

## Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen Angaben

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

**metex 7,5 mg Tabletten**

**metex 10 mg Tabletten**

Wirkstoff: Methotrexat-Dinatrium

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben 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 metex 7,5 mg bzw. 10 mg und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von metex 7,5 mg bzw. 10 mg beachten?
3. Wie ist metex 7,5 mg bzw. 10 mg einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist metex 7,5 mg bzw. 10 mg aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### 1. WAS IST METEX 7,5 MG BZW. 10 MG UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Methotrexat ist ein Folsäureanalogon mit folgenden Eigenschaften:

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

*Anwendungsgebiete von metex 7,5 mg bzw. 10 mg*

Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis/chronischen Polyarthritis (bestimmte Formen 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, oder
- b) wenn es sich um einen von Anfang an besonders aggressiven („malignen“) Verlauf handelt.

Schwerste Formen der Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) und der Schuppenflechte mit Gelenkbeteiligung (Psoriasis arthropathica), die mit anderen Therapieformen nicht ausreichend behandelbar sind.

## **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON METEX 7,5 MG BZW. 10 MG BEACHTEN?**

**metex 7,5 mg bzw. 10 mg darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile von metex 7,5 mg bzw. 10 mg sind.
- bei Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance kleiner 20 ml/min).
- bei Leberschäden.
- bei Erkrankungen des blutbildenden Systems.
- bei erhöhtem Alkoholkonsum.
- bei schweren, akuten oder chronischen Infektionen wie Tuberkulose und HIV.
- bei Geschwüren im Magen-Darm-Bereich.
- wenn Sie schwanger sind (siehe auch Schwangerschaft und Stillzeit).
- wenn Sie stillen (siehe auch Schwangerschaft und Stillzeit).

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

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

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von metex 7,5 mg bzw. 10 mg ist erforderlich**

- bei hohem Lebensalter.
- bei schlechtem Allgemeinzustand.
- bei Flüssigkeitsansammlungen im Bauchraum oder zwischen den Lungenblättern (Aszites, Pleuraerguss).
- bei starkem Übergewicht.
- bei Diabetes mellitus.
- bei inaktiven, chronischen Infektionen (z. B. Tuberkulose, Hepatitis B oder C; Gürtelrose [Zoster]).
- bei Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance kleiner 50 ml/min).
- bei früherer hochdosierter Vitamin-A-Therapie bei Schuppenflechte.
- bei Einschränkung der Lungenfunktion.

Kinder und ältere Menschen sollten unter Behandlung mit metex besonders engmaschig ärztlich überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.

Altersbedingte Einschränkungen von Leber- und Nierenfunktion und geringe körpereigene Reserven des Vitamins Folsäure im Alter erfordern eine relativ niedrige Dosierung von metex.

Methotrexat kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit metex behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit schwerwiegender Störungen der Spermatogenese durch die Therapie über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

### *Besondere Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen*

Männer und Frauen müssen während der Therapie sichere empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden. Frauen, die planen schwanger zu werden, und Männer, die planen ein Kind zu zeugen, müssen nach Beendigung der Behandlung zunächst noch mindestens weitere 6 Monate sichere empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden.

metex 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 metex eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden.

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Methotrexat treten gehäuft bei Patienten mit einem Mangel des Vitamins Folsäure auf. Nach Ausschluss eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels sollte daher vor Beginn der Behandlung mit metex ein bestehender Folsäuremangel ausgeglichen werden.

Da Methotrexat Leberschäden verursachen kann, ist während einer Behandlung mit metex die Einnahme weiterer leberschädigender Arzneimittel zu vermeiden. Auf Alkoholkonsum sollte ganz verzichtet werden.

Durch Flüssigkeitsmangel können die Nebenwirkungen von Methotrexat verstärkt werden. Unter Behandlung mit metex sollte deshalb auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden.

Durch die Therapie mit Methotrexat kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. Vor allem bei gleichzeitiger Anwendung von metex und nicht-steroidalen 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 metex bei gleichzeitiger Bestrahlung mit UV-Licht verschlechtern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sog. „Recall“-Reaktionen).

Wegen seiner potentiell hepatotoxischen Wirkung sollte auf regelmäßigen Alkoholkonsum während der Therapie mit Methotrexat verzichtet werden. Durch Einnahme anderer potentiell leberschädigender Mittel wird die lebertoxische Wirkung von Methotrexat verstärkt. Patienten, die während der Methotrexat-Therapie potentiell hepatotoxische Mittel (z. B. Leflunomid) einnehmen, sollten diesbezüglich engmaschig überwacht werden. Analoges ist bei der gleichzeitigen Gabe von potentiell hämatotoxischen Mitteln (z. B. Leflunomid) zu berücksichtigen.

#### Empfohlene Kontrolluntersuchungen

Auch wenn metex in niedriger Dosierung verabreicht wird, können schwerwiegende Nebenwirkungen unter Methotrexat auftreten (siehe Abschnitt 4). Um diese rechtzeitig zu erkennen, ist eine regelmäßige Überwachung durch Ihren Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich.

#### *Vor Beginn der Behandlung:*

- Kontrolle von 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 (während der ersten 6 Monate mindestens monatlich, danach mindestens vierteljährlich):*

1. Ärztliche Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
2. Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten.

3. Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum. Vorübergehende Anstiege der Transaminasen (ALT, AST) auf das zwei- bis dreifache der Norm werden in einer Häufigkeit von 13 – 20 % der Patienten angegeben. 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 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.
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. in höherem Alter) sollte die Überwachung häufiger (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 schwerster 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 – 1,5 g ist nach gegenwärtigem medizinischem Wissensstand nicht erforderlich.

b) Patienten mit Risikofaktoren:

Dazu gehören in erster Linie:

- Alkoholkrankheit, auch in der Vorgeschichte
- dauernde Erhöhung bestimmter Leberwerte im Blut
- Lebererkrankung in der Vorgeschichte einschließlich chronische Hepatitis B oder C
- Familienvorgeschichte einer erblichen Lebererkrankung

Und in zweiter Linie (mit wahrscheinlich geringerer Bedeutung):

- Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
- Adipositas (krankhafte Fettsucht)
- Vorgeschichte mit Einnahme leberschädigender Arzneimittel oder Kontakt mit leberschädigenden Chemikalien

Für diese Patienten wird eine Leberbiopsie bei bzw. kurz nach dem Beginn einer Therapie mit Methotrexat empfohlen. Da ein kleiner Prozentsatz der Patienten aus verschiedenen Gründen die Therapie nach 2 – 4 Monaten abbricht, kann die erste Probenentnahme von Lebergewebe (Biopsie) unter Umständen bis zu einem Zeitpunkt nach diesem Zeitraum aufgeschoben werden. Sie sollte dann erfolgen, wenn eine längerfristige Therapie angenommen werden kann.

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

In den folgenden Fällen kann von einer Leberbiopsie abgesehen werden:

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

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich werden

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

### **Bei Einnahme von metex 7,5 mg bzw. 10 mg 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 gleichzeitige Einnahme anderer Mittel (einschließlich Alkohol) mit einer potentiell lebertoxischen Wirkung muss vermieden werden. Patienten, die während der Methotrexat-Therapie potentiell hepatotoxische Mittel (z. B. Leflunomid) einnehmen, sollten diesbezüglich engmaschig überwacht werden. Analoges ist bei der gleichzeitigen Gabe von potentiell hämatotoxischen Mitteln (z. B. Leflunomid) zu berücksichtigen.

Salicylate, Phenylbutazon, Phenytoin, Barbiturate, Tranquilizer, orale Kontrazeptiva, Tetrazykline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide und p-Aminobenzoensäure verdrängen Methotrexat vom Serumalbumin (Serumeiweiß) und steigern so die biologische Verfügbarkeit (indirekte Dosiserhöhung).

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

Orale Antibiotika wie Tetrazykline, Chloramphenicol und nicht über den Darm aufnehmbare Breitbandantibiotika können die Aufnahme von Methotrexat über die Darmwand herabsetzen oder den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, indem sie die Darmflora und die Verstoffwechslung von Methotrexat durch Bakterien hemmen.

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

Durch eine (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 zu beachten.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von metex und anderen Basistherapeutika (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Cyclosporin) 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 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 sollten bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat die Konzentrationen von Theophyllin im Blut beobachtet werden.

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

Während einer Therapie mit metex sollen keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden. Eine Gripeschutzimpfung kann während der Therapie mit metex durchgeführt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenblockern wie Omeprazol und Pantoprazol kann zu Interaktionen führen. Bei Omeprazol wurde eine Verzögerung der renalen Elimination von Methotrexat beschrieben. Bei Pantoprazol wurde über einen Fall einer Hemmung der renalen Elimination des 7-Hydroxymethotrexats mit Myalgie und Schüttelfrost berichtet.

#### *Weitere Hinweise*

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

#### **Bei Einnahme von metex 7,5 mg bzw. 10 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Während der Anwendung von metex sollten Sie möglichst keinen Alkohol trinken. Vermeiden Sie übermäßigen Konsum von Kaffee, koffeinhaltigen Kaltgetränken oder schwarzem Tee.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

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

#### *Schwangerschaft*

Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie metex nicht anwenden, da dies zu Fehlbildungen beim ungeborenen Kind führen kann. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss deshalb vor Beginn der Therapie mit geeigneten Maßnahmen, z. B. Schwangerschaftstests, eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden. Da Sie, wenn Sie mit metex behandelt werden und mindestens 6 Monate danach, nicht schwanger werden dürfen, müssen Sie eine wirksame Form der Empfängnisverhütung praktizieren. Wenn Sie während dieses Zeitraums trotzdem schwanger werden, sollte Ihnen eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind angeboten werden. Teilen Sie bitte Ihrem behandelnden Arzt unverzüglich mit, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind. 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, der Wirkstoff von metex, in die Muttermilch übergeht, dürfen Sie metex während der Stillzeit nicht einnehmen oder müssen bereits vor dem Behandlungsbeginn abstillen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Da bei der Anwendung von metex zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel und Benommenheit auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Werkzeugen oder 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 vor allem im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von metex 7,5 mg bzw. 10 mg**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie metex 7,5 mg bzw. 10 mg daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **3. WIE IST METEX 7,5 MG BZW. 10 MG EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie metex immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Falls vom Arzt nicht anders verordnet, gelten die folgenden Angaben.

### Art der Anwendung

metex 7,5 mg bzw. 10 mg **einmal wöchentlich** einnehmen. Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Einnahme ausdrücklich festzulegen.

metex wird 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

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die Behandlung mit metex bei rheumatoider Arthritis und 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 metex 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.

### Dosierung bei rheumatoider Arthritis

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat **einmal wöchentlich**.

Methotrexat wird als Tablette als Einmalgabe verabreicht. Die orale Dosis kann auch auf drei Einzelgaben verteilt werden, die einmal wöchentlich jeweils im Abstand von 12 Stunden genommen werden.

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

### Dosierung bei schwersten Formen der Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica

Eine Woche vor Therapiebeginn erhalten Sie möglicherweise eine Testdosis von 5 – 10 mg, um die Verträglichkeit zu überprüfen.

Bei unverändertem Blutbild erfolgt eine Woche später eine 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 Therapieerfolges sollte die Dosierung verringert werden bis zur niedrigsten beim einzelnen Patienten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

### Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei diesen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 ml/min und 50 ml/min gelten entsprechende Dosisreduktionen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von metex 7,5 mg bzw. 10 mg zu stark oder zu schwach ist.

### **Wenn Sie eine größere Menge metex 7,5 mg bzw. 10 mg eingenommen haben als Sie sollten**

Nehmen Sie metex nach den Anweisungen des Arztes bzw. nach der in der Packungsbeilage angegebenen Dosierungsanleitung ein.

Ändern Sie nicht selbstständig die Dosierung.

Die schädlichen Wirkungen bei einer Überdosierung betreffen hauptsächlich das blutbildende System (siehe Abschnitt 4).

Spezifisches Gegenmittel bei Überdosierung ist Calciumfolinat (Rescuvinol<sup>®</sup>).

Bei einem starken Abfall der weißen Blutkörperchen oder anderen Anzeichen für eine Überdosierung sollten umgehend 6 – 12 mg Calciumfolinat intravenös oder intramuskulär injiziert werden. Die gleiche Dosis ist anschließend mehrfach (mindestens viermal) in drei- bis sechsstündigen Abständen zu verabreichen.

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

#### **Wenn Sie die Einnahme von metex 7,5 mg bzw. 10 mg vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Fahren Sie mit der angegebenen Dosierung fort. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann metex 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.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: mehr als 1 Behandler 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 Behandler von 10.000

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### **Mögliche Nebenwirkungen:**

#### Herz-Kreislauf-System

*Gelegentlich:* Flüssigkeitsansammlung zwischen den Herzbeutelblättern (Perikarderguss), evtl. mit Behinderung der Füllung der Herzkammern (Perikardtamponade)

#### Blut und blutbildendes System

*Häufig:* Methotrexat kann Störungen der Blutzellbildung mit einer krankhaften Verminderung der weißen und/oder roten Blutkörperchen und/oder der Blutplättchen (Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie) verursachen.

*Gelegentlich:* Schädigungen des Knochenmarks, die zu einem starken Abfall aller Blutzellen (Panzytopenie) führen

*Selten:* Blutarmut in Verbindung mit einer Vergrößerung der roten Blutkörperchen (megaloblastäre Anämien)

*Sehr selten:* Schwere Verläufe von Knochenmarksdepression, Blutarmut infolge unzureichender Bildung roter Blutkörperchen (aplastische Anämie), Schädigungen des Knochenmarks, die zu einem starken Abfall der weißen Blutkörperchen (Agranulozytose) führen

Erste Anzeichen für diese potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesen Fällen sollten Sie metex nicht mehr anwenden und umgehend Ihren Arzt aufsuchen.

### Nervensystem

*Häufig:* Kopfschmerzen, Müdigkeit und Benommenheit (vor allem innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden nach Gabe von metex)

*Gelegentlich:* Schwindel, Verwirrtheit, Krampfanfälle

*Selten:* Schwerwiegende Sehstörungen (Verschwommen-, Schleiersehen)

*Sehr selten:* Muskelschwäche, Schmerzen und Missempfindungen wie Kribbeln in Armen und Beinen, metallischer Geschmack im Mund, Meningismus (Zeichen einer Hirnhautentzündung mit starken Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit und Bewusstseinstörung), Lähmungen, akute aseptische Meningitis, Krampfanfälle

### Augen

*Selten:* Bindehautentzündung

### Atemwege

*Häufig:* 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.

Erste Anzeichen, die 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 müssen Sie die Behandlung mit metex abbrechen und umgehend Ihren Arzt aufsuchen. Eine Abgrenzung gegenüber Infektionen (einschließlich Lungenentzündung) ist erforderlich.

*Gelegentlich:* Flüssigkeitsansammlungen zwischen den Lungenblättern (Pleuraerguss)

*Selten:* Entzündungen im Rachenbereich und Atemstillstand, bindegewebige Umwandlung des Lungengerüsts (Lungenfibrose)

*Sehr selten:* Lungenentzündung, die durch den Erreger *Pneumocystis carinii* verursacht wird, Luftnot und erschwerte Ausatmung wie bei Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung  
Ferner wurde über das Auftreten von Infektionen einschließlich Lungenentzündung berichtet.

### Magen-Darm-Trakt

*Sehr häufig:* Entzündungen und Geschwüre im Mund- und Rachenraum, Appetitlosigkeit, Übelkeit (vor allem innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden nach Gabe von metex)

*Häufig:* Durchfall

*Gelegentlich:* Erbrechen (vor allem innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden nach Gabe von metex)

*Selten:* Darmentzündung, Blut im Stuhl, Geschwüre und Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Zahnfleischentzündung

*Sehr selten:* Bluterbrechen

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

### Harn- und Geschlechtsorgane

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.

Unter einer Therapie mit metex kann sich eine Verschlechterung der Nierenleistung mit einem Anstieg bestimmter Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum) entwickeln.

*Gelegentlich:* Entzündungen und Geschwüre im Bereich von Harnblase (evtl. mit Blut im Urin) oder Scheide, Störung der Nierenfunktion

*Selten:* Vermehrung stickstoffhaltiger Proteinwechselprodukte im Blut (Azotämie), Störungen der Entwicklung der Spermien (männliche Samenzellen) mit Verminderung der Spermienzahl (Oligospermie) sowie Störungen des weiblichen Zyklus und der Monatsblutung

*Sehr selten:* Verlust des sexuellen Interesses, Impotenz, Störungen der Bildung der Eizellen (weibliche Keimzellen) bzw. der Spermien (männliche Samenzellen), Proteinurie

## Haut

*Häufig:* Hautrötung, Hautausschlag, Juckreiz

*Gelegentlich:* Quaddelbildung (Urtikaria), erhöhte Empfindlichkeit der Haut bei Sonneneinstrahlung (Photosensibilität), Haarausfall, Gürtelrose (Zoster), schmerzhafte Abschürfung von psoriatischer Plaque, Zunahme von Rheumaknoten; als schwere toxische (giftige) Erscheinungen:

Gefäßentzündungen oder herpetiforme Hauteruptionen; 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]), allergische Vaskulitis

*Selten:* Verstärkte Pigmentierung der Nägel, verstärkte Pigmentierung der Haut, Akne, Petechien (punktförmige Hautblutungen), Ekchymosen (kleinflächige Hautblutungen), Erythema multiforme

*Sehr selten:* Nagelumlauf (akute Paronychie), Furunkulose (Aufreten von Furunkeln an verschiedenen Körperstellen), Teleangiektasie (bleibende Erweiterung kleiner oberflächlicher Hautgefäße)

## Muskel, Bindegewebe und Knochen

*Gelegentlich:* Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Verminderung der Knochenmasse (Osteoporose)

*Selten:* Knochenbruch durch Belastung

## Stoffwechsel und Ernährung

*Selten:* Diabetische Stoffwechsellage (Anstieg der Blutzuckerwerte)

## Infektionen

*Gelegentlich:* Blutvergiftung (Sepsis)

Ferner wurden beobachtet – opportunistische Infektionen, die teilweise tödlich verlaufen, Pilzinfektionen (Nokardiose, Histoplasma- und Cryptococcus-Mykose) und disseminierter Herpes simplex.

## Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

*Selten:* Möglich ist das Auftreten von Lymphknotenvergrößerungen (Lymphomen), die sich in einigen Fällen nach 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.

## Gefäße

*Selten:* Hypotonie sowie thrombo-embolische Ereignisse (einschließlich arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose, Retina-Venenthrombose und Lungenembolie)

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Gelegentlich:* Fieber, Wundheilungsstörungen

## Immunsystem

*Gelegentlich:* Begünstigung von Infektionen (Immunsuppression), Verminderung der Antikörper im Blut (Hypogammaglobulinämie)

*Selten:* Schwere allergische Reaktionen mit Haut- und Schleimhautschwellungen, Luftnot, Herzjagen und Blutdruckabfall bis hin zum Kreislaufversagen (anaphylaktischer Schock)

## Leber und Galle

*Sehr häufig:* Anstieg der Leberwerte ALAT, ASAT (GOT, GPT), der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins

*Gelegentlich:* Leberverfettung, Leberfibrose (Vermehrung des Bindegewebes), Leberzirrhose (bindegewebige bzw. narbig-bindegewebige Umwandlung von Lebergewebe), Abfall des Serumalbumins (Serumeiweiß)

*Selten:* Akute Leberentzündung, Leberschädigung (Hepatotoxizität)

*Sehr selten:* Reaktivierung einer chronischen Leberentzündung, akuter Leberzerfall, Leberversagen, Herpes-simplex-Hepatitis

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 Arzneimitteln, die ebenfalls leberschädigend wirken können.) (siehe Abschnitt 2, Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe [Leberbiopsie])

#### Psychiatrische Erkrankungen

*Gelegentlich:* Depressionen

*Selten:* Stimmungsschwankungen

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 METEX 7,5 MG BZW. 10 MG AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

### **6. WEITERE INFORMATIONEN**

#### **Was metex 7,5 mg bzw. 10 mg enthält**

Der Wirkstoff ist: Methotrexat-Dinatrium.

1 Tablette metex 7,5 mg enthält 8,22 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 7,5 mg Methotrexat.

1 Tablette metex 10 mg enthält 10,96 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 10 mg Methotrexat.

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose, Maisquellstärke, Magnesiumstearat.

#### **Wie metex 7,5 mg bzw. 10 mg aussieht und Inhalt der Packung**

metex 7,5 mg bzw. 10 mg sind gelbe, leicht gesprenkelte, runde, bikonvexe Tabletten.

1 Packung mit 10 Tabletten (Rheumacontainer).

1 Packung mit 12 Tabletten (Rheumacontainer).

1 Packung mit 14 Tabletten (Rheumacontainer).

1 Packung mit 15 Tabletten (Rheumacontainer).

1 Packung mit 18 Tabletten (Rheumacontainer).

1 Packung mit 20 Tabletten (Rheumacontainer).

1 Packung mit 22 Tabletten (Rheumacontainer).

1 Packung mit 24 Tabletten (Rheumacontainer).

1 Packung mit 29 Tabletten (Rheumacontainer).

1 Packung mit 30 Tabletten (Rheumacontainer).

1 Packung mit 50 Tabletten (Rheumacontainer).

**Pharmazeutischer Unternehmer**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstr. 3  
20354 Hamburg  
Tel.: 04103 80 06-0  
Fax: 04103 80 06-1 00

**Hersteller**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstr. 3  
20354 Hamburg  
Tel.: 04103 80 06-0  
Fax: 04103 80 06-1 00

**Produktionsstätte**

Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tel.: 04103 80 06-0  
Fax: 04103 80 06-1 00

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Oktober 2012.