontamination die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abspülen.

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von MTX 15 mg HEXAL Injekt in der Tumorthherapie
Die Behandlung sollte von einem in der Tumortherie erfahrenen Arzt mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung mit Methotrexat durchgeführt werden. Dieser wird Sie über den möglichen Nutzen und die Risiken einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome von Vergiftungserscheinungen einer Methotrexat-Therapie aufklären.
Wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (die tödlich sein können) bei der Behandlung von Patienten mit Tumorerkrankungen sollte Methotrexat insbesondere in mittleren und hohen Dosierungen nur bei Patienten mit lebensbedrohlichen Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Es wurde über Todesfälle unter der Therapie mit Methotrexat bei der Behandlung von Tumorerkrankungen berichtet.
Während einer Behandlung mit Methotrexat müssen Sie engmaschig beobachtet werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können. Beim Auftreten von Vergiftungserscheinungen ist unmittelbar ein Arzt aufzusuchen, der über die nachfolgend notwendige Überwachung und Behandlung der Vergiftungserscheinungen inklusive regelmäßiger Labortests entscheidet und Sie über weitere Maßnahmen unterrichtet.

Der Einsatz von hochdosiertem Methotrexat zur Behandlung bösartiger Tumorerkrankungen außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete befindet sich noch in der Erprobungsphase; ein therapeutischer Vorteil hierfür ist bisher nicht erwiesen.
Das Absetzen von Methotrexat führt nicht immer zu einer vollständigen Rückbildung aufgetretener Nebenwirkungen.
Die Behandlung mit Methotrexat hat zur Voraussetzung, dass der Methotrexat-Serumspiegel bestimmt werden kann.

Bei **Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen** („third space“) wie Aszites oder Pleuraergüssen ist die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Methotrexat verlängert. Diese sind vor einer Methotrexat-Therapie möglich durch Punkturen zu entfernen.

Beim Auftreten von **ulzerativer Stomatitis** (Entzündungen der Mundschleimhaut) oder **Diarrhöen** (Durchfälle), **Bluterbrechen**, **Schwarzfärbung des Stuhls** oder **Blut im Stuhl** ist die Therapie zu unterbrechen, da ansonsten eine hämorrhagische Ententis (blütige Darmentzündung) und durch Dampferporation (Darmdurchbruch) bedingte Todesfälle auftreten können.

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

Bei Patienten mit schnellwachsenden Tumoren kann Methotrexat wie andere zytostatische Arzneimittel ein **Tumorsyrsyndrom** (durch Tumorzell aufretende Stoffwechselveränderungen) hervorrufen. Geeignete unterstützende und pharmakologische Maßnahmen können diese Komplikation verhindern oder mildern.

Beim **Zustand nach Behandlung mit Arzneimitteln mit kumulativer Myelotoxizität** (zunehmender Knochenmarkschädigung) sowie **Bestrahlung unter Einbeziehung des Knochenmarks** ist auf eine eingeschränkte Knochenmarksfunktion zu achten. Diese kann eine erhöhte Empfindlichkeit des Knochenmarks gegenüber einer Methotrexat-Therapie mit verstärkter Suppression des hämatopoetischen Systems (Unterdrückung des blutbildenden Systems) zur Folge haben. Bei längerdauernder Therapie mit Methotrexat sind gegebenenfalls Knochenmarkbiopsien (Gewebsproben aus dem Knochenmark) durchzuführen.

Eine besonders strenge Überwachung des Patienten ist bei einer vorangegangenen intensiven Strahlentherapie geboten. Bei **Strahlentherapie** während der Anwendung von Methotrexat kann das Risiko für das Auftreten einer Weichteil- oder Knochennekrose (Absterben von Weichteil- oder Knochengewebe) erhöht sein.

Fälle schwerer neurologischer Nebenwirkungen, die von Kopfschmerzen bis zu Lähmung, Koma und Schlaganfall-artigen Episoden reichten, wurden überwiegend bei Jugendlichen und Heranwachsenden beobachtet, die Methotrexat in Kombination mit **Cytarabin** erhielten.

Bei gleichzeitiger Gabe von **nichtsteroidalen Antiphlogistika** und Methotrexat ist besondere Vorsicht geboten. In diesem Zusammenhang ist über schwerwiegende Nebenwirkungen, besonders nach Gabe von hohen Methotrexat-Dosen einschließlich Todesfällen, berichtet worden, darunter starke Knochenmarksuppression, daraus folgende Veränderungen des Blutbildes (aplastische Anämie) und gastrointestinale Toxizität.

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

Nach intrathekaler Anwendung von Methotrexat müssen die Patienten auf die Entwicklung von Anzeichen einer Neurotoxizität (Schädigung des Nervensystems wie Hirnirritaeizung, vorübergehende oder anhaltende Lähmung, Enzephalopathie) hin überwacht werden. Unter **hochdosierter Methotrexat-Therapie** wurde auch ein vorübergehendes **akutes neurologisches Syndrom** beobachtet, welches sich u. a. in Verhaltensstörungen, fokalen sensorischen Symptomen (einschließlich vorübergehender Erblindung) und anomalen Reflexen manifestierte. Die genaue Ursache ist unbekant.

Bei **Patienten im Kindesalter mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL)** kann nach Behandlung mit mittelhochdosiertem intravenösen Methotrexat (1 g/m² KOF) eine schwere **Neurotoxizität** (Schädigung des Nervensystems) auftreten, die sich häufig als generalisierter oder fokaler epileptischer Anfall äußert. Bei symptomatischen Patienten wurden in diagnostischen bildgebenden Untersuchungen gewöhnlich Leukenzephalopathie und/oder mikroangiopathische Kalzifizierungen beobachtet. Bei der **akuten lymphatischen Leukämie** kann Methotrexat einen Schmerz im linken Oberbauch verursachen (Entzündung der Milzkapsel durch Zerstörung der leukämischen Zellen).

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit **eingeschränkter Lungenfunktion**. Methotrexat sollte bei **floriden Infekten** (stark entwickelte Infektionen) mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit offensichtlichen bzw. laboridiagnostisch gesicherten **immunallergischen Indromen** ist Methotrexat kontraindiziert.

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

Vor Therapiebeginn sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild, Leukozyten und Thrombozyten
- Leberenzyme (ALAT (GPT), ASAT (GOT), AP), Bilirubin, Serumalbumin
- Nierenrenntestwert (gegebenenfalls mit Kreatinin-Clearance)
- Hepatitis-Serologie (A, B, C)
- gegebenenfalls Tuberkulose-Ausschluss sowie Thorax-Röntgen

Lungenfunktions tests können bei Vermutung einer Lungenerkrankung bzw. bei Vorliegen entsprechender Referenzwerte aus der Eingangsuntersuchung von Nutzen sein.

Regelmäßige **Kontrollen des Methotrexat-Serumspiegels** sind in Abhängigkeit von der Dosierung bzw. dem angewandten Therapieprotokoll erforderlich. Insbesondere bei Überdosierung, bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion, eingeschränkter Nierenfunktion, eingeschränkter Leberfunktion und bei Überdosierung¹⁾. Hierdurch kann die Toxizität (Giftigkeit) und mögliche Mortalität (Sterblichkeit) als Folge einer Methotrexat-Behandlung erheblich verringert werden.

Patienten, die an pleuralen Ergüssen (Flüssigkeitsansammlung unter dem Rippenfell), Aszites (Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum), Verschleim 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.

Eine **Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue)** ist im Anschluss an eine Therapie mit Methotrexat ab einer Dosierung von 100 mg/m² KOF durchzuführen. Je nach Höhe der Methotrexat-Dosis und Infusionsdauer sind unterschiedliche Calciumfolinat-Dosen erforderlich zum Schutz des normalen Wechselgewebes vor schweren toxischen Nebenwirkungen. Eine adäquate Calciumfolinat-Rescue muss innerhalb von 42–48 Stunden nach einer Methotrexat-Therapie eingeleitet sein. Die Kontrollen der Methotrexat-Spiegel sollten daher mindestens nach 24, 48 und 72 Stunden erfolgen und gegebenenfalls noch weitergeführt werden, um festzustellen, wie lange die Calciumfolinat-Rescue fortgesetzt werden muss.

Während der Therapie mit Methotrexat muss eine **ständige Kontrolle des Blutbildes** einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl (Anzahl der Blutplättchen und der weißen 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 Mindestwert liegen (Leukozyten 1.000–1.500/µl, Thrombozyten 50.000–100.000/µl).

Leukopenie und Th

Falls Sie während der Behandlung doch schwanger werden oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten, wenden Sie sich 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.

Stilzeit
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.

Männliche Fertilität

Die verfügbaren Daten weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko an Fehlbildungen oder Fehlgeburten hin, wenn der Vater wöchentllich 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“).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

MTX 15 mg HEXAL Injekt enthält Natrium

MTX 15 mg HEXAL Injekt enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3 Wie ist MTX 15 mg HEXAL Injekt anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohene Dosis beträgt:

Bei der Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie

Dosierung bei rheumatoide Arthritis

Die empfohene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat **einmal wöchentlich**. Methotrexat wird als Injektion (Spritze unter die Haut, in einen Muskel oder in eine Vene) als Einmalgabe verabreicht.

Bei noch unzureichender Wirkung kann die Dosis von Methotrexat bei guter Verträglichkeit schrittweise um 2,5 mg erhöht werden. Jedoch sollte eine Wochendosis von 20 mg Methotrexat im Allgemeinen nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Behandlungserfolges sollte soweit möglich die Dosis schrittweise bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis vermindert werden.

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

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

Dosierung bei schwersten Formen der Psoriasis

Empfohlene Anfangsdosis (bezogen auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht)

Es wird eine einmalige Testdosis von 2,5 bis 5 mg Methotrexat zur Abschätzung der möglichen schädigenden Wirkungen empfohlen.

Die Anwendung kann als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Applikation erfolgen.

Bei unverändertem Blutbild eine Woche später Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosis kann unter Überwachung des Blutbildes schrittweise (in Schritten von 5–7,5 mg pro Woche) gesteigert werden bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird. Eine wöchentliche Dosis von 30 mg sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosierung wöchentlich verringert werden bis zur niedrigsten beim einzelnen Patienten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei diesen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 60 ml/min und 80 ml/min gelten entsprechende Dosisreduktionen.

Bei der Anwendung in der Tumortherapie

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

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

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

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

Calciumfolinat

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

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 Nieren ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance mit erhöhten, länger-anhaltenden Serumkonzentrationen zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können. Durch die Anwendung von Methotrexat kann sich die Nierenfunktion verschlechtern. Besonders die hochdosierte Methotrexat-Therapie kann eine Nierenschädigung verursachen, die zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Zur Vorbeugung von Nierenschädigungen ist eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr und die Alkalisierung des Urins erforderlich. Urinfluss und pH-Wert des Urins sind während der Methotrexat-Infusion zu überwachen.

Die Dosierungsschemata sollten bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Verlauf des Methotrexat-Serumspiegels wie folgt angepasst werden:

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

Dosierung bei Patienten in höherem Lebensalter

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

Dosierung bei Patienten in höherem Lebensalter

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

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Hierzu ist der Abschnitt 2 unter „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.

a) Systemische Anwendung
Niedrigdosierte (Einzeldosis < 100 mg/m² KOF) und mittelhochdosierte (Einzeldosis 100 mg/m² KOF–1.000 mg/m² KOF) Methotrexat-Therapie
Maligne Trophoblasttumoren
Patientinnen mit guter Prognose („low risk“), Monotherapie
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.).
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
Methotrexat i.v. in Einzeldosen von 300 mg/m² KOF Methotrexat als i.v.-Bolsinjektion 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 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.

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

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 Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe s. u.).
Übliche Einzeldosen liegen im Bereich von 20–40 mg/m² KOF Methotrexat.

Hochdosierte Methotrexat-Therapie (Einzeldosis >1.000 mg/m² KOF)

In den verschiedenen Anwendungsgebieten der hochdosisierten Methotrexat-Therapie haben sich jeweils mehrere unterschiedliche Polychemotherapien entwickelt von mehreren in der Chemotherapie verwendeten Arzneimitteln unter Einschluss von Methotrexat als wirksam erwiesen. Keines dieser Therapieprotokolle kann gegenwärtig als Standardtherapie bezeichnet werden. Da die Applikations- und Dosierungsempfehlungen für die Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung variieren, können nur beispielhaft gebräuchliche Therapieschemata angegeben werden. Weitere Einzelheiten bitten wir der Fachliteratur bzw. den speziellen Therapieprotokollen zu entnehmen.

Zu Sicherheits- und Kontrollmaßnahmen bei hochdosierter Methotrexat-Therapie ist der Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ zu beachten.

Der Methotrexat-Serumspiegel ist während und nach einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung regelmäßig zu kontrollieren. Die Zeitpunkte für Kontrollen und die Grenzwerte für toxische Methotrexat-Serumspiegel, die Maßnahmen wie z. B. Erhöhung der Calciumfolinat-Dosis und/oder der intravenösen Flüssigkeitszufuhr erfordern, sind den einzelnen Therapieprotokollen zu entnehmen.
Kombinationstherapie mit Methotrexat und einem Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue) durchzuführen (siehe hierzu auch den 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 akuteilen 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 lokalisierte 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 Methotrexat im Mund- und Racherraum, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Gabe von Methotrexat)
- 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 leucaeica 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 leucaeica bzw. zur Therapie der primär zerebralen ZNS-Lymphome hat sich die intrathekale Anwendung von Methotrexat als wirksam erwiesen. Einzelheiten, z. B. zur Kombination der intrathekalen Methotrexat-Applikation mit weiteren intrathekal oder systemisch angewandten Arzneimitteln oder mit Radiotherapie, sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

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

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

Zeitpunkt, Häufigkeit und Anwendungsdauer der intrathekalen Methotrexat-Injektionen bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung von speziellen Therapieprotokollen und der individuellen Therapiesituation.
Nach Verdünnung des methotrexathaltigen Arzneimittels sollte die Konzentration von maximal 5 mg/ml Methotrexat für die intrathekale Anwendung nicht überschritten werden. Eine entsprechende Verdünnung sollte mit Wasser für Injektionszwecke vorgenommen werden.
Bei intrathekaler Anwendung von Methotrexat dürfen keine konservierungsmittelhaltigen Lösungsmittel verwendet werden.

Zur intrathekalen Injektion hochkonzentrierter Methotrexat-Lösungen (z. B. Verdünnung auf 25 mg/ml) liegen bisher nur wenig Erfahrungen vor.
Art der Anwendung
Rheumatologie und Dermatologie
Die Injektion von MTX 15 mg HEXAL Injekt erfolgt **einmal wöchentlich**. Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Injektion ausdrücklich festzulegen.

MTX 15 mg HEXAL Injekt wird als Spritze unter die Haut, in einen Muskel oder in eine Vene verabreicht; bei Kindern (ab dem 3. Lebensjahr) und Jugendlichen unter die Haut oder in einen Muskel.
Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die Behandlung mit MTX 15 mg HEXAL Injekt bei rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis und der schwersten Formen der Psoriasis ist eine längerfristige Therapie.

Rheumatoide Arthritis

Mit einer Besserung der Beschwerden ist im Allgemeinen nach 4–8 Wochen ab Behandlungsbeginn zu rechnen. Nach Absetzen von MTX 15 mg HEXAL Injekt kann es zu einem Wiederauftreten der Beschwerden kommen.

Schwerste Formen der Psoriasis

Bei der Psoriasis tritt Allergien ein Ansprechen auf die Therapie nach 2–6 Wochen ein. Danach wird die Therapie entsprechend der Krankheitsausprägung und den Laborwerten weitergeführt oder abgesetzt.

Tumortherapie

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

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

Methotrexat kann intravenös (als Infusion oder Injektion), intramuskulär (als Injektion) oder intrathekal (als Injektion) angewendet werden (verdünnt mit wässriger Glucose-Lösung oder Natriumchlorid-Lösung). Es wurden Inkompatibilitäten von Methotrexat und Cytarabin, Prednison-Natriumphosphat und evtl. Fluorouracil berichtet.

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

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

Wenn Sie eine größere Menge von MTX 15 mg HEXAL Injekt erhalten haben als Sie sollten, oder wenn Sie die Anwendung von MTX 15 mg HEXAL Injekt 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 oder Apotheker.

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 gegebenenfalls die Dosierung reduziert oder die Therapie unterbrochen und geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt „Gegenmaßnahmen bei Überdosierung“). Bei Wiederaufnahme einer Methotrexat-Therapie sollte dies mit Vorsicht weitergeführt werden unter eingehender Begutachtung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöhter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten von Toxizität.

Hemmung der Neubildung von Knochenmarkzellen (Myelosuppression) und Entzündung der Mund- und Rachenschleimhaut (Mukositis) stellen die wichtigsten Nebenwirkungen dar. Ihre Schwere ist abhängig von der Dosierung, der Art und Dauer der Therapie und der Anwendung von Methotrexat. Mukositis tritt ca. 3–7 Tage nach Methotrexat-Anwendung auf, Mangel an weißen Blutkörpern und Mangel an Blutplättchen (Leuko- und Thrombopenie) 4–14 Tage nach Methotrexat-Anwendung. Myelosuppression und Mukositis sind bei Patienten mit ungestörten Ausscheidungsmechanismen im Allgemeinen innerhalb von 14 Tagen heilbar.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenn bei Ihnen eine oder mehrere der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt:

- Lungenentzündung (mögliche Symptome: allgemeines Krankheitsgefühl, Reizhusten, Kurzatmigkeit, Atemnot im Ruhezustand, Schmerzen im Brustkorb oder Fieber)
- blutiger Auswurf oder Husten*

* (wurde bei Anwendung von Methotrexat aufgrund einer rheumatologischen Grunderkrankung berichtet)

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 Racherraum), Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Gabe von Methotrexat)
- Anstieg der Leberwerte (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins
- erniedrigte Kreatinin-Clearance

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Zoster (Gürtelrose)
- Myelosuppression (Hemmung der Neubildung von Knochenmarkzellen) bis hin zur Agranulozytose (starker Abfall der Zahl der weißen Blutkörperchen), Anämie (Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen) bis hin zur Panzytopenie (Abfall aller Zellen)
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Parästhesie (Missempfindungen/Kribbeln)
- Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Pneumonitis, Alveolitis (Entzündung der kleinen Luftröhrenäste oder der Lungenbläschen), die zum Tod führen können (siehe Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- Diarrhö (Durchfall)
- Exanthem (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 Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock (schwere allergische Reaktionen mit Haut- und Schleimhautschwellung, Lufnot, 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 (halbseltige Lähmung)
- Vaskulitis (Blutgefäßentzündung) als schwere toxische Erscheinung
- Lungenödem (bindgewebige Umwandlung der Lunge), Pleuraerguss (Flüssigkeitsansammlung im Brustkorb)
- gastrointestinale Ulzerationen (Geschwüre des Magen-Darm-Trakts) und Blutungen, Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Leberverfettung, 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), herpetisähnliche Hautausschlägen, 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 Fetus
- Entzündungen und Geschwüre im Bereich der Scheide

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Sepsis (Blutvergiftung)
- megalozytäre 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 arterielle Thrombose, zerebrale Thrombose, Thrombolektitis, tiefe Venenthrombose, Retina-Venenthrombose und Lungenembolie)
- Pharyngitis (Entzündungen im Rachenbereich)
- Enteritis (Darmentzündung), Gingivitis (Zahnfleischentzündung), Meläna (blutiger Stuhl)
- Lebertoxizität, akute Hepatitis (Leberentzündung)

- Akne, Hautulzerationen (Hautgeschwüre), Erythema multiforme, Nodulosis (Knötchen), schmerzhafte Erosionen von psoriasischer Plaque, Erythemen (kleinflächige Hautblutungen), verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse (Nagelablösung), Zunahme von Rheumaknoten
- Belastungsfraktur (Knochenbruch durch Belastung)
- Hyperurikämie (erhöhter Harnsäuregehalt des Serums), erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Konzentration im Serum
- Abort (Fehlgeburt)
- Menstruationsstörungen
- Atemstillstand (zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie)

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)
- Tumorlysesyndrom (durch Tumorzellauftretende Stoffwechselveränderungen)
- aplastische Anämie (Blutarmut aufgrund einer gestörten Blutzellbildung), Eosinophilie (Vermehrung der eosinophilen Granulozyten), Neutropenie (Verminderung der sogenannten neutrophilen Granulozyten im Blut), Lymphadenopathie (Erkrankungen der Lymphknoten), lymphoproliferative Erkrankungen (übermäßiges Wachstum der weißen Blutkörperchen)
- Hypogammaglobulinämie (Verminderung der Antikörper im Blut)
- ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen, Geschmacksv Veränderungen, Schmerzen in Armen und Beinen, Muskelschwäche, akute aseptische Meningitis (Hirnhautentzündung) mit Meningismus (Zeichen einer Hirnhautentzündung [wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit und Bewusstseinsstrübung])
- Konjunktivitis (Augenbindehautentzündung), vorübergehende Erblindung, Sehverlust, periorbitale Ödeme (Schwellung um die Augenhöhle), Blepharitis (Lidrandentzündung), Epiphora (tränenartige Augen), Photophobie (erhöhte Lichtempfindlichkeit)
- Perikarderguss (Flüssigkeitansammlung zwischen den Herzbeutelblättern), Perikardtamponade (Behinderung der Herzführung durch Eruss-Kontraktion im Perikardraum)
- chronische interstitielle obstruktive Lungenkrankungen, Asthma-bronchiale-ähnliche Reaktionen (erschwerete Atmung) mit Husten, Dyspnoe (Lufnot) und krankhaftem Befund im L