

Lungenfunktionstests 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 während und nach einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung (siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ unter „Gegenmaßnahmen“). Hierdurch kann die Toxizität (Gifftigkeit) 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), 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.

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 festzulegen, 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 1-mal wöchentlich erfolgen. Die Leukozyten- und Thrombozytenzahl sollte vor Beginn einer Kombinationstherapie unter Einsatz von Methotrexat in hoher Dosierung über den im jeweiligen Protokoll angegebenen Mindestwerten liegen (Leukozyten 1.000-1.500/µl, Thrombozyten 50.000-100.000/µl).

Leukopenie und Thrombopenie (Mangel an weißen Blutkörperchen und Mangel an Blutplättchen) treten im Allgemeinen 4-14 Tage nach Gabe von Methotrexat auf. Selten kommt es 12-21 Tage nach Anwendung von Methotrexat zu einer 2. 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 Knochenmarkzellen) überwiegt.

Erste Anzeichen für diese lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, Geschwüre der Mundschleimhaut, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie eines dieser Anzeichen oder Schüttelfrost, Husten, Schmerzen im unteren Rückenbereich oder seitlich, Schmerzen beim Wasserlassen oder ungewöhnliche Blutungen bei sich bemerken.

Vor allem während der Langzeittherapie bei älteren Patienten wurde über **megaloblastäre Anämien** (besondere Form der Blutarmut) berichtet.

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

Vorübergehende **Anstiege der Transaminasen** auf das 2-3-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. Für schwerste Formen der Psoriasis siehe unter „Kontrolluntersuchungen - Leberbiopsien“.

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

Liegen Hinweise auf eine **Einschränkung der Nierenfunktion** vor (z. B. ausgeprägte Nebenwirkungen einer vorausgegangenen Methotrexat-Therapie oder Harnabflusstörung), ist die Kreatinin-Clearance zu bestimmen. Eine Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung sollte nur bei einem Kreatinin-Wert im Normbereich durchgeführt werden. Da Methotrexat vorwiegend renal eliminiert wird, ist bei eingeschränkter Kreatinin-Clearance mit einer verzögerten Elimination zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Bei Erhöhung des Kreatinin-Wertes sollte die Dosis reduziert werden, bei Serumkreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen. Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. in höherem Alter) sollte die Überwachung häufiger erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, die Nierenschädigungen verursachen (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.

Urinausscheidung und pH-Wert des Urins sind während der Methotrexat-Infusion zu überwachen. Zur Verringerung der renalen Toxizität und zur Vorbeugung eines Nierenversagens sind im Rahmen der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung eine **ausreichende intravenöse Flüssigkeitszufuhr** und die **Alkalisierung des Urins** (Urin-pH ≥ 7) unbedingt erforderlich.

Zustände, die zur **Dehydratation** (Verminderung des Körperwassers) führen, wie Erbrechen, Diarrhö (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.

Eine **Inspektion der Mundhöhle und des Rachens** auf Schleimhautveränderungen sollte täglich erfolgen.

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich sein zu Beginn der Behandlung, bei Dosisänderung oder während einer Phase, in der ein erhöhtes Risiko für erhöhte Methotrexat-Spiegel besteht (z. B. Dehydratation, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzliche oder erhöhte Gabe gleichzeitig verabreichter Medikamente wie z. B. nichtsteroidale Antirheumatika).

Die o. g. **Kontrolluntersuchungen** sollten **während der Therapie** in folgenden Zeitintervallen durchgeführt werden: In den ersten beiden Wochen wöchentlich, dann 2-wöchentlich für den nächsten Monat. Danach, abhängig von der Leukozytenzahl und der Stabilität des Patienten, ca. monatlich.

Darüber hinaus sollten bei der **längerfristigen Behandlung** mit MTX HEXAL aufgrund der möglichen leberschädigenden Wirkung feingewebliche Untersuchungen von entnommenem Lebergewebe (**Leberbiopsie**) durchgeführt werden, da die Ergebnisse der Leberfunktionstests bei der Entwicklung einer Fibrose oder Zirrhose häufig normal sind. Diese Schäden sind oft nur durch eine Biopsie erkennbar. 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 medizinischem Wissensstand nicht erforderlich.
- b) **Patienten mit Risikofaktoren**
Dazu gehören in erster Linie:
- Alkoholkrankheit, auch in der Vorgeschichte
 - andauernde Erhöhung bestimmter Leberenzyme im Blut
 - Lebererkrankung in der Vorgeschichte einschließlich chronische Hepatitis B oder C
 - Familienvorgeschichte einer erblichen Lebererkrankung 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 wird eine Leberbiopsie bei bzw. kurz nach dem Beginn einer Therapie mit Methotrexat empfohlen. Da ein kleiner Prozentsatz der Patienten aus verschiedenen Gründen die Therapie nach 2-4 Monaten abbricht, kann die erste 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 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 Gegenanzeige für eine Leberbiopsie (z. B. kardiale Instabilität [bestimmte Herzerkrankungen], erhöhte Blutungsneigung)
- Patienten mit geringer Lebenserwartung

Wenn das Ergebnis einer Leberbiopsie nur geringgradige Veränderungen zeigt (Roelnigk Grade I, II oder IIIa), kann die Methotrexat-Therapie fortgesetzt werden, wenn der Patient entsprechend überwacht wird. Methotrexat sollte bei jedem Patienten abgesetzt werden, der anhaltend abnormale Leberfunktionstests hat, eine Leberbiopsie verweigert oder bei dem die Leberbiopsie mittelgradige bis schwere Veränderungen zeigt (Roelnigk Grade IIIb oder IV).

Im Falle einer mittelschweren Fibrose oder einer Zirrhose sollte die Medikation abgesetzt werden; bei einer leichten Fibrose wird eine erneute Biopsie nach 6 Monaten empfohlen. Weniger schwerwiegende Befunde vor Beginn der Therapie wie fettige Veränderungen oder geringgradige Entzündungen der Pfortader sind relativ häufig. Obwohl diese leichten Veränderungen normalerweise kein Grund

sind, die Methotrexat-Therapie nicht einzuleiten oder abzusetzen, sollte das Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder

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.

Ältere 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 Jahre) sind teilweise modifizierte Therapieprotokolle, z. B. zur Behandlung der ALL, entwickelt worden.

Anwendung bei Männern

Methotrexat kann **erbutschädigend** wirken. Männern, die mit Methotrexat behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen. Da eine Behandlung mit Methotrexat zu Unfruchtbarkeit führen kann, sollte vor Behandlungsbeginn die Möglichkeit einer Beratung über eine Spermakonservierung genutzt werden.

Einnahme von MTX HEXAL 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, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel einschließlich pflanzlicher Arzneimittel und Vitamine handelt, da einige Arzneimittel einschließlich entzündungshemmender Arzneimittel wie Ibuprofen oder Salicylsäure, eigener Antibiotika, Theophyllin, Phenytoin und Probenecid mit Methotrexat Wechselwirkungen haben können. Auch das Risiko von Leberschäden durch Methotrexat kann durch andere Arzneimittel, die die Leber beeinflussen (wie Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin und Retinoide), erhöht werden. Weitere Informationen hierzu finden Sie in den folgenden Absätzen.

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

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

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

Bei gleichzeitiger Gabe von **Erythrozytenkonzentraten** und Methotrexat ist eine besondere Überwachung des Patienten erforderlich. Bei Patienten, die nach Methotrexat-Infusionen über 24 Stunden nachfolgend Blutr transfusionen 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-Pfanzlicher Arzneimittel und Vitamine handelt, da einige Arzneimittel einschließlich entzündungshemmender Arzneimittel wie Ibuprofen oder Salicylsäure, eigener Antibiotika, Theophyllin, Phenytoin und Probenecid mit Methotrexat Wechselwirkungen haben können. Auch das Risiko von Leberschäden durch Methotrexat kann durch andere Arzneimittel, die die Leber beeinflussen (wie Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin und Retinoide), erhöht werden. Weitere Informationen hierzu finden Sie in den folgenden Absätzen).

Die **Hepatotoxizität** (leberschädigende Wirkung) kann bei regelmäßigen 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.

Im Tierversuch führten **nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR)** einschließlich Salicylsäure zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel. Daher sollten NSAR und niedrig dosiertes Methotrexat nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

Orale Antibiotika (zum Einnehmen) wie Tetracycline und nicht vom Darm aufnehmbare Breitbandantibiotika können die Aufnahme von Methotrexat über die Darmwand herabsetzen oder den Kreislauf über den Darm und die Leber (enterohepatischer Kreislauf) beeinflussen, indem sie die Darmflora und die Verstoffwechslung von Methotrexat durch die Darmbakterien hemmen.

Penicilline und Sulfonamide können die Ausscheidung von Methotrexat über die Nieren im Einzelfall verringern, sodass sowohl nach hochdosierter als auch nach niedrigdosierter Methotrexat-Gabe erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger Schädigung der Blutzellen und des Magen-Darm-Trakts (hämatologische und gastrointestinale Toxizität) auftreten können.

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

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

Die gleichzeitige Gabe von **Protonenpumpenhemmern** (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) kann zu einer Verzögerung oder Hemmung der Ausscheidung von Methotrexat über die Nieren führen und dadurch erhöhte Methotrexat-Blutspiegel mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer Methotrexat-Überdosierung verursachen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten.

Patienten, die gleichzeitig mit **Retinoiden**, z. B. Etrétinat, 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 zugleich 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: Amidopyrinderivate, para-Aminobenzoesäure, Barbiturate, Doxorubicin, orale Kontrazeptiva, Phenylbutazon, Phenytoin, Probenecid, Salicylate, Sulfonamide, Tetracycline 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 infolgedessen eine Steigerung der Toxizität von Methotrexat insbesondere im niedrigen Dosierungsbereich können folgende Arzneimittel bewirken: para-Aminohippursäure, nichtsteroidale Antiphlogistika, Probenecid, Salicylate, Sulfonamide und andere schwache organische Säuren. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

Bei einer **Vorbereitung auf Arzneimittel**, die mögliche Nebenwirkungen **bei das Knochenmark aufweisen** (z. B. Amidopyrinderivate, Chloramphenicol, Phenytoin, Pyrimethamin, Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Zytostatika), ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Blutbildung (Hämatopoese) durch die Behandlung mit Methotrexat zu beachten.

Einnahme von MTX HEXAL zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol
Während der Anwendung von Methotrexat sollten Sie den Genuss von Alkohol vermeiden, da dies das Risiko von Nebenwirkungen, besonders hinsichtlich der Leber, erhöhen kann. Ihr Arzt oder Apotheker kann Ihnen vermehrtes Trinken nichtalkoholischer Flüssigkeiten empfehlen. Dies hilft, das Arzneimittel aus dem Körper zu spülen und Nierenproblemen vorzubeugen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft
Wenn Sie schwanger sind, darf bei Ihnen Methotrexat zur Behandlung Ihrer Hauterkrankung nicht angewendet werden, da Hinweise

Fortsetzung auf der Rückseite >>

MTX HEXAL® 2,5 mg Tabletten

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** eingenommen werden. Fehlerhafte Dosierung von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich tödlich verlaufender, führen. Lesen Sie den Abschnitt 3. dieser Gebrauchsinformation sehr sorgfältig. Sprechen Sie vor der Einnahme von Methotrexat mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie noch irgendwelche Fragen haben.

MTX HEXAL® 2,5 mg Tabletten

Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme 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.

Was in dieser Packungsbeilage steht
1. Was ist MTX HEXAL, und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von MTX HEXAL beachten?
3. Wie ist MTX HEXAL einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist MTX HEXAL aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1 Was ist MTX HEXAL und wofür wird es angewendet?

Methotrexat ist ein Folsäureanalogon mit folgenden Eigenschaften:

- 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

MTX HEXAL wird angewendet bei

- schweren Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis/chronischen Polyarthritis (bestimmte Form der chronischen Entzündung mehrerer Gelenke)
 - wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatoriy drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird
 - wenn es sich um einen von Anfang an besonders aggressiven („malignen“) Verlauf handelt
- polyarthritischen Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA, ohne erkennbare Ursache entstandene aktive Entzündung mehrerer Gelenke [≥ 5], die erstmalig im Kindes- und Jugendalter auftritt) bei Kindern ab dem 3. Lebensjahr und Jugendlichen bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs
- schweren Formen der Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) und der Schuppenflechte mit Gelenkbeteiligung (Psoriasis arthropathica), die mit einer üblichen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.

2 Was sollten Sie vor der Einnahme von MTX HEXAL beachten?

MTX HEXAL darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Methotrexat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie an schweren oder akuten Infektionen leiden
- wenn Sie an Stomatitis (Entzündungen der Mundschleimhaut), Ulzera (Geschwüre) des Magen-Darm-Trakts 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 Immunmangelkrankheiten (eingeschränkter Funktion des körpereigenen Abwehrsystems) oder an einer Störung des Immunsystems, wie z. B. AIDS, leiden
- wenn Sie einen erhöhten Alkoholkonsum, eine alkoholbedingte Lebererkrankung oder andere chronische Lebererkrankungen haben
- wenn Sie derzeit an einer Erkrankung des Blutes leiden (Sie müssen dies mit Ihrem Arzt besprechen).
- wenn Sie stillen (siehe auch Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“).
- wenn Sie schwanger sind (siehe auch Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bevor Sie mit der Einnahme von MTX HEXAL beginnen, sollten Sie mit Ihrem Arzt über die Risiken und den Nutzen von Methotrexat sprechen. Es ist wichtig, dass Sie Methotrexat genau so anwenden, wie es Ihnen verordnet wurde. Wenn Methotrexat häufiger angewendet wird oder in höheren Dosen als verordnet, können schwere Erkrankungen, einschließlich Tod, auftreten.

Die Behandlung sollte von einem in der Psoriasis-Therapie 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.

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

- eine schwere Infektion oder Hautreaktion 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 Lungenerntzündung 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.

Wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (die tödlich sein können) sollte Methotrexat insbesondere in mittleren und hohen Dosierungen nur bei Patienten eingesetzt werden, die an einem schweren, therapieresistenten und behindernden Krankheitsverlauf leiden, der nicht angemessen auf andere Therapien anspricht. Es wurde über Todesfälle unter der Therapie mit Methotrexat bei der Behandlung von Tumorerkrankungen und Psoriasis 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.

Es ist unbedingt zu beachten, dass bei der Therapie der Psoriasis die empfohlene Dosis 1-mal wöchentlich angewendet wird, und dass eine versenheitliche tägliche Anwendung der empfohlenen Dosis zu tödlichen Vergiftungen führt.

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

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

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

Beim Auftreten von **ulzerativer Stomatitis** (Entzündung der Mundschleimhaut) oder **Diarrhöen** (Durchfall), **Bluterbrechen**, **Schwarzfärbung des Stuhls oder Blut im Stuhl** ist die Therapie zu unterbrechen, da ansonsten eine hämorrhagische Enteritis (blutige Darmentzündung) und durch Darmperforation (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 schnell wachsenden Tumoren kann Methotrexat wie andere zytostatische Arzneimittel ein **Tumorlysesyndrom** (durch Tumorzellauftretende Stoffwechselveränderungen) hervorrufen. Geeignete unterstützende und pharmakologische Maßnahmen können diese Komplikation verhindern oder mildern.

Beim **Zustand nach Behandlung mit Arzneimitteln mit kumulativer Myelotoxizität** (zunehmende Knochenmarkschädigung) **sowie Bestrahlungen unter Einbeziehung des Knochenmarks** ist auf eine eingeschränkte Knochenmarkreserve zu achten. Diese kann eine erhöhte Empfindlichkeit des Knochenmarks gegenüber einer Methotrexat-Therapie mit verstärkter Suppression des hämatopoetischen Systems (Unterdrückung des blutbildenden Systems) zur Folge haben. Bei 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 Lähmung, Koma und schlaganfallartigen Episoden reichen, 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.

Methotrexat kann akute **Hepatitis** und chronische, möglicherweise tödliche, **Lebertoxizität** (Leberschädigung, Fibrosen und Zirrhosen) hervorrufen, im Allgemeinen erst nach längerer Anwendung. Akute Erhöhungen der leberbezogenen Enzyme werden häufig beobachtet. Diese sind gewöhnlich vorübergehend und asymptomatisch und keine Vorboten für eine nachfolgende Lebererkrankung.

Chronische Toxizität trat gewöhnlich nach Anwendung über einen längeren Zeitraum auf (im Allgemeinen nach 2 Jahren oder mehr) und nach einer kumulativen Gesamtdosis von mindestens 1,5 g. In Studien mit Psoriasis-Patienten wurde eine Abhängigkeit der Lebertoxizität von der kumulativen Gesamtdosis festgestellt, wobei die Toxizität durch Alkoholmissbrauch, Adipositas, Diabetes und fortgeschrittenes Alter gesteigert wird. Die nach einer längerdauernden Methotrexat-Behandlung durchgeführten Gewebsproben aus der Leber (Leberbiopsien) zeigen häufig histologische Veränderungen, wobei auch über Fibrosen und Zirrhosen berichtet wurde.

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

Chronische Leukenzephalopathie trat auch bei Patienten auf, die ohne vorausgegangenes **Schädelbestrahlung** eine wiederholte Methotrexat-Hochdosistherapie mit Calciumfolinat-Rescue erhielten. Dies gilt auch für Patienten, die Methotrexat einnahmen (p.o.-Anwendung).

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**.

Pulmonale (Lungen-) **Komplikationen, Pleuraerguss, Alveolitis** oder **Pneumonitis** (besondere Formen einer Lungenerntzündung) mit Symptomen wie trockener Reizhusten, Fieber, Husten, Thoraxschmerzen, Dyspnoe (Luftnot), Hypoxämie (Sauerstoffmangel im Blut) und Infiltraten im Thorax-Röntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie (Lungenerntzündung) können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung mit möglichem tödlichen Ausgang sein. Lungenebiopsien erbrachten unterschiedliche Befunde (z. B. interstitielles Ödem, mononukleäre Infiltrate oder nicht verkäsende Granulome). Bei Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzusetzen und eine sorgfältige Untersuchung sowie die Abgrenzung gegenüber Infektionen und Tumoren erforderlich.

auf ein teratogenes (zu Fehlbildungen des ungeborenen Kindes führendes) Risiko beim Menschen vorliegen. Vor Behandlungsbeginn sollte daher bei Ihnen mit geeigneten Maßnahmen, z. B. Schwangerschaftstests, eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden. Da Sie während und mindestens 3 Monate nach einer Behandlung mit Methotrexat nicht schwanger werden dürfen, sollten Sie eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren. Sollten Sie während der Behandlung dennoch schwanger werden oder ist bei Ihnen eine Behandlung während der Schwangerschaft unbedingt erforderlich, sollten Sie sich über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind beraten lassen und eine Behandlung nur beginnen, wenn der Nutzen das Risiko für den Fetus aufwiegt.

Da Methotrexat **erbgutschädigend** wirken kann, müssen Männer und Frauen während und nach der Therapie eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren. Wenn Sie einen Kinderwunsch haben, wird empfohlen, möglichst schon vor dem geplanten Behandlungsbeginn eine genetische Beratungsstelle aufzusuchen.

Stillzeit

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

Verkehrstüchtigkeit und 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 Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

MTX HEXAL enthält Lactose

Bitte nehmen Sie MTX HEXAL daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3 Wie ist MTX HEXAL einzunehmen?

MTX HEXAL Tabletten 1-mal wöchentlich einnehmen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Die tägliche Einnahme von Methotrexat, oder die Einnahme höherer Dosen als verordnet, kann schwerwiegende Komplikationen verursachen, die manchmal auch zum Tod führen können.

Die empfohlene Dosis beträgt:

Dosierung bei rheumatoider Arthritis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat **1-mal wöchentlich**. MTX HEXAL wird als Tablette als Einmalgabe verabreicht (siehe Abschnitt „Art und Dauer der Anwendung“). Die orale Dosis kann auch auf 3 Einzelgaben verteilt werden, die 1-mal wöchentlich jeweils im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden.

Bei noch unzureichender Wirkung kann die Dosis von MTX HEXAL bei guter Verträglichkeit schrittweise um 2,5 mg erhöht werden. Alternativ kann auch mit einer höheren Dosis begonnen werden. Die mittlere wöchentliche Dosis beträgt 15-20 mg. Jedoch sollte eine Wochendosis von 20 mg MTX HEXAL 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 empfohlene Dosierung beträgt 10-15 mg/m² Körperoberfläche/Woche. Eine höhere Dosis von 20-30 mg/m² Körperoberfläche/Woche ist in Ausnahmefällen bei unzureichender Wirkung möglich, wobei eine höhere Frequenz von Kontrolluntersuchungen angezeigt ist.

Dosierung bei schweren Formen der Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica

Empfohlene Anfangsdosis (bezogen auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht): Es wird eine einmalige, oral eingenommene Testdosis von 2,5-5 mg zur Abschätzung der möglichen schädigenden Wirkungen empfohlen.

Bei unverändertem Blutbild 1 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.

Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme von MTX HEXAL erfolgt **1-mal wöchentlich**. Die Tabletten dürfen nicht täglich eingenommen werden! Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Einnahme ausdrücklich festzulegen.

Nehmen Sie die Tabletten bitte unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit vorzugsweise am Abend und möglichst nicht zu den Mahlzeiten ein.

Die wöchentliche Gesamtdosis kann in 3 Einzelgaben im Abstand von jeweils 12 Stunden aufgeteilt werden.

Über die Dauer der Einnahme entscheidet der behandelnde Arzt.

Die Behandlung mit MTX HEXAL bei rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica 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 HEXAL kann es zu einem Wiederauftreten der Beschwerden kommen.

Schwere Formen der Psoriasis vulgaris und der Psoriasis arthropathica
Bei der Psoriasis tritt im Allgemeinen ein Ansprechen auf die Therapie nach 2-6 Wochen ein.

Danach wird die Therapie entsprechend der Krankheitsausprägung und den Laborwerten weitergeführt oder abgesetzt.

Wenn Sie eine größere Menge von MTX HEXAL eingenommen haben, als Sie sollten

Die schädlichen Wirkungen bei einer Überdosierung betreffen hauptsächlich das blutbildende System. Spezifisches Gegenmittel bei Überdosierung ist Calciumfolinat (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ unter „Gegenmaßnahmen“).

Bei Verdacht auf eine Überdosierung benachrichtigen Sie bitte umgehend Ihren Arzt. Dieser kann entsprechend der Schwere einer Vergiftung über die erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

Wenn Sie die Einnahme von MTX HEXAL vergessen haben
Haben Sie eine Dosis vergessen, so nehmen Sie sie innerhalb von 24 Stunden nach dem festgelegten Tag ein. Sollte eine längere Verzögerung auftreten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine einzelne ausgelassene Dosis auszugleichen, sondern fahren Sie mit der angegebenen Dosierung fort. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme 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.

Nebenwirkungen

Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von Dosierung, Anwendungsart und Dauer der Methotrexat-Behandlung. Da es jedoch auch unter niedriger Dosierung und jederzeit während der Therapie zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Einige der genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen können jedoch in sehr seltenen Fällen einen plötzlichen Tod zur Folge haben. Auch besteht das Risiko, dass wegen des Wirkmechanismus von Methotrexat einige Nebenwirkungen, die bestimmte Krebsarten einschließen, erst Monate oder Jahre nach der Anwendung von Methotrexat auftreten. Besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

Das Auftreten der folgenden Symptome kann auf eine Nebenwirkung von Methotrexat hinweisen:

- Fieber, Husten oder Schwierigkeiten beim Atmen
- aufergewöhnliches Schwächegefühl oder außergewöhnliche Müdigkeit
- Durchfall, Erbrechen, Schmerzen im Bauch
- (Haut-)Rötung
- Blutung
- heftiger Kopfschmerz
- gelbe Verfärbung von Augen oder Haut

Kontaktieren Sie in diesem Fall sofort Ihren Arzt und unterbrechen Sie die Einnahme von Methotrexat.

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 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 Knochenmarkzellen (Myelosuppression) und Entzündung der Mund- und Rachenschleimhaut (Mukositis) stellen im Allgemeinen die dosisbegrenzenden toxischen Wirkungen dar. Ihre Schwere ist abhängig von der Dosierung, der Art und Dauer der Anwendung von Methotrexat. Mukositis tritt ca. 3-7 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 24-48 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 der Zahl aller Blutzellen)
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Parästhesie (Missempfindungen/Kribbeln)
- Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstiellen Pneumonitis, Alveolitis (Entzündung der kleinen Luftröhrenäste oder der Lungenbläschen), die zum Tod führen können (siehe Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- Diarrhö (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 Abschnitt 2. „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 Vasculitis (allergische Entzündung der Blutgefäße), Fieber, Immunsuppression (Begünstigung von Entzündungen durch Unterdrückung der körpereigenen Abwehr)
- Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
- Depressionen
- Schwindel, Verwirrtheit, Hemiparese (halbseitige Lähmung)
- Vaskulitis (Blutgefäßentzündung) als schwere toxische Erscheinung
- Lungenfibrose (bindegewebige Umwandlungen der Lunge), Pleurerguss (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
- Alopecie (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 Hautaussülpungen, 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)
- megaloblastäre Anämie (Blutarmut mit Vergrößerung der roten Blutkörperchen)
- Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen
- Parese (Lähmung), Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie, Leukenzephalopathie
- 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), Meläna (blutiger Stuhl)
- Lebertoxizität, akute Hepatitis (Leberentzündung)
- Akne, Hautulzerationen (Hautgeschwüre), Erythema multiforme, Nodulosis (Knötchen), schmerzhafte Erosionen von psoriatischer Plaque, Ekchymosen (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)
- aplastische Anämie (Blutarmut aufgrund einer gestörten Blutbildung), Eosinophilie (Vermehrung der eosinophilen Granulozyten), Neutropenie (Verminderung der sogenannten neutrophilen Granulozyten im Blut), Lymphadenopathie (Erkrankungen der Lymphknoten), lymphoproliferative Erkrankungen (unkontrollierte Vermehrung von Lymphzellen)
- 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 Bewusstseinstrübung])
- Konjunktivitis (Augenbindehautentzündung), vorübergehende Erblindung, Sehverlust, periorbitale Ödeme (Schwellung um die Augenhöhle), Blepharitis (Lidrandentzündung), Epiphora (tränende Augen) und Photophobie (erhöhte Lichtempfindlichkeit)
- Perikarderguss (Flüssigkeitsansammlung zwischen den Herzbeutelblättern), Perikardtamponade (Behinderung der Herzfüllung durch Erguss im Herzbeutel), Perikarditis (Herzbeutelentzündung)
- chronische interstielle obstruktive Lungenerkrankungen, Asthma-bronchiale-ähnliche Reaktionen (erschwerzte 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
- Furunkulosis (Auftreten von Furunkeln an verschiedenen Körperteilen), Teleangiektasie (Erweiterung der kleinen oberflächlichen Hautgefäße), akute Paronychie (Nagelfalzentzündung)
- Azotämie (Vermehrung stickstoffhaltiger Proteinstoffwechselprodukte im Blut), Hämaturie (Blut im Urin), Proteinurie (vermehrte Eiweißausscheidung mit dem Urin)
- Tod des Fetus

- gestörte Ovogenese/Spermatogenese (gestörte Bildung von Ei- und Samenzellen), Impotenz, Unfruchtbarkeit, Libidoverlust (Verlust des sexuellen Interesses), vorübergehende Oligospermie (Verminderung der Spermienzahl), Störungen des weiblichen Zyklus, Scheidenausfluss, Gynäkomastie (Vergrößerung der männlichen Brustdrüse)

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

- Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion
- nichtinfektiöse Peritonitis (Bauchfellentzündung)

Durch Schuppenflechte bedingte Hautveränderungen können sich durch UV-Bestrahlung unter gleichzeitiger Methotrexat-Therapie verschlechtern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sogenannte „Recall“-Reaktionen).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Gegenmaßnahmen

Symptome einer Überdosierung

Die Erfahrungen seit Markteinführung von Methotrexat haben gezeigt, dass eine Überdosierung insbesondere bei oraler Anwendung, aber auch bei intravenöser, intramuskulärer bzw. intrathekaler Anwendung auftrat. In den Berichten zur oralen Überdosierung wurde versehentlich die Wochendosis täglich eingenommen (als Gesamtdosis oder in mehrere Einzelgaben unterteilt). Die einer oralen bzw. intravenösen Überdosierung folgenden Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. Es traten z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Knochenmarkdepression, Mukositis, Stomatitis, Mundgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen sowie gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen auf. In einigen Fällen gab es keine Anzeichen einer Intoxikation. Es gibt Berichte über Todesfälle infolge einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Zur Vorbeugung und Behandlung toxischer Nebenwirkungen steht als spezifisches Gegenmittel Calciumfolinat zur Verfügung.

Behandlung bei Überdosierung

Behandlung der Intoxikationserscheinungen einer niedrigdosierten Methotrexat-Therapie (Einzeldose < 100 mg/m² KOF Methotrexat), die auf Tetrahydrofolsäuremangel zurückgeführt werden können: Sofort 6-12 mg Calciumfolinat i.v. oder i.m. Danach mehrfach (mindestens 4-mal) die gleiche Dosis in 3-6-stündigen Abständen.

Zur intensivierten Calciumfolinat-Rescue bei verzögerter Methotrexat-Ausscheidung unter Therapie mit Methotrexat in mittelhoher und hoher Dosierung wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen Methotrexat-Gabe und Calciumfolinat-Anwendung nimmt die Wirksamkeit von Calciumfolinat ab. Zur Bestimmung der optimalen Dosis und Dauer der Calciumfolinat-Gabe ist die Beobachtung der Methotrexat-Serumspiegel erforderlich.

Bei einer massiven Überdosierung kann eine Hydrierung und Alkalisierung des Urins notwendig sein, um eine Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner Metaboliten in den renalen Tubuli zu vermeiden.

Ihre Ärztin/Ihr Arzt, Ihre Apotheke und Hexal wünschen gute Besserung!

Sollte die Intoxikation durch eine erheblich verzögerte Elimination (Methotrexat-Serumspiegel), z. B. infolge einer akuten Nierensuffizienz verursacht sein, kann eine Hämodialyse und/oder Hämoperfusion in Erwägung gezogen werden. Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine akute, intermittierende Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysator erreicht.

5 Wie ist MTX HEXAL aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Die Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was MTX HEXAL enthält

Der Wirkstoff ist Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium).

1 Tablette enthält 2,74 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 2,5 mg Methotrexat.

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Wie MTX HEXAL aussieht und Inhalt der Packung
MTX HEXAL sind gelbe, runde Tabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

MTX HEXAL ist in Blisterpackungen mit 10, 20, 30 und 100 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: service@hexal.com

Hersteller

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Januar 2015.