

Gebrauchsinformation: Information für den 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® 5 mg Tabletten

Methotrexat-Dinatrium

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist MTX HEXAL® und wofür wird es eingenommen?
2. Was müssen 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. Weitere Informationen



1 Was ist MTX HEXAL® und wofür wird es eingenommen?

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:

- Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis/chronischen Polyarthritiden (bestimmte Form der chronischen Entzündung mehrerer Gelenke)
 - a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht-steroidalen 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.
- Polyarthritischen Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA, ohne erkennbare Ursache entstandene aktive Entzündung mehrerer Gelenke (≥ 5), die erstmalig im Kinder- und Jugendalter auftritt) bei Kindern ab dem 3. Lebensjahr und Jugendlichen bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs.

- Schwere Formen der Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) und der Schuppenflechte mit Gelenkbeteiligung (Psoriasis arthropathica), die mit einer üblichen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.

2 Was müssen Sie vor der Einnahme von MTX HEXAL® beachten?

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

MTX HEXAL® darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile von MTX HEXAL® sind.
- bei Nierenfunktionsstörungen (Ausscheidung von Kreatinin über die Nieren < 60 ml/min).
- bei Leberschäden, alkoholbedingter Lebererkrankung oder anderen chronischen Lebererkrankungen.
- bei vorbestehenden Erkrankungen des blutbildenden Systems (Sie müssen dies mit Ihrem Arzt besprechen).
- bei erhöhtem Alkoholkonsum.
- bei eingeschränkter Funktion des körpereigenen Abwehrsystems (z. B. AIDS).
- bei schweren oder bestehenden Infektionen.
- bei Geschwüren im Magen-Darm-Bereich.
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Im Folgenden wird beschrieben, wann Sie MTX HEXAL® nur unter bestimmten Bedingungen (d. h. in größeren Abständen oder in vermindelter Dosis und unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle) mit besonderer Vorsicht einnehmen dürfen. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von MTX HEXAL® 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 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 im Urin oder Stuhl oder rote Flecken auf Ihrer Haut bemerken.
- Impfungen erhalten. Einige Impfstoffe können nicht richtig wirken, wenn Sie Methotrexat einnehmen. „Lebendvirus-Impfstoffe“ sollten vermieden werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Impfungen gegen Lungenentzündung und Grippe dürfen während einer Methotrexat-Therapie durchgeführt werden.

Methotrexat kann aufgrund seiner möglichen Wirkung auf das körpereigene Abwehrsystem Impf- und Testergebnisse (immunologische Testverfahren zur Erfassung der Immuneaktivität) verfälschen.

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.

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 von 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.

Anwendung bei Frauen und Männern

Methotrexat kann erbgutschädigend wirken. Männer müssen daher während der Behandlung mit Methotrexat und mindestens 6 Monate nach dem Ende der Behandlung vermeiden, ein Kind zu zeugen. Da eine Behandlung mit Methotrexat zu Unfruchtbarkeit führen kann, kann es für männliche Patienten ratsam sein vor Behandlungsbeginn die Möglichkeit einer Spermakonservierung in Betracht zu ziehen.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn einer Behandlung mit MTX HEXAL® eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden. Frauen dürfen während und mindestens 6 Monate nach der Therapie mit Methotrexat nicht schwanger werden.

Patienten im geschlechtsreifen Alter (Frauen und Männer) müssen daher unter der Behandlung mit MTX HEXAL® und mindestens 6 Monate danach auf eine zuverlässige Empfängnisverhütung achten (siehe auch „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Bei Einnahme von MTX HEXAL® mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel einschließlich pflanzlicher Arzneimittel und Vitamine handelt, da einige Arzneimittel einschließlich entzündungshemmender Arzneimittel wie Ibuprofen oder Salicylsäure, einiger 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.

Im Tierversuch führten nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) einschließlich Salicylsäure zu einer Verminderung der tubulären Sekretion (Ausscheidung über die Nieren) von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität. In klinischen Studien, bei denen nicht-steroidale Antiphlogistika und Salicylsäure als Begleitmedikation bei rheumatoider Arthritis eingesetzt wurden, kam es jedoch nicht zu vermehrten Nebenwirkungen. Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit derartigen Medikamenten kann unter strenger ärztlicher Überwachung während der Therapie mit Methotrexat fortgesetzt werden.

Durch die Therapie mit Methotrexat kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. Vor allem bei gleichzeitiger Anwendung nicht-steroidaler Antiphlogistika (bestimmte schmerz- und entzündungshemmende Arzneimittel, die in der Rheumabehandlung eingesetzt werden) ist dieses Risiko erhöht.

Die Wahrscheinlichkeit einer Leberschädigung durch Methotrexat wird durch Alkoholkonsum und die Einnahme anderer leberschädigender Medikamente erhöht. Auf Alkoholkonsum sollte ganz verzichtet werden.

Salicylate, Phenylbutazon, Phenytoin, Barbiturate, Tranquilizer, Kontrazeptiva zum Einnehmen, Tetrazykline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide und Seraminweißzoesäure verdrängen Methotrexat aus der Serumalbumin-Bindung (p-Aminoweiß) und steigern so die biologische Verfügbarkeit (indirekte Dosiserhöhung).

Probenecid (Gichtmittel) und schwache organische Säuren können die Ausscheidung von Methotrexat herabsetzen und damit ebenfalls eine indirekte Dosiserhöhung bewirken.

Penicillin und Sulfonamide können die Ausscheidung von Methotrexat über die Nieren im Einzelfall reduzieren, so dass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger Toxizität für Blutbild und Magen-Darm-Trakt auftreten können.

Antibiotika zum Einnehmen wie Tetrazykline, Chloramphenicol und nicht über den Darm aufnehmbare Breitbandantibiotika können die Aufnahme von Metho-

trexat über die Darmwand herabsetzen oder den Kreislauf über die Leber in den Darm (enterohepatischer Kreislauf) beeinflussen, indem sie die Darmflora und die Verstoffwechslung von Methotrexat durch Bakterien hemmen.

Bei einer (Vor-)Behandlung mit Arzneimitteln, die mögliche Nebenwirkungen auf das Knochenmark aufweisen (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin), ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Blutbildung durch die Therapie mit Methotrexat zu beachten.

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die einen Folatmangel verursachen (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol) kann zu erhöhter Methotrexat-Toxizität führen. Besondere Vorsicht ist deshalb auch bei einem bereits bestehenden Folsäuremangel geboten. Andererseits kann die gleichzeitige Verabreichung von Folsäure-haltigen Arzneimitteln sowie Vitaminzubereitungen, die Folsäure oder ihre Abkömmlinge enthalten, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Gabe von MTX HEXAL® und Basistherapeutika (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin) ist mit einer Verstärkung der toxischen (giftigen) Wirkungen von Methotrexat im Allgemeinen nicht zu rechnen.

Obwohl die Kombination von Methotrexat und Sulfasalazin (Basis-Antiphlogistikum) wegen der Hemmung der Folsäure-Synthese durch Sulfasalazin eine Wirkungsverstärkung von Methotrexat und damit vermehrt Nebenwirkungen verursachen kann, wurden solche in mehreren Untersuchungen an Patienten nur in seltenen Einzelfällen beobachtet.

Methotrexat kann die Ausscheidung von Theophyllin (Asthmamittel) über die Nieren reduzieren. Daher sollten bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat die Theophyllin-Konzentrationen im Blut bestimmt werden.

Die kombinierte Anwendung von Methotrexat mit Leflunomid (Basistherapeutikum) kann das Risiko für eine Panzytopenie erhöhen.

Methotrexat führt zu erhöhten Konzentrationen von Mercaptopurinen (schwefelhaltige Zellgifte) im Plasma. Die Kombination von beiden kann deshalb eine Dosisanpassung erfordern.

Während einer Therapie mit MTX HEXAL® sollen keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden.

Bei Einnahme von MTX HEXAL® zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Einnahme von MTX HEXAL® sollten Sie möglichst keinen Alkohol trinken, da dies das Risiko von Nebenwirkungen, besonders hinsichtlich der Leber, erhöhen kann. Vermeiden Sie übermäßigen Konsum von Kaffee, koffeinhaltigen Kaltgetränken oder schwarzem Tee.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Teilen Sie bitte Ihrem behandelnden Arzt unverzüglich mit, wenn Sie schwanger sind. Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie versuchen, schwanger zu werden, dürfen Sie MTX HEXAL® nicht einnehmen (siehe Abschnitt 2). Methotrexat kann zu Geburtsfehlern führen, ungeborene Kinder schädigen oder Fehlgeburten auslösen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss deshalb vor Beginn der Therapie mit geeigneten Maßnahmen, z. B. Schwangerschaftstests, eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden. Da Frauen, wenn sie mit MTX HEXAL® behandelt werden und mindestens 6 Monate danach, nicht schwanger werden dürfen, müssen Sie während dieses gesamten Zeitraums eine wirksame Form der Empfängnisverhütung praktizieren. Wenn Sie während dieses Zeitraums trotzdem schwanger werden, sollte Ihnen eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind angeboten werden.

Da Methotrexat erbgutschädigend wirken kann, sollten Sie, wenn Sie einen Kinderwunsch haben, möglichst schon vor dem geplanten Behandlungsbeginn Ihren Arzt aufsuchen, der Sie zur Beratung eventuell an einen Spezialisten überweisen wird.

Stillzeit

Da Methotrexat, der Wirkstoff von MTX HEXAL®, in die Muttermilch übergeht, dürfen Sie MTX HEXAL® während der Stillzeit nicht einnehmen (siehe Abschnitt 2) oder müssen bereits vor dem Behandlungsbeginn abstillen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Da bei der Einnahme von MTX HEXAL® zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel und Benommenheit auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen eingeschränkt sein (siehe Abschnitt 4). Sie können dann auf unerwartete und plötzliche Ereignisse nicht mehr schnell und gezielt genug reagieren. Fahren Sie in diesen Fällen nicht selbst Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt! Dies gilt vor allem im Zusammenwirken mit Alkohol.

Besondere Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Handhaben Sie MTX HEXAL® nicht, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden wollen!

Während der Methotrexat-Therapie können opportunistische Infektionen (Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion) einschließlich einer *Pneumocystis carinii*-Pneumonie (durch Pilzbefall verursachte Lungenentzündung) auftreten, die tödlich verlaufen können.

Pulmonale (Lungen-)Komplikationen, Alveolitis oder Pneumonitis (besondere Formen einer Lungenentzündung) mit Symptomen, denen Veränderungen im Röntgenbild vorausgehen können, wie allgemeines Krankheitsgefühl, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit bis hin zur Luftnot, Husten, Brustschmerzen, Fieber und Infiltrate im Thorax-Röntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie (Lungenentzündung), können Anzeichen für eine eventuell gefährliche Schädigung mit möglicherweise tödlichem Ausgang sein. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie auftreten, bildeten sich nicht immer vollständig zurück und traten schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/Woche auf.

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

Es traten lebensbedrohliche, gelegentlich tödlich verlaufende allergische Hautreaktionen auf, die mit einer schweren Störung des Allgemeinbefindens und Fieber einhergingen (Stevens-Johnson-Syndrom) sowie toxische (giftige) blasige Ablösung von Oberhaut, Mund- und Nasenschleimhaut [epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)].

Gelegentlich traten Lymphknotenvergrößerungen (Lymphome) auf, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben. Ein vermehrtes Auftreten von Lymphomen unter einer Behandlung mit Methotrexat konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden. Wenn die Lymphknotenvergrößerung nicht von alleine abklingt, wird Ihr Arzt eine geeignete Behandlung einleiten.

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 HEXAL® ein bestehender Folsäuremangel ausgeglichen werden.

Durch Flüssigkeitsmangel können die Nebenwirkungen von MTX HEXAL® verstärkt werden. Unter Behandlung mit MTX HEXAL® sollte deshalb auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden.

Da Methotrexat vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei eingeschränkter Nierenfunktion mit erhöhten, länger anhaltenden Methotrexat-Konzentrationen im Blut zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können, wie Störungen der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen. Im Zusammenhang mit der Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ist über schwere Nebenwirkungen einschließlich Todesfällen berichtet worden.

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

Empfohlene Kontrolluntersuchungen

Auf wahlweise MTX HEXAL® 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

Vor Beginn einer Methotrexat-Therapie oder Wiederaufnahme nach einer Therapiepause wird Ihr Arzt Ihr Blutbild, Ihre Leberfunktion, Nierenfunktion und Lungenfunktion kontrollieren sowie schwere Infektionen ausschließen.

Während der Therapie

Während der Behandlung wird Ihr Arzt in den ersten 6 Monaten mindestens einmal monatlich und danach alle 3 Monate Kontrolluntersuchungen durchführen. Ihr Arzt wird dabei Ihren Mund und Rachen, Ihr Blutbild, Ihre Leberfunktion, Nierenfunktion und Lungenfunktion untersuchen. Bei einer Dosiserhöhung sind eventuell häufigere Untersuchungen erforderlich.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von MTX HEXAL®

Dieses Arzneimittel 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?

Nehmen Sie MTX HEXAL® immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind, wie Sie MTX HEXAL® richtig anwenden sollen. Die tägliche Ein-

Fortsetzung auf der Rückseite >>

