

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat:

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

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

Methotrexamed® 25 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Methotrexat

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Methotrexamed und wofür wird es angewendet?

Methotrexamed ist ein Folsäureanalogon mit folgenden Eigenschaften:

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

Methotrexamed wird 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, ohne erkennbare Ursache entstandene aktive Entzündung mehrerer Gelenke ≥ 5), die erstmalig im Kindes- oder 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 Anwendung von Methotrexamed beachten?

Methotrexamed darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Methotrexat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie Nierenfunktionsstörungen (Ausscheidung von Kreatinin über die Nieren < 60 ml/min) haben
- wenn Sie Leberschäden, eine alkoholbedingte Lebererkrankung oder andere chronische Lebererkrankungen haben
- wenn Sie derzeit an Erkrankungen des blutbildenden Systems leiden (Sie müssen dies mit Ihrem Arzt besprechen)
- wenn Sie einen erhöhten Alkoholkonsum haben
- wenn Sie eine eingeschränkte Funktion des körpereigenen Abwehrsystems (z. B. AIDS) haben
- wenn Sie an schweren oder bestehenden Infektionen leiden
- wenn Sie Geschwüre im Magen-Darm-Bereich haben
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe unter „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“)
- wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen (siehe unter „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Methotrexamed 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 hoch dosierter Vitamin-A-Therapie bei Schuppenflechte
- Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60 bis 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 Anwendung von Methotrexat besonders vorsichtig und sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie

- eine schwere Infektion oder Hautreaktionen haben

- Husten oder Atemnot entwickeln
- Windpocken oder Gürtelrose ausgesetzt sind und diese Krankheiten nicht schon hatten
- ungewöhnliche Blutungen oder Quetschungen, Blut in Urin oder Stuhl oder rote Flecken auf Ihrer Haut bemerken
- Impfungen erhalten. Einige Impfstoffe können nicht richtig wirken, wenn Sie Methotrexat anwenden und „Lebendvirus-Impfstoffe“ sollten vermieden werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Impfungen gegen 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 Immunreaktivität) 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 der Leber- und Nierenfunktion sowie geringe körpereigene Reserven des Vitamins Folsäure im Alter erfordern eine relativ niedrige Dosierung von Methotrexat. Besonders bei älteren Patienten wurden nach der versehentlich täglichen Anwendung der Wochendosis Todesfälle gemeldet.

Anwendung bei Frauen und Männern

Methotrexat kann vorübergehend die Sperma- und Eiproduktion beeinträchtigen. Sie und Ihr Partner müssen eine Empfängnis (schwanger werden oder Kinder zeugen) vermeiden, wenn Ihnen gerade Methotrexat verabreicht wird sowie 6 Monate nach Beendigung Ihrer Behandlung mit Methotrexat (siehe unter „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).

Anwendung von Methotrexamed 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, 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 Niere) 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 gleichzeitige Gabe von **Protonenpumpenhemmern** (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) kann zu einer Verzögerung oder Hemmung der renalen Elimination von Methotrexat führen und dadurch

erhöhte Methotrexat-Plasmaspiegel mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer Methotrexat-Toxizität verursachen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten.

Die Wahrscheinlichkeit einer Leberschädigung durch Methotrexat wird durch **Alkoholkonsum oder 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 p-Aminobenzoesäure verdrängen Methotrexat aus der Serumalbuminbindung (Serumeiweiß) 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.

Penicilline und Sulfonamide können die Ausscheidung von Methotrexat über die Niere im Einzelfall reduzieren, sodass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger Toxizität für Blutbild und Magen-Darm-Trakt auftreten können.

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

Antibiotika zum Einnehmen wie Tetrazykline, Chloramphenicol und nicht über den Darm aufnehmbare Breitbandantibiotika können die Aufnahme von Methotrexat 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 **Folinsäure-haltigen Arzneimitteln sowie Vitaminzubereitungen, die Folsäure oder ihre Abkömmlinge enthalten**, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Methotrexat 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 Folsäuresynthese 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 sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat die Theophyllin-Konzentration im Blut bestimmt werden.

Die kombinierte Anwendung von Methotrexat mit **Leflunomid (Basistherapeutikum)** kann das Risiko für 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 Methotrexamed sollen keine **Impfungen mit Lebendimpfstoffen** durchgeführt werden.

Methotrexat verursachte die **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. Deshalb ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt erforderlich.

Weiterer Hinweis:

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

Anwendung von Methotrexamed zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Während der Behandlung mit Methotrexamed sollten Sie 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, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

Wenden Sie Methotrexamed während der Schwangerschaft oder wenn Sie versuchen, schwanger zu werden, nicht an. Methotrexat kann zu Geburtsfehlern führen, ungeborene Kinder schädigen oder Fehlgeburten auslösen. Daher ist es sehr wichtig, dass Methotrexat nicht an schwangere Patientinnen oder an Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, gegeben wird. Deshalb muss bei Frauen im gebärfähigen Alter jede Möglichkeit einer Schwangerschaft mit angemessenen Maßnahmen, z. B. einem Schwangerschaftstest, ausgeschlossen werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird. Während der Behandlung mit Methotrexat und 6 Monate nach dem Ende der Behandlung müssen Sie eine Schwangerschaft vermeiden. Deshalb müssen Sie während dieses gesamten Zeitabschnittes eine zuverlässige Verhütung sicherstellen (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Es ist zu berücksichtigen, dass die optimale Zeitspanne zwischen Beendigung der Methotrexat-Behandlung eines Partners und einer Schwangerschaft nicht genau bekannt ist. Veröffentlichte Literaturempfehlungen zu den Zeitabständen variieren zwischen 3 Monaten und 1 Jahr. Teilen Sie bitte Ihrem behandelnden Arzt unverzüglich mit, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind.

Falls Sie während der Behandlung schwanger werden, sollte Ihnen eine Beratung über das Risiko schädigender Wirkungen der Behandlung auf das Kind angeboten werden.

Wenn Sie schwanger werden möchten, sollten Sie vor dem geplanten Behandlungsbeginn Ihren Arzt aufsuchen, der Sie zur Beratung eventuell an einen Spezialisten überweisen wird, da Methotrexat genotoxisch wirken kann, was bedeutet, dass das Arzneimittel erbgutschädigend sein kann.

Stillzeit

Stillen Sie nicht während der Behandlung, da Methotrexat in die Muttermilch übertritt. Sollte Ihr behandelnder Arzt die Behandlung mit Methotrexat während der Stillzeit für unabdingbar halten, müssen Sie mit dem Stillen aufhören.

Fortpflanzungsfähigkeit

Methotrexat kann genotoxisch wirken. Dies bedeutet, dass das Arzneimittel erbgutschädigend sein kann. Methotrexat kann die Sperma- und Eiproduktion beeinträchtigen, verbunden mit der Möglichkeit von Geburtsschäden. Während der Behandlung mit Methotrexat und 6 Monate nach dem Ende der Behandlung müssen Sie 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 (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da bei der Anwendung von Methotrexamed 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. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). 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.

Weitere besondere Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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, Pleuraerguss, Alveolitis oder Pneumonitis (besondere Formen einer Lungenentzündung) mit Symptomen, die 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 Methotrexamed 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 Ablösungen von Oberhaut, Mund- und Nasenschleimhaut (epidermale Nekolyse [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 Methotrexamed ein bestehender Folsäuremangel ausgeglichen werden.

Durch Flüssigkeitsmangel können die Nebenwirkungen von Methotrexat verstärkt werden. Unter Behandlung mit Methotrexamed 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 zum akuten Nierenversagen. Im Zusammenhang mit der Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ist über schwere Nebenwirkungen einschließlich Todesfälle berichtet worden.

Unter einer Therapie mit Methotrexat kann sich gelegentlich eine Verschlechterung der Nierenleistung mit einem Anstieg bestimmter Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure im Serum) entwickeln. Ein akutes Nierenversagen ist in Einzelfällen möglich.

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

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

Empfohlene Kontrolluntersuchungen:

Auch wenn Methotrexat in niedriger Dosierung verabreicht wird, können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Um diese rechtzeitig zu erkennen, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich.

Vor Beginn der Behandlung:

- Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Anzahl der Blutplättchen
- Leberwerte (ALT, AST, AP, Bilirubin)
- Bluteiweiß
- Nierenwerte (Kreatinin und Harnstoff, evtl. sog. Kreatinin-Clearance)
- Hepatitis-A-, -B-, -C-Serologie
- ggf. Tuberkulose-Ausschluss
- ggf. Röntgenaufnahme des Brustkorbs

Während der Therapie:

1. Ärztliche Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen
2. Komplettes Blutbild und Differenzialblutbild sowie Blutplättchenzahl wöchentlich in den ersten beiden Wochen, dann 2-wöchentlich für den nächsten Monat und weiterhin, abhängig von der Leukozytenzahl (Anzahl der weißen Blutkörperchen) und der Stabilität des Patienten, ca. monatlich
3. Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum:
Vorübergehender Anstieg der Transaminasen-Werte (ALT, AST) auf das 2- bis 3-Fache der Norm wird mit einer Häufigkeit von 13 bis 20 % der Patienten angegeben. Die Enzyme haben im Allgemeinen 4 bis 5 Tage nach Methotrexat-Gabe ihren Höchstwert erreicht und sind nach 1 bis 2 Wochen wieder normalisiert. Anhaltende Abweichungen der leberbezogenen Enzyme von den Normwerten und/oder ein Abfall des Serumalbumins (Serumeiweiß) können Anzeichen für eine schwere Leberschädigung (Lebertoxizität) sein. Die Blutuntersuchung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer sichtbaren Leberschädigung, d. h. auch bei normalen Transaminasen-Werten kann eine nur feingeweblich nachweisbare Leberfibrose, seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden (siehe auch Punkt 6 „Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe (Leberbiopsie)“).
4. Kontrolle der Nierenfunktion/ Kreatinin-Werte im Serum:
Bei Erhöhung des Serum-Kreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen.
Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. im höheren Alter) sollte die Überwachung engmaschig erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z. B. nicht-steroidale Antiphlogistika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.

5. Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung
6. Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe (Leberbiopsie):
Bei der längerfristigen Behandlung schwerer Formen der **Psoriasis** mit Methotrexat sollten aufgrund der möglichen leberschädigenden Wirkung feingewebliche Untersuchungen entnommenen Lebergewebes (Leberbiopsien) durchgeführt werden.
Es hat sich als sinnvoll erwiesen, zwischen Patienten mit normalem und erhöhtem Risiko für Leberschäden zu unterscheiden.
 - a) Patienten ohne Risikofaktoren:
Eine Leberbiopsie vor dem Erreichen einer Gesamtdosis von 1,0 bis 1,5 g ist nach gegenwärtigem medizinischen Wissensstand nicht erforderlich.
 - b) Patienten mit Risikofaktoren:
Dazu gehören in erster Linie:
 - Alkoholkrankheit, auch in der Vorgeschichte
 - andauernde Erhöhung bestimmter Leberenzyme im Blut
 - Lebererkrankung in der Vorgeschichte, einschließlich chronischer 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 bis 4 Monaten abbricht, kann die erste Probenentnahme von Lebergewebe (Biopsie) bis zu einem Zeitpunkt nach dieser Anfangsphase aufgeschoben werden. Sie sollte dann erfolgen, wenn eine längerfristige Therapie angenommen werden kann.

Wiederholte Leberbiopsien nach Erreichen einer Gesamtdosis von jeweils weiteren 1,0 bis 1,5 g werden empfohlen.

In den folgenden Fällen kann von einer Leberbiopsie abgesehen werden:

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

Bei schweren Formen der **rheumatoiden Arthritis und Psoriasis arthropathica** stellen das Patientenalter bei Erstanwendung und die Therapiedauer Risikofaktoren für eine Leberschädigung dar. Nur bei Patienten mit vermuteter vorbestehender Lebererkrankung sollte vor Therapiebeginn eine Leberbiopsie durchgeführt werden.

Die Durchführung einer Leberbiopsie während der Therapie wird empfohlen, wenn die Leberwerte während der Behandlung mit Methotrexat oder nach dessen Absetzen langfristig verändert sind.

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich werden

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

Methotrexamed enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Methotrexamed anzuwenden?

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

Dosierung bei rheumatoider Arthritis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich. Methotrexamed wird als Injektion (Spritze unter die Haut, in einen Muskel oder in eine Vene) als Einmalgabe verabreicht (siehe Abschnitt „Art der Anwendung“).

Bei noch unzureichender Wirkung kann die Dosis von Methotrexamed 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 bis 20 mg. Jedoch sollte eine Wochendosis von 20 mg Methotrexamed im Allgemeinen nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Behandlungserfolgs 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 Dosis beträgt 10 bis 15 mg/m² Körperoberfläche/Woche. Eine höhere Dosis von 20 bis 30 mg/m² Körperoberfläche/Woche ist in Ausnahmefällen bei unzureichender Wirkung möglich, wobei eine höhere Frequenz von Kontrolluntersuchungen angezeigt ist.

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

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 Testdosis von 2,5 bis 5 mg zur Abschätzung der möglichen schädigenden Wirkungen empfohlen.

Die Anwendung kann als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Applikation erfolgen (siehe Abschnitt „Art der Anwendung“).

Bei unverändertem Blutbild eine Woche später Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosis kann unter Überwachung des Blutbildes schrittweise (in Schritten von 5 bis 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

Die Injektion von Methotrexamed erfolgt **einmal wöchentlich, es darf nicht täglich angewendet werden**. Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Injektion ausdrücklich festzulegen.

Methotrexamed wird als Spritze unter die Haut, in einen Muskel oder in eine Vene verabreicht; bei Kindern (ab dem 3. Lebensjahr) und Jugendlichen nur unter die Haut oder in einen Muskel.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die Behandlung mit Methotrexamed 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 bis 8 Wochen ab Behandlungsbeginn zu rechnen.

Nach Absetzen von Methotrexamed kann es zu einem Wiederauftreten der Beschwerden kommen.

Schwere Formen der Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica

Bei der Psoriasis tritt im Allgemeinen ein Ansprechen auf die Therapie nach 2 bis 6 Wochen ein.

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

Wenn Sie eine größere Menge von Methotrexamed angewendet haben als Sie sollten

Die schädlichen Wirkungen bei einer Überdosierung betreffen hauptsächlich das blutbildende System. Spezifisches Gegenmittel bei Überdosierung ist Calciumfolinat.

Bei einem starken Abfall der weißen Blutkörperchen oder anderen Anzeichen für eine Überdosierung sollten umgehend 6 bis 12 mg Calciumfolinat in eine Vene oder in einen Muskel injiziert werden. Die gleiche Dosis ist anschließend mehrfach (mindestens viermal) in 3- bis 6-stündigen Abständen zu verabreichen.

Bei einer massiven Überdosierung kann eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr (Hydratation) und Alkalisierung des Urins notwendig sein. Eine wirksame Ausscheidung von Methotrexat über die Nieren wurde durch eine akute, mit Pausen durchgeführte Blutwäsche mit einem Highflux-Dialysator erreicht.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis vulgaris kann die Gabe von Fol- oder Folsäure die Toxizität von Methotrexat (Magen-Darm-Symptome, Entzündung der Mundschleimhaut, Haarausfall und Anstieg der Leberenzyme) verringern (siehe Abschnitt 2. unter „Anwendung von Methotrexamed zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Vor der Einnahme von Folsäurepräparaten empfiehlt sich eine Kontrolle der Vitamin-B₁₂-Spiegel, da durch die Folatgabe insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahre ein Vitamin-B₁₂-Mangelzustand maskiert werden kann.

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

Wenn Sie die Anwendung von Methotrexamed vergessen haben

Haben Sie eine Dosis vergessen, so holen Sie sie innerhalb von 24 Stunden nach dem festgelegten Tag nach. Sollte eine längere Verzögerung auftreten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, um eine einzelne ausgelassene Dosis auszugleichen, sondern fahren Sie mit der angegebenen Dosierung fort. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie die Anwendung von Methotrexamed abbrechen

Sie sollten die Behandlung mit Methotrexamed nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt unterbrechen oder beenden. Wenn Sie eine schwerwiegende Nebenwirkung vermuten, sollten Sie umgehend Rücksprache mit Ihrem Arzt nehmen.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Auch bei niedriger Dosierung können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, die zur Unterbrechung bzw. Beendigung der Behandlung zwingen. Nebenwirkungen können während der gesamten Behandlungsdauer auftreten. Die meisten Nebenwirkungen sind vorübergehend, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Einige der u. g. 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 erst einige Zeit nach der Anwendung von Methotrexat auftreten. Besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

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

- Fieber, Husten oder Schwierigkeiten beim Atmen
- außergewöhnliches Schwächegefühl oder außergewöhnliche Müdigkeit
- Durchfall, Erbrechen, Schmerzen im Bauch
- (Haut-)Ausschlag
- Blutung
- heftiger Kopfschmerz
- Gelbfärbung von Augen oder Haut.

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

Nebenwirkungen sind u. a. abhängig von der Dosierung, Anwendungsart und -dauer von Methotrexamed.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Methotrexat beobachtet:

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

- Entzündungen und Geschwüre im Mund- und Rachenraum, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen (vor allem innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Gabe von Methotrexamed)
- Anstieg der Leberwerte ALAT (GPT), ASAT (GOT), der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins

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

- Störungen der Blutzellbildung mit einer krankhaften Verminderung der weißen und/oder roten Blutkörperchen und/ oder der Blutplättchen (Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie)
- Durchfall (vor allem innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Gabe von Methotrexamed)
- Unabhängig von Dosis und Dauer der Behandlung mit Methotrexat kann sich eine allergisch bedingte Entzündung des Lungengerüsts und der Lungenbläschen (interstitielle Pneumonitis/Alveolitis) entwickeln und zu Todesfällen führen.
- Hautrötung, Hautausschlag, Juckreiz
- Kopfschmerzen, Müdigkeit und Benommenheit (treten vor allem am Tag nach der Anwendung von Methotrexamed auf), Parästhesie (Missempfindungen/Kribbeln)

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

- Gürtelrose (Herpes zoster)
- maligne Lymphome, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben
- Schädigungen des Knochenmarks, die zu einem starken Abfall der weißen Blutkörperchen (Agranulozytose) oder aller Blutzellen (Panzytopenie) führen, Störungen der Blutbildung
- schwere allergische Reaktionen mit Haut- und Schleimhautschwellungen, Luftnot, Herzjagen und Blutdruckabfall bis hin zum Kreislaufversagen (anaphylaktischen Schock)
- diabetische Stoffwechsellage (Anstieg der Blutzuckerwerte)
- Geschwüre und Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Pankreatitis
- Entzündungen und Geschwüre im Bereich der Harnblase (Zystitis evtl. mit Blut im Urin), Blasenentleerungsstörungen (Dysurie)
- Leberverfettung, chronische Leberfibrose (Vermehrung des Bindegewebes), Leberzirrhose (bindegewebige bzw. narbig-bindegewebige Umwandlung von Lebergewebe), Abfall des Serumalbumins (Serumeiweiß)
- bindegewebige Umwandlung des Lungengerüsts (Lungenfibrose), Pleuraerguss
- Quaddelbildung (Urtikaria), erhöhte Empfindlichkeit der Haut bei Sonneneinstrahlung (Photosensibilität), verstärkte Pigmentierung der Haut, Haarausfall, schmerzhafte Abschürfung von psoriatischer Plaque, Rheumaknoten, als schwere toxische (giftige) Erscheinungen: herpesähnliche Hautausstülpungen, lebensbedrohliche allergische Hautreaktionen, die mit einer schweren Störung des Allgemeinbefindens und Fieber einhergehen (Stevens-Johnson-Syndrom), toxische (giftige) blasige Ablösung von Oberhaut, Mund- und Nasenschleimhaut (epidermale Nekrolyse [Lyell-Syndrom])
- Blutgefäßentzündung (Vaskulitis) (als schwere toxische Erscheinung)
- Depressionen
- halbseitige Lähmung (Hemiparese), Schwindel, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Leukenzephalopathie/Enzephalopathie
- Missbildungen des Fötus
- Entzündungen und Geschwüre im Bereich der Scheide
- Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Verminderung der Knochenmasse (Osteoporose)

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

- Blutvergiftung (Sepsis)
- Blutarmut in Verbindung mit einer Vergrößerung der roten Blutkörperchen (megaloblastäre Anämie)
- Darmentzündung, Blut im Stuhl, Zahnfleischentzündung
- Vermehrung stickstoffhaltiger Proteinstoffwechselprodukte im Blut (Azotämie)
- akute Leberentzündung (Hepatitis) und Leberschädigung (Hepatotoxizität)
- Entzündungen im Rachenbereich (Pharyngitis), Atemstillstand
- verstärkte Pigmentierung der Nägel, Akne, punktförmige Hautblutungen (Petechien), kleinflächige Hautblutungen (Ekchymosen), erythematöse Hautausschläge, Erythema multiforme (Hautrötung infolge Erweiterung und vermehrter Füllung der Blutgefäße)
- thromboembolische Ereignisse (Verschluss von Gefäßen durch Blutgerinnsel, einschließlich arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose, Retinavenenthrombose und Lungenembolie)
- Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen
- Lähmung (Parese), Sprachstörungen, einschließlich Dysarthrie und Aphasie
- Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Schleiersehen), schwerwiegende Sehstörungen unbekannter Ursache
- erniedrigter Blutdruck (Hypotonie)
- Fehlgeburt
- Verminderung der Spermienzahl (Oligospermie) sowie Störungen des weiblichen Zyklus, die sich jedoch nach Ende der Behandlung zurückbilden
- Knochenbruch durch Belastung

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

- Herpes-simplex-Hepatitis

- schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, Blutarmut infolge unzureichender Bildung roter Blutkörperchen (aplastische Anämie)
- Hypogammaglobulinämie
- Bluterbrechen
- akuter Leberzerfall
- Lungenentzündung, die durch den Erreger *Pneumocystis carinii* verursacht wird; Luftnot und erschwerte Ausatmung wie bei Asthma bronchiale; chronisch-obstruktive (verschließende) Lungenerkrankung
- Nagelumlauf (akute Paronychie), Auftreten von Furunkeln an verschiedenen Körperstellen (Furunkulose), bleibende Erweiterung kleiner oberflächlicher Hautgefäße (Teleangiectasie)
- Muskelschwäche, Schmerzen in Armen und Beinen, metallischer Geschmack im Mund, Meningismus (Zeichen einer Hirnhautentzündung mit starken Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Lähmungen, Nackensteifigkeit und Bewusstseinstörung), akute Hirnhautentzündung (aseptische Meningitis)
- Bindehautentzündung (Konjunktivitis)
- Herzbeutelentzündung (Perikarditis), Behinderung der Herzfüllung durch Erguss im Herzbeutel (Perikardtamponade), Flüssigkeitsansammlung zwischen den Herzbeutelblättern (Perikarderguss)
- Tod des Fötus
- gestörte Bildung von Ei- und Samenzellen (Ovogenese/Spermatogenese), Verlust des sexuellen Interesses (Libidoverlust), Impotenz, Unfruchtbarkeit, Scheidenausfluss

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

- Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion (opportunistische Infektionen), die teilweise tödlich verlaufen, tödlich verlaufende Sepsis (Blutvergiftung), Infektionen hervorgerufen durch Pilze (Histoplasma- und Kryptokokkus-Mykosen), durch Bakterien (Nokardiose), durch Viren (durch Zytomegalievirus hervorgerufene Infektionen, einschließlich Lungenentzündung), verbreiteter Herpes simplex, Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion und Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion
- Erkrankungen der Lymphknoten (Lymphadenopathie) und unkontrollierte Vermehrung von Lymphzellen (lymphoproliferative Erkrankungen), z. T. reversibel, Vermehrung der sog. eosinophilen Granulozyten (Eosinophilie) und Verminderung der sog. neutrophilen Granulozyten im Blut (Neutropenie)
- allergische Entzündung, Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), Fieber (bedarf Abklärung gegenüber bakterieller oder mykotischer Septikämie!), Infektionsbegünstigung (Immunsuppression)
- vermehrte Eiweißausscheidung mit dem Urin (Proteinurie)
- Lebersversagen
- Wundheilungsstörungen
- nichtinfektiöse Peritonitis (Bauchfellentzündung)

Nebenwirkungen, die bei der in der Regel höher dosierten Anwendung von Methotrexat in der Onkologie beobachtet wurden, schließen ein:

Gelegentlich: schwere Nierenschädigung (Nephropathie), Nierenversagen
 Sehr selten: ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen, vorübergehende Erblindung/Sehverlust

Erste **Anzeichen für lebensbedrohlichen Komplikationen** können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Wenden Sie Methotrexat nicht mehr an und 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.

Bei Auftreten von Durchfall oder Geschwüren im Mund- und Rachenbereich kann wegen der Gefahr von Magen-Darm-Durchbrüchen oder Magen-Darm-Entzündungen mit Blutverlusten eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden.

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

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, Psoriasis vulgaris und bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die ebenfalls leberschädigend wirken können) (siehe Abschnitt 2 unter „Empfohlene Kontrolluntersuchungen“, Punkt 6: „Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe [Leberbiopsie]“).

Bei **Anwendung im Muskel** kann es gelegentlich zu Nebenwirkungen an der Injektionsstelle (brennendes Gefühl) oder Gewebeschäden (sterile Abszessbildung, Untergang von Fettgewebe) kommen.

Die **Verabreichung unter die Haut** ist lokal gut verträglich. Es wurden bisher nur mild ausgeprägte lokale Hautreaktionen beobachtet, deren Anzahl im Verlauf der Behandlung abnahm.

Meldung von Nebenwirkungen

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

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.

5. Wie ist Methotrexamed aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Handhaben Sie Methotrexamed nicht, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden wollen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Fertigspritze, dem Spritzenblistert und dem Umkarton nach „verw. bis:" bzw. „verwendbar bis:" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Fertigspritzen eingeblistert im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25°C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Sie dürfen Methotrexamed nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung nicht klar oder frei von Schwebeteilchen ist, oder wenn das Behältnis beschädigt ist.

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Methotrexamed darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Das Arzneimittel muss sofort nach dem Öffnen angewendet werden.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

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 Methotrexamed enthält

- Der Wirkstoff ist: Methotrexat.
1 ml Injektionslösung enthält 25 mg Methotrexat.

Eine Fertigspritze mit 0,3 ml enthält 7,5 mg Methotrexat.
Eine Fertigspritze mit 0,4 ml enthält 10 mg Methotrexat.
Eine Fertigspritze mit 0,6 ml enthält 15 mg Methotrexat.
Eine Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 20 mg Methotrexat.
Eine Fertigspritze mit 1,0 ml enthält 25 mg Methotrexat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Natriumhydroxid-Lösung (10%) (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Methotrexamed aussieht und Inhalt der Packung

Methotrexamed ist eine klare, gelbliche Injektionslösung, die in verblisterten Fertigspritzen mit Injektionsnadeln zur Verfügung steht.

Methotrexamed ist in Packungen mit 1, 4, 5, 6, 10 oder 12 Fertigspritzen mit 0,3 ml, 0,4 ml, 0,6 ml, 0,8 ml oder 1,0 ml Injektionslösung erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

Hersteller

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna

hameln rds a.s.
Horná 36
900 01 Modra
Slowakei

hameln pharmaceuticals gmbh
Langes Feld 13
31789 Hameln

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Februar 2017.

<-----

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anleitung für den Gebrauch von Methotrexamed 25 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Zur Therapie von rheumatologischen Erkrankungen oder Erkrankungen der Haut darf Methotrexamed nur 1 x wöchentlich angewendet werden.

Für alle weiteren Informationen lesen Sie bitte die Fachinformation.

Hinweise zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Medizinisches Fachpersonal, das schwanger ist, sollte Methotrexamed nicht handhaben und/oder es verabreichen.

Jeglicher Kontakt von Methotrexamed mit Haut und Schleimhäuten muss vermieden werden. Bei Kontamination müssen die betroffenen Stellen umgehend mit reichlich Wasser abgespült werden.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Das Arzneimittel oder Abfallmaterial muss entsprechend den nationalen Anforderungen zur Handhabung und Beseitigung von zytotoxischen Stoffen gehandhabt oder entsorgt werden.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Fertigspritzen in der Originalverpackung (Blister und Faltschachtel) aufbewahren, um deren Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht über 25°C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Schritt für Schritt Anleitung für eine subkutane Injektion:

Vorbereitung der Injektion

- Öffnen Sie die Schachtel auf einer ebenen Oberfläche. **Lesen Sie aufmerksam die Packungsbeilage.**
- Entnehmen Sie der Schachtel eine Fertigspritze ohne sie zu schütteln.
- Entfernen Sie den Spritzenblister.
- Prüfen Sie visuell die Lösung in der Spritze.
- Wählen Sie eine Injektionsstelle. Reinigen Sie kreisförmig die Injektionsstelle mit einem Ethanol tupfer. Berühren Sie diese Stelle danach nicht mehr. Ihr Arzt wird Sie detailliert hierzu anweisen.

Verabreichung der Injektion

- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Nadel durch gerades Abziehen. Verbiegen oder verdrehen Sie die Schutzkappe dabei nicht, um die Nadel nicht zu beschädigen.
- Wenn Sie die Schutzkappe abgezogen haben, kann sich an der Nadelspitze ein Tropfen befinden. Das ist normal. Sie dürfen die Nadel nicht berühren oder mit der Nadel etwas berühren. Berühren oder drücken Sie jetzt noch nicht den Kolben der Spritze, um Flüssigkeitsverlust zu vermeiden.
- Formen Sie mit zwei Fingern eine Hautfalte und stechen Sie beinahe vertikal. Mit einer kurzen, schnellen Bewegung stoßen Sie die Nadel unter die Haut. Es besteht keine Notwendigkeit vor der Injektion mit dem Kolben anzusaugen (aspirieren).
- Drücken Sie den Kolben nach unten und injizieren Sie langsam und stetig alle Flüssigkeit.

Beenden der Injektion

- Entfernen Sie die Nadel. Seien Sie vorsichtig, dass dabei die Nadel im gleichen Winkel entfernt wird.
- Tupfen Sie die Einstichstelle ab. Reiben Sie nicht, da dies zu einer Reizung der Einstichstelle führen kann.
- Um Verletzungen zu vermeiden, stecken Sie die Schutzkappe vorsichtig und mit leichtem Druck zurück auf die Nadel.