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.

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 Einnahme von Methotrexat mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie noch irgendwelche Fragen haben.

Methotrexat HEXAL® 15 mg Tabletten

Wirkstoff: Methotrexat

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 die gleichen Beschwerden 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.

1. Was ist Methotrexat HEXAL® und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Methotrexat HEXAL® beachten?
3. Wie ist Methotrexat HEXAL® einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Methotrexat HEXAL® aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1 Was ist Methotrexat HEXAL® 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

Methotrexat wird in niedriger Dosierung [Einzeldosis < 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF)] in der Tumortherapie angewendet bei
- **Malignen Trophoblasttumoren** (aus der ernährenden Hülle des Embryos hervorgehende Tumoren)
- **Akuten lymphatischen 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.

Methotrexat wird in der Rheumatologie und Dermatologie angewendet bei
- **Schweren Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis/chronischen Polyarthritis** (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) (chronische Entzündung mehrerer Gelenke (≥ 5) bei Kindern ab dem 3. Lebensjahr und Jugendlichen) bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs
- **Schwersten 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 Methotrexat HEXAL® beachten?

Methotrexat HEXAL® darf nicht eingenommen werden
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie überempfindlich (allergisch) auf Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile von Methotrexat HEXAL® reagieren.
- wenn Sie schwere oder aktive Infektionen haben.
- wenn bei Ihnen Entzündungen der Mundschleimhaut (Stomatitiden) und/oder Geschwüre (Ulzera) des Magen-Darm-Traktes vorliegen.
- wenn bei Ihnen ausgeprägte Leberfunktionseinschränkungen vorliegen.
- wenn bei Ihnen ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) vorliegen.
- wenn bei Ihnen Funktionsstörungen des blutbildenden (hämatopoetischen) Systems vorliegen (auch z. B. nach vorangegangener Radio- oder Chemotherapie).
- wenn bei Ihnen Immunmangelkrankheiten (eingeschränkte Funktion des körpereigenen Abwehrsystems) vorliegen.
- bei erhöhtem Alkoholkonsum.
- wenn Sie stillen.

Zusätzlich in der Rheumatologie und Dermatologie
- wenn Sie schwanger sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Methotrexat HEXAL® ist erforderlich
- wegen seiner leberschädigenden (hepatotoxischen) Wirkung. Während einer Methotrexat-Therapie ist auf Alkoholkonsum und die Einnahme von leberschädigenden und potenziell leberschädigenden Mitteln zu verzichten.
- bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit), weil sich unter Methotrexat-Therapie vereinzelt eine Leberzirrhose ohne vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme (intermittierenden Transaminasenanstieg) entwickelte.
- bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion.
- bei pulmonalen (Lungen-)Komplikationen, Alveolitis oder Pneumonitis (besondere Formen einer Lungenentzündung) mit Symptomen wie trockener Reizhusten, Fieber, Husten, Thoraxschmerzen, Dyspnoe (Luftnot), Hypoxämie (Sauerstoffmangel im Blut) und Infiltraten im Thoraxröntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie (Lungenentzündung). Diese können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung mit möglichem 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 wende die Abgrenzung 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.
- bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen („third space"), wie Aszites oder Pleuraergüssen, da die Plasmaeliminations-Halbwertszeit von Methotrexat verlängert ist. Diese sind vor einer Methotrexat-Therapie möglichst durch Punktion zu entfernen.
- bei Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60 - 80 ml/min). 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.

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

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. Während einer Behandlung mit Methotrexat HEXAL® sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden.

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. Während einer Methotrexat-Behandlung sollte zudem auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden.

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

Nach Haut- bzw. Schleimhautkontakt mit Methotrexat HEXAL® Tabletten sollen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden.

Kinder
Bei der Anwendung von Methotrexat bei der Behandlung von Kindern ist besondere Vorsicht geboten. Kinder sollten unter Behandlung mit Methotrexat HEXAL® besonders engmaschig ärztlich überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.

Zusätzlich für Kinder in der Tumortherapie
Die Behandlung sollte sich nach den speziell für Kinder entwickelten Therapieprotokollen richten.

Patienten höheren Alters
Besondere Vorsicht ist bei Patienten in höherem Alter geboten. Ältere Menschen sollten unter Behandlung mit 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.

Zusätzlich für Patienten höheren Alters in der Tumortherapie
Für Patienten höheren Alters (ab 55 Jahren) sind teilweise modifizierte Therapieprotokolle, z. B. zur Behandlung der ALL, entwickelt worden.

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

Zusätzlich ist besondere Vorsicht bei der Einnahme von Methotrexat HEXAL® in der Tumortherapie erforderlich
- bei gleichzeitiger Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika und Methotrexat. 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.
- bei floriden Infekten (stark entwickelten Infektionen). Bei Patienten mit offensichtlichen bzw. labordiagnostisch gesicherten Immunmangelsyndromen ist Methotrexat kontraindiziert.

Die Behandlung sollte von einem in der Tumortherapie 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.

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.

Beim Auftreten von ulzerativer Stomatitis (Entzündungen der Mundschleimhaut) oder Diarrhöen (Durchfällen), 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 schnellwachsenden Tumoren kann Methotrexat wie andere zytostatische Arzneimittel ein Tumorlysesyndrom (durch Tumorzerfall auftretende 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 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 länger dauernder Therapie mit Methotrexat sind ggf. 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.

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.

Bei der akuten lymphatischen Leukämie kann Methotrexat einen Schmerz im linken Oberbauch verursachen (Entzündung der Milzkapsel durch Zerstörung der leukämischen Zellen).

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

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

Zytostatika können die Antikörperbildung nach Influenzaimpfung mindern.

Folgende Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen werden empfohlen (insbesondere bei der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung)
Vor Beginn einer Methotrexat-Therapie oder Wiederaufnahme nach einer Therapiepause wird Ihr Arzt Ihr Blutbild, Ihre Leberfunktion, Ihre Nierenfunktion und Ihre Lungenfunktion kontrollieren sowie schwere Infektionen ausschließen.

Regelmäßige Kontrollen des Methotrexat-Serumspiegels sind in Abhängigkeit von der Dosierung bzw. dem angewandten Therapieprotokoll erforderlich. Wenn Sie unter pleuralen Ergüssen (Flüssigkeitsansammlung unter dem Rippenfell), Aszites (Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum), Verschluss im Gastrointestinaltrakt (Darmverschluss), vorangegangener Cisplatin-Therapie, Wasserverlust (Dehydrierung), erhöhtem Harn-pH oder beeinträchtigter Nierenfunktion leiden, sind Sie besonders gefährdet, erhöhte oder nur verzögert sinkende Methotrexat-Spiegel zu entwickeln und müssen besonders streng überwacht werden. Eine Calciumfolinat-Schutztherapie (Rescue) ist im Anschluss an eine Therapie mit Methotrexat ab einer Dosierung von 100 mg/m² KOF durchzuführen.

Während der Behandlung wird Ihr Arzt laufend Kontrolluntersuchungen durchführen. Ihr Arzt wird dabei Ihr Blutbild, Ihre Nierenfunktion, Ihre Leberfunktion, Ihren Mund und Rachen und Ihre Lungenfunktion untersuchen. Bei einer Dosiserhöhung oder wenn ein erhöhtes Risiko für erhöhte Methotrexat-Spiegel besteht (z. B. Dehydratation, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzliche oder erhöhte Gabe gleichzeitig verabreichter Medikamente wie z. B. nicht-steroidale Antirheumatika), sind eventuell häufigere Untersuchungen erforderlich.

Zusätzlich ist besondere Vorsicht bei der Einnahme von Methotrexat HEXAL® in der Rheumatologie und Dermatologie erforderlich
- bei hohem Lebensalter
- bei schlechtem Allgemeinzustand
- bei starkem Übergewicht
- bei inaktiven, chronischen Infektionen [z. B. Tuberkulose, Hepatitis B oder C, Gürtelrose (Zoster)]
- bei früherer hochdosierter Vitamin-A-Therapie bei Schuppenflechte

Methotrexat sollte nur von Ärzten verordnet werden, die über ausreichende Erfahrung bei der Behandlung der jeweiligen Erkrankung mit Methotrexat verfügen.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn einer Behandlung mit Methotrexat HEXAL® eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden.

Patienten im geschlechtsreifen Alter (Frauen und Männer) müssen unter der Behandlung mit Methotrexat HEXAL® auf eine zuverlässige Empfängnisverhütung achten. Auch wenn der männliche Partner behandelt wird, soll eine Empfängnis während der Therapie mit Methotrexat HEXAL® und in den folgenden 6 Monaten nach Beendigung der Behandlung mit Methotrexat HEXAL® sicher vermieden werden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Methotrexat treten gehäuft bei Patienten mit einem Mangel des Vitamins Folsäure auf. Nach Ausschluss eines Vitamin B_{12}-Mangels sollte daher vor Beginn der Behandlung mit Methotrexat HEXAL® ein bestehender Folsäuremangel ausgeglichen 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.

Durch Schuppenflechte bedingte Hautveränderungen können sich unter Behandlung mit Methotrexat 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
Selbst wenn Methotrexat HEXAL® in niedriger Dosierung angewendet wird, können schwere Nebenwirkungen auftreten. Um diese frühzeitig zu erkennen, ist eine regelmäßige ärztliche Überwachung in kurzen Zeitabständen notwendig.

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, Ihre Nierenfunktion und Ihre Lungenfunktion untersuchen und ggf. eine Röntgenuntersuchung des Brustkorbes durchführen. Bei einer Dosiserhöhung sind eventuell häufigere Untersuchungen erforderlich.

Bei Einnnahme von Methotrexat 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 handelt.

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

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 (Gichtmittel), Salicylate, Sulfonamide, Tetrazykline und Tranquilizer. Diese Arzneimittel steigern die biologische Verfügbarkeit von Methotrexat und können dessen Toxizität erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

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

Penicilline und Sulfonamide können die Ausscheidung von Methotrexat über die Nieren im Einzelfall verringern, so dass sowohl nach hoch dosierter als auch nach niedrig dosierter Methotrexat-Gabe erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger Schädigung der Blutzellen und des Magen-Darm-Traktes (hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität) auftreten können.

Bei einer Vorbehandlung mit Arzneimitteln, die mögliche Nebenwirkungen auf 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.

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

Methotrexat führt zu erhöhten Konzentrationen von Mercaptopurinen (schwefelhaltige Zellgifte) im Plasma, wahrscheinlich durch Hemmung des Abbaus von Mercaptopurin. Die Kombination von beiden kann deshalb eine Dosisanpassung erfordern.

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).

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

Die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenhemmern (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) kann zu einer Verzögerung oder Hemmung der Ausscheidung von Methotrexat über die Nieren und damit zu einer indirekten Dosiserhöhung führen. Einem Fallbericht zufolge kam es nach Verabreichung von Pantoprazol zur Hemmung der Nierenausscheidung eines bestimmten Abbauprodukts (Metaboliten) von Methotrexat (7-Hydroxy-Methotrexat) sowie zu Muskelschmerzen und Schüttelfrost.

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

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

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

Während einer Therapie mit Methotrexat sollen keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden.

Zusätzliche Wechselwirkungen für die Anwendung in der Tumortherapie
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 nicht-renale Elimination von Methotrexat durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs erhöhen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Methotrexat ist eine besondere Überwachung des Patienten erforderlich. Bei Patienten, die nach Methotrexat-Infusionen über 24 Stunden nachfolgend Bluttransfusionen erhielten, wurde eine verstärkte Toxizität aufgrund verlängert anhaltender hoher Serumkonzentrationen von Methotrexat beobachtet.

Eine Verminderung des Phenytoin-Plasmaspiegels wurde bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) während einer Induktionstherapie beobachtet, die neben Prednison, Vincristin und 6-Mercaptopurin auch Methotrexat in hoher Dosierung mit Calciumfolinat-Rescue beinhaltete.

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

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

Bei Strahlentherapie während der Anwendung von Methotrexat kann das Risiko für das Auftreten einer Weichteil- oder Knochennekrose (Absterben von Weichteil- oder Knochengewebe) erhöht sein.

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

Zusätzliche Wechselwirkungen für die Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie
Bei gleichzeitiger Gabe von Methotrexat 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 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.

Übermäßiger Genuss Koffein- oder Theophyllin-haltiger Getränke (Kaffee, Koffein-haltige Kaltgetränke, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie vermieden werden, da es über eine mögliche Interaktion zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an Adenosin-Rezeptoren zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Methotrexat kommen kann.

Bei Einnahme von Methotrexat HEXAL® zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Einnahme von Methotrexat HEXAL® sollten Sie möglichst keinen Alkohol trinken. Vermeiden Sie übermäßigen Konsum von Kaffee, Koffein-haltigen Kaltgetränken oder schwarzem Tee.

Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
Teilen Sie bitte Ihrem behandelnden Arzt unverzüglich mit, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind.

Wenn Sie schwanger sind, darf bei Ihnen Methotrexat zur Behandlung Ihrer rheumatischen oder dermatologischen Erkrankung nicht angewendet werden, da Hinweise auf ein teratogenes (zu Fehlbildungen des ungeborenen Kindes führendes) Risiko beim Menschen vorliegen. Aus diesem Grund sollte Methotrexat auch in der Tumortherapie während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, muss deshalb vor Behandlungsbeginn bei Ihnen mit geeigneten Maßnahmen z. B. Schwangerschaftstests eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden. Da Sie während und mindestens 6 Monate nach einer Behandlung mit Methotrexat nicht schwanger werden dürfen, müssen 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 Fötus aufwiegt.

Da Methotrexat erbgutschädigend wirken kann, sollten Sie, wenn Sie einen Kinderwunsch haben, möglichst schon vor dem geplanten Behandlungsbeginn eine genetische Beratungsstelle aufsuchen.

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.

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

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Methotrexat HEXAL® hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Methotrexat HEXAL®
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Methotrexat HEXAL® daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Diabetikerhinweis: Eine Tablette enthält < 0,01 Broteinheiten (BE).

3 Wie ist Methotrexat HEXAL® einzunehmen?

Nehmen Sie Methotrexat 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.

Falls nicht anders vom Arzt verordnet, ist die übliche Dosis in der Tumortherapie
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. Methotrexat soll nur von Ärzten mit ausreichender Erfahrung in der chemotherapeutischen Tumorbehandlung angewendet werden.

Maligne Trophoblasttumoren
15 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Tag 1 - 5, Wiederholung nach 3 Wochen.

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").

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

***Patienten mit eingesch

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 Folatreserven reduziert sein können, sollten hier relativ niedrige Dosierungen von Methotrexat angewandt werden. Für Patienten höheren Alters (ab 55 Jahren) werden teilweise modifizierte Therapieprotokolle z. B. zur Behandlung der ALL angewendet.

Kinder
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 „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Methotrexat HEXAL® ist erforderlich" zu beachten.

Während einer Methotrexatbehandlung müssen Patienten engmaschig beobachtet werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können. Die Behandlung mit Methotrexat hat zur Voraussetzung, dass der Methotrexat-Serumspiegel bestimmt werden kann.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis in der Rheumatologie und Dermatologie
Bei Rheumatoider Arthritis
Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat **einmal wöchentlich**. Die orale Dosis kann auch auf drei Einzelgaben verteilt werden, die einmal wöchentlich jeweils im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden.

Bei noch unzureichender Wirkung kann die Dosis von Methotrexat HEXAL® 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.

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

Bei schwersten Formen der Psoriasis
Empfohlene Anfangsdosis (bezogen auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht): es wird eine einmalige Testdosis von 2,5 - 5 mg zur Abschätzung der möglichen schädigenden Wirkungen empfohlen.

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.

Art der Anwendung
In der Tumortherapie
Methotrexat HEXAL® Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (Wasser, keine Milchprodukte) möglichst nicht zu den Mahlzeiten eingenommen.

Die Art der Anwendung, die zwischen den einzelnen Behandlungszyklen einzuhaltenden Intervalle sowie weitere Einzelheiten sind den jeweiligen Therapieprotokollen zu entnehmen.

In der Rheumatologie und Dermatologie
Die Einnahme von Methotrexat HEXAL® erfolgt **einmal wöchentlich**. Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Einnahme ausdrücklich festzulegen.

Methotrexat HEXAL® Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (Wasser, keine Milchprodukte) vorzugsweise am Abend und möglichst nicht zu den Mahlzeiten eingenommen.

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

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

In der Rheumatologie und Dermatologie
Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Die Behandlung mit Methotrexat HEXAL® 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 Methotrexat HEXAL® kann es zu einem Wiederauftreten der Beschwerden kommen.

Schwerste Formen der Psoriasis
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.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Methotrexat HEXAL® zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge Methotrexat HEXAL® eingenommen haben, als Sie sollten
Ändern Sie nicht selbstständig die Dosierung! Nehmen Sie Methotrexat HEXAL® immer genau nach Anweisung des Arztes oder nach den Dosierungsanweisungen in dieser Packungsbeilage ein.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Methotrexat HEXAL® benachrichtigen Sie bitte umgehend Ihren Arzt. Dieser kann entsprechend der Schwere der Erkrankung über die erforderlichen Maßnahmen entscheiden. Die schädlichen Wirkungen im Fall einer Überdosierung betreffen vor allem das blutbildende System. Das Gegenmittel (Antidot) im Fall einer Überdosierung ist Calciumfolinat.

Wenn Sie die Anwendung von Methotrexat HEXAL® vergessen haben
Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie die Anwendung von Methotrexat HEXAL® abbrechen
Brechen Sie die Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Bei Abbruch der Behandlung mit Methotrexat HEXAL® kann die Wirksamkeit gegen Ihre Erkrankung enden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Methotrexat HEXAL® Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:
Sehr häufig: mehr als 1 Behandelter von 10
Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten: weniger als 1 Behandelter von 10.000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nebenwirkungen
Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von Dosierung, Anwendungsart und Dauer der Methotrexat-Behandlung. Da es jedoch auch unter niedriger Dosierung und jederzeit während der Therapie zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Einige der u. g. schwerwiegenden Nebenwirkungen können jedoch in sehr seltenen Fällen einen plötzlichen Tod zur Folge haben.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen sollten je nach deren Schweregrad und Intensität ggf. die Dosierung reduziert oder die Therapie unterbrochen und geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe unter "Wenn Sie eine größere Menge Methotrexat HEXAL® eingenommen haben, als Sie sollten"). 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.

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumor-Therapie
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 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.

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

Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie
Nebenwirkungen können während der gesamten Behandlungsdauer auftreten, sind aber in den ersten 6 Monaten der Therapie am häufigsten.

Herzerkrankungen
Selten: erniedrigter Blutdruck (Hypotonie)

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Sehr selten: Flüssigkeitsansammlung zwischen den Herzbeutelblättern (Perikarderguss), Behinderung der Herzfüllung durch Erguss im Herzbeutel (Perikardtamponade), Herzbeutelentzündung (Perikarditis)

Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie
Nicht bekannt: Flüssigkeitsansammlung zwischen den Herzbeutelblättern (Perikarderguss), evtl. mit Behinderung der Füllung der Herzkammern (Perikardtamponade)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: Blutarmut mit Vergrößerung der roten Blutkörperchen (megaloblastäre Anämie)
Sehr selten: Blutarmut aufgrund einer gestörten Blutbildung (aplastische Anämie)

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Sehr häufig: krankhafte Verminderung der weißen Blutkörperchen und/oder der Blutplättchen (Leukopenie, Thrombopenie)
Häufig: Hemmung der Neubildung von Knochenmarkzellen (Myelosuppression) bis hin zu einem starken Abfall der Zahl der weißen Blutkörperchen (Agranulozytose), Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie) bis hin zu einem Abfall der Zahl aller Blutzellen (Panzytopenie)
Sehr selten: Vermehrung der eosinophilen Granulozyten (Eosinophilie), Verminderung der sog. neutrophilen Granulozyten im Blut (Neutropenie), Erkrankungen der Lymphknoten (Lymphadenopathie), unkontrollierte Vermehrung von Lymphzellen (lymphoproliferative Erkrankungen)

Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie
Häufig: Methotrexat kann Störungen der Blutzellbildung mit einer krankhaften Verminderung der weißen und/oder roten Blutkörperchen und/oder der Blutplättchen (Leukopenie, Anämie, Thrombopenie) verursachen
Gelegentlich: Schädigungen des Knochenmarks, die zu einem starken Abfall der weißen Blutkörperchen (Agranulozytose) oder aller Blutzellen (Panzytopenie) führen
Sehr selten: schwere Verläufe von Knochenmarkdepression

Erste Anzeichen für diese lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesen Fällen soll Methotrexat HEXAL® nicht mehr eingenommen und umgehend der Arzt aufgesucht werden.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit (treten vor allem am Tag nach der Anwendung auf)
Gelegentlich: Schwindel, Verwirrtheit, Krampfanfälle
Sehr selten: Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack im Mund), Schmerzen und Parästhesien (Missempfindungen/Kribbeln) in Armen und Beinen, Muskelschwäche, akute aseptische Meningitis (Hirnhautentzündung) mit Meningismus [Zeichen einer Hirnhautentzündung (wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit und Bewusstseinstrübung)]

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Gelegentlich: Hemiparese (halbseitige Lähmung)
Selten: Lähmung (Parese), Sprachstörungen, einschließlich Dysarthrie und Aphasie
Sehr selten: ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen

Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie
Sehr selten: Lähmungen

Augenerkrankungen
Selten: Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Schleiersehen), schwerwiegende Sehstörungen von unbekannter Ursache
Sehr selten: Augenbindehautentzündung (Konjunktivitis)

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Sehr selten: vorübergehende Erblindung, Sehverlust, Schwellung um die Augenhöhle (periorbitale Ödeme), Lidrandentzündung (Blepharitis), tränende Augen (Epiphora) und erhöhte Lichtempfindlichkeit (Photophobie)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mittelfalls
Häufig: unabhängig von Dosis und Dauer der Behandlung mit Methotrexat kann sich eine allergisch bedingte Entzündung des Lungengerüstes (interstitielle Pneumonitis) und der Lungenbläschen (Alveolitis) entwickeln, die zum Tod führen können (siehe „Was müssen Sie vor der Einnahme von Methotrexat HEXAL® beachten?").

Erste Anzeichen, denen Veränderungen im Röntgenbild vorausgehen können, sind allgemeines Krankheitsgefühl, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit bis hin zur Luftnot, Brustschmerzen und evtl. erhöhte Körpertemperaturen. Bereits beim Verdacht auf eine durch Methotrexat bedingte Entzündung der Lunge muss die Behandlung mit Methotrexat HEXAL® abgebrochen und umgehend der Arzt aufgesucht werden. Eine Abgrenzung gegenüber Infektionen (einschließlich Lungenentzündung) ist erforderlich.
Gelegentlich: bindegewebige Umwandlungen der Lunge (Lungenfibrose)
Selten: Entzündungen im Rachenbereich (Pharyngitis)
Sehr selten: chronische interstitielle obstruktive Lungenerkrankungen, Asthma bronchiale-ähnliche Reaktionen (erschwerte Ausatmung) mit Husten, Luftnot (Dyspnoe) und krankhaftem Befund im Lungenfunktionstest, Lungenentzündung, die durch den Erreger Pneumocystis-carinii verursacht wird

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Gelegentlich: Flüssigkeitsansammlungen zwischen den Lungenblättern (Pleuraerguss)

Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie
Selten: Atemstillstand
Sehr selten: Infektionen einschließlich Lungenentzündung
Nicht bekannt: Flüssigkeitsansammlungen zwischen den Lungenblättern (Pleuraerguss)

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes
Sehr häufig: Entzündungen und Geschwüre im Mund- und Rachenraum (Stomatitis), Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit (vor allem innerhalb der ersten 24 - 48 Stunden nach Gabe von Methotrexat)
Häufig: Durchfall (Diarrhö)
Gelegentlich: Geschwüre des Magen-Darm-Traktes (gastrointestinale Ulzerationen) und Blutungen
Selten: Darmentzündung (Enteritis), blutiger Stuhl (Melaena), Zahnfleischentzündung (Gingivitis)
Sehr selten: Bluterbrechen (Hämatemesis)

Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, Bluterbrechen, Blut im Stuhl und/oder eine Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, müssen Sie Methotrexat HEXAL® absetzen und sofort den Arzt informieren.

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Gelegentlich: Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
Nicht bekannt: bei der akuten lymphatischen Leukämie kann Methotrexat einen Schmerz im linken Oberbauch verursachen (Entzündung der Milzkapsel durch Zerstörung der leukämischen Zellen).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Entzündung und Geschwüre im Bereich der Harnblase (Zystitis mit Ulzerationen, zum Teil mit Blut im Urin), Blasenentleerungsstörungen
Sehr selten: vermehrte Eiweißausscheidung mit dem Urin (Proteinurie)

Da Methotrexat HEXAL® 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 zum akuten Nierenversagen. Unter einer Therapie mit Methotrexat HEXAL® kann sich eine Verschlechterung der Nierenleistung mit einem Anstieg bestimmter Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum) entwickeln.

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Sehr häufig: erniedrigte Kreatinin-Clearance
Gelegentlich: schwere Nierenschädigung (Nephropathie), Nierenversagen, verminderte Harnausscheidung (Oligurie), zu wenig Harnausscheidung (Anurie), schmerzhafte Blasenentleerung (Dysurie)
Selten: erhöhter Harnsäuregehalt des Serums (Hyperurikämie), erhöhte Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Serum
Sehr selten: Vermehrung stickstoffhaltiger Proteinstoffwechselprodukte im Blut (Azotämie), Hämaturie (Blut im Urin)

Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie
Selten: Vermehrung stickstoffhaltiger Proteinstoffwechselprodukte im Blut (Azotämie)
Sehr selten: akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Hautausschlag (Exantheme), Juckreiz (Pruritus), Hautrötung (Erytheme)
Gelegentlich: Haarausfall (Alopezie), Quaddelbildung (Urtikaria), vermehrte Lichtempfindlichkeit bei Sonneneinstrahlung (Photosensibilität), verstärkte Pigmentierung der Haut, schwere lebensbedrohliche allergische Hautreaktionen, die mit einer schweren Störung des Allgemeinbefindens und Fieber einhergehen (Stevens-Johnson-Syndrom), toxische blasige Ablösung von Oberhaut, Mund- und Nasenschleimhaut [epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)], herpesähnliche Hautausstülpungen (herpetiforme Hauteruptionen)
Selten: Akne, Erythema multiforme, kleinflächige Hautblutungen (Ekchymosen), verstärkte Pigmentierung der Nägel
Sehr selten: Auftreten von Furunkeln an verschiedenen Körperteilen (Furunkulosis), Erweiterung der kleinen oberflächlichen Hautgefäße (Teleangiektasie), akute Nagelfalzentzündung (Paronychie)

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

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Gelegentlich: Wundheilungsstörungen
Selten: Hautgeschwüre (Hautulzerationen), Knötchen (Nodulosis), schmerzhafte Abschürfung von psoriatischer Plaque, Nagelablösung (Onycholyse), Zunahme von Rheumaknoten

Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie
Gelegentlich: schmerzhafte Abschürfung von psoriatischer Plaque, Zunahme von Rheumaknoten
Selten: punktförmige Hautblutungen (Petechien)
Nicht bekannt: Wundheilungsstörungen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Gelenkschmerzen (Arthralgie), Muskelschmerzen (Myalgie), Verminderung der Knochenmasse (Osteoporose)
Selten: Knochenbruch durch Belastung (Belastungsfraktur)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Häufig: Gürtelrose (Zoster)
Gelegentlich: opportunistische Infektionen (Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion), die tödlich verlaufen können, einschließlich Lungenentzündungen
Selten: Blutvergiftung (Sepsis)
Sehr selten: Infektionen hervorgerufen durch Pilze (Histoplasma-Mykosen, Cryptococcus-Mykosen), durch Bakterien (Nokardiosen), durch Viren (Cytomegalievirus, einschließlich Cytomegalievirus-Lungenentzündungen, Herpes simplex-Hepatitis und verbreiteter Herpes simplex), tödlich verlaufende Sepsis (Blutvergiftung)

Bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie
Gelegentlich: Gürtelrose (Zoster)
Sehr selten: Herpes simplex-Hepatitis, Infektionen einschließlich Lungenentzündung, Pilzinfektionen (Nokardiose, Histoplasma- und Cryptococcus-Mykose) und disseminierter Herpes simplex
Nicht bekannt: opportunistische Infektionen, die teilweise tödlich verlaufen, Blutvergiftung (Sepsis) wurden beobachtet

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen
Bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Gelegentlich: maligne Lymphome (siehe „Was müssen Sie vor der Einnahme von Methotrexat HEXAL® beachten?")
Sehr selten: Tumorlysesyndrom (durch Tumorzerfall auftretende Stoffwechselveränderungen)

Bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie
Gelegentlich: Auftreten von Lymphknotenvergrößerungen (Lymphomen), 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.

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Blutgefäßentzündung (Vaskulitis) als schwere toxische Erscheinung
Selten: thromboembolische Ereignisse (Verschluss von Gefäßen durch Blutgerinnsel, einschließlich arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose, Retina-Venenthrombose und Lungenembolie)

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen
Bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Gelegentlich: Missbildungen des Fötus
Selten: Abort (Fehlgeburt)
Sehr selten: Tod des Fötus

Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock (schwere allergische Reaktionen mit Haut- und Schleimhautschwellung, Luftnot, Herzjagen und Blutdruckabfall bis hin zum Kreislaufversagen/allergischem Schock)

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Gelegentlich: allergische Entzündung der Blutgefäße (allergische Vaskulitis), Fieber, Immunsuppression (Begünstigung von Entzündungen durch Unterdrückung der körpereigenen Abwehr)
Sehr selten: Verminderung der Antikörper im Blut (Hypogammaglobulinämie)

Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie
Nicht bekannt: allergische Vaskulitis, Begünstigung von Infektionen (Immunsuppression), Fieber, Verminderung der Antikörper im Blut (Hypogammaglobulinämie)

Leber- und Gallenerkrankungen
Sehr häufig: Anstieg der Leberwerte [ALAT (GPT), ASAT (GOT), der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins]
Gelegentlich: Leberverfettung, chronische Leberfibrose (Vermehrung des Bindegewebes) und -zirrhose (bindegewebige bzw. narbig-bindegewebige Umwandlung von Lebergewebe), Abfall des Serumalbumins (Serumeiweiß)
Selten: Leberschädigung (Lebertoxizität), akute Leberentzündung (Hepatitis)
Sehr selten: akuter Leberzerfall, Leberversagen, Reaktivierung einer chronischen Leberentzündung

Das Risiko für das Auftreten von Leberschäden ist vor allem bei einer Langzeitanwendung (über 2 Jahre) mit einer Gesamtdosis über 1,5 g Methotrexat erhöht (besonders gefährdet sind Patienten mit vorgeschädigter Leber, Diabetes mellitus, massivem Übergewicht, erhöhtem Alkoholkonsum und bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die ebenfalls leberschädigend wirken können).

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Sehr selten: akute Lebernekrose

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Entzündungen und Geschwüre im Bereich der Scheide
Selten: Störungen der Monatsblutung (Menstruationsstörungen)
Sehr selten: gestörte Bildung von Ei- und Samenzellen (Oogenese/Spermatogenese), Impotenz, Verlust des sexuellen Interesses (Libidoverlust)

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Sehr selten: vorübergehende Verminderung der Spermienzahl (Oligospermie), Unfruchtbarkeit, Störungen des weiblichen Zyklus, Scheidenausfluss, Vergrößerung der männlichen Brustdrüse (Gynäkomastie)

Zusätzlich bei Anwendung in der Rheumatologie und Dermatologie
Selten: Störungen des weiblichen Zyklus, Störungen der Entwicklung der Spermien (männliche Samenzellen) mit Verminderung der Spermienzahl (Oligospermie)

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Depressionen
Selten: Stimmungsschwankungen

Zusätzlich bei Anwendung in der Tumor-Therapie
Selten: vorübergehende Wahrnehmungsstörungen

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5 Wie ist Methotrexat HEXAL® aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach "verwendbar bis" angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Hinweis zur Entsorgung der Zytostatika
Entsorgungsvorschriften für Zytostatika beachten!

6 Weitere Informationen

Was Methotrexat HEXAL® enthält
Der Wirkstoff ist: Methotrexat
1 Tablette enthält 16,44 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 15 mg Methotrexat.

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

Wie Methotrexat HEXAL® aussieht und Inhalt der Packung
Methotrexat HEXAL® 15 mg Tabletten sind gelbe, runde Tabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite.

Methotrexat HEXAL® 15 mg Tabletten sind in Originalpackungen mit 10 und 30 Tabletten erhältlich.

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
Ein Unternehmen der HEXAL AG
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im September 2009.

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

688623