

**Wichtiger Warnhinweis** zur Dosierung von Methotrexat:

Methotrexat zur Therapie von **rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen darf nur 1 x wöchentlich** eingenommen/angewendet werden.

Fehlerhafte Dosierung von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich tödlich verlaufender, führen. Das medizinische Personal und die Patienten sind entsprechend zu unterweisen.

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Lantarel® 2,5 mg

Lantarel® 7,5 mg

Lantarel® 10 mg

Tabletten

Methotrexat-Dinatrium

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Lantarel 2,5 mg

1 Tablette enthält

2,74 mg Methotrexat Dinatrium, entsprechend 2,5 mg Methotrexat.

Lantarel 7,5 mg

1 Tablette enthält

8,22 mg Methotrexat Dinatrium, entsprechend 7,5 mg Methotrexat.

Lantarel 10 mg

1 Tablette enthält

10,96 mg Methotrexat Dinatrium, entsprechend 10 mg Methotrexat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Lantarel 2,5 mg

Runde, konvexe, gelbe und leicht gesprenkelte Tabletten mit Gravuren vorderseitig „2,5“ sowie rückseitig „M“ oberhalb und „1“ unterhalb einer Kerbe.

Lantarel 7,5 mg

Runde, bikonvexe, gelbe und leicht gesprenkelte Tabletten mit vorderseitiger Gravur „7,5“

Lantarel 10 mg

Runde, konvexe, gelbe und leicht gesprenkelte Tabletten mit vorderseitiger Gravur „10“ und rückseitiger Bruchkerbe

Lantarel 2,5 mg und Lantarel 7,5 mg-Tabletten sind nicht zur Teilung vorgesehen.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

- Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis)
  - a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird.
  - b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen“) Formen der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis).
- Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs.

- Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

- Dieses Arzneimittel darf nur einmal wöchentlich eingenommen werden.
- Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf der Verordnung vermerken.

Auf die Besonderheit der einmal wöchentlichen Gabe ist der Patient/die Patientin ausdrücklich hinzuweisen!

Aufgrund der im Alter verminderten Leber- und Nierenfunktionsleistungen und niedriger Folatreserven sollen in höherem Lebensalter relativ niedrige Dosierungen angewandt werden.

**Dosierung bei rheumatoider Arthritis**

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich als orale Applikation (siehe Abschnitt „Art der Anwendung“).

Die orale Dosis kann auch auf drei Einzeldosen zu je 2,5 mg Methotrexat verteilt werden, die einmal wöchentlich jeweils im Abstand von 12 Stunden genommen werden. Je nach Krankheitsaktivität kann bei guter Verträglichkeit die Initialdosis schrittweise um 2,5 mg gesteigert werden. Alternativ kann auch mit einer höheren Dosis begonnen werden. Die mittlere wöchentliche Dosis beträgt 15–20 mg Methotrexat. Eine Wochendosis von 20 mg Methotrexat sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte – soweit möglich – die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

**Dosierung bei Kindern (ab dem 3. Lebensjahr) und Jugendlichen mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis**

Die empfohlene Dosierung beträgt 10–15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Woche. Eine höhere Dosis von 20–30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Woche ist in Ausnahmefällen bei therapieresistenten Fällen möglich, wobei eine höhere Frequenz von Kontrolluntersuchungen angezeigt ist.

**Dosierung bei schweren Formen der Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica**

Empfohlene Initialdosis (bezogen auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht): Es wird eine einmalige Testdosis von 2,5–5 mg zur Abschätzung der Toxizität empfohlen. Die Einnahme erfolgt oral (siehe Abschnitt „Art der Anwendung“).

Bei unveränderten Laborparametern eine Woche später Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosis wird unter Überwachung der Laborparameter schrittweise (in Schritten von 5–7,5 mg pro Woche) gesteigert, bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird. Eine Wochendosis von 30 mg Methotrexat sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte – soweit möglich – die Dosierung schrittweise bis zur niedrigsten beim einzelnen Patienten noch wirksamen Erhaltungsdosis reduziert werden.

**Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei verminderter Nierenfunktionsleistung sollte die Methotrexat-Dosis wie folgt angepasst werden:

Kreatinin-Clearance >80 ml/min  
angegebene Standarddosis

Kreatinin-Clearance = 80 ml/min  
75 % der angegebenen Standarddosis

Kreatinin-Clearance = 60 ml/min  
63 % der angegebenen Standarddosis

Kreatinin-Clearance <60 ml/min  
Verwendung einer Alternativtherapie

**Art der Anwendung**

Lantarel-Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit vorzugsweise am Abend und möglichst nicht zu den Mahlzeiten eingenommen.

Die orale Dosis kann auch auf drei Einzeldosen verteilt werden, die einmal wöchentlich jeweils im Abstand von 12 Stunden genommen werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die Lantarel-Behandlung schwerer Formen der rheumatoiden Arthritis, juvenilen idiopathischen Arthritis, Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica stellt eine längerfristige Behandlung dar.

**Rheumatoide Arthritis**

Mit einem Ansprechen auf die Therapie bei rheumatoider Arthritis ist etwa nach 4–8 Wochen zu rechnen. Nach Absetzen der Behandlung kann es zu einem Wiederauftreten der Symptome kommen.

**Schwere Formen der Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica**

Ein Ansprechen der Therapie tritt im Allgemeinen nach 2–6 Wochen ein. Danach wird die Therapie entsprechend dem klinischen Bild und den Laborparameterveränderungen weitergeführt oder abgesetzt.

**4.3 Gegenanzeigen**

Lantarel darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen

# Lantarel® Tabletten



der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels

- Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Leberschäden (alkoholbedingte Lebererkrankung oder andere chronische Lebererkrankungen)
- vorbestehenden Erkrankungen des blutbildenden Systems
- erhöhtem Alkoholkonsum
- Immundefizienz
- schweren oder bestehenden Infektionen
- Ulzera des Magen-Darm-Trakts
- Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf der Verordnung vermerken.
- Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass es wichtig ist, dieses Arzneimittel nicht öfter als einmal wöchentlich einzunehmen.

Besonders bei älteren Patienten wurden nach der **versehentlich täglichen Anwendung** der Wochendosis Todesfälle gemeldet.

Wegen seiner potenziell hepatotoxischen Wirkung wird empfohlen, während der Methotrexat-Therapie keine zusätzlich **hepatotoxischen Arzneimittel** einzunehmen und auf **Alkohol** zu verzichten bzw. den Alkoholkonsum deutlich einzuschränken.

Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie z. B. einer – auch grenzwertig – eingeschränkten Nierenfunktion, wird von der gleichzeitigen Gabe mit **nichtsteroidalen Antiphlogistika** abgeraten (Verstärkung der Toxizität möglich).

Bei Patienten mit **eingeschränkter Nierenfunktion** sollte aufgrund einer bei diesen Patienten verzögerten Methotrexat-Elimination die Methotrexat-Therapie nur mit erhöhter Vorsicht und niedriger Dosierung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Da Methotrexat vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei **Niereninsuffizienz** mit erhöhten, länger anhaltenden Serumkonzentrationen zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können, wie Störungen der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen. Im Zusammenhang mit der Gabe **nichtsteroidaler Antiphlogistika** ist über schwere Nebenwirkungen einschließlich Todesfällen berichtet worden.

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

Auch Zustände (Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis), die zu **Dehydratation** führen, können die Toxizität von Methotrexat aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel steigern. In solchen Fällen sollte die Anwendung mit Methotrexat bis zum Sistieren der Symptome unterbrochen werden.

Methotrexat wird nur langsam aus **pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen** (sog. „third space“), wie Aszites oder Pleuraergüsse, ausgeschie-

den, was zu einer verlängerten Plasmaeliminationshalbwertszeit und unerwarteter Toxizität führt. Diese sind vor einer Methotrexat-Therapie möglichst durch Punktion zu entfernen.

Besondere Vorsicht ist geboten bei bestehendem insulinpflichtigem **Diabetes mellitus** sowie bei einer **Einschränkung der Lungenfunktion**.

Methotrexat kann aufgrund seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem **Impf- und Testergebnisse** (immunologische Testverfahren zur Erfassung der Immunreaktivität) verfälschen. Während einer Therapie mit Methotrexat sollen keine **Impfungen mit Lebendvakzinen** durchgeführt werden. Es gibt Berichte über disseminierte Kuhpockeninfektionen nach der Pockenschutzimpfung von Patienten unter Methotrexat-Therapie.

Weiterhin ist bei Vorliegen einer **inaktiven, chronischen Infektion** (z.B. Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C) besondere Vorsicht aufgrund einer möglichen Aktivierung geboten.

Während der Methotrexat-Therapie können **opportunistische Infektionen** einschließlich einer *Pneumocystis carinii*-Pneumonie auftreten, die tödlich verlaufen können.

**Pulmonale Komplikationen, Pleuraerguss, Alveolitis oder Pneumonitis** mit Symptomen, die Veränderungen im Röntgenbild vorausgehen können, wie allgemeines Krankheitsgefühl, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit bis hin zur Ruhedyspnoe, Husten, Brustschmerzen, Fieber, Hypoxämie und Infiltration im Thorax-Röntgenbild können Anzeichen für eine eventuell gefährliche Schädigung mit möglichem tödlichen Ausgang sein. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und traten schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/Woche auf.

Bereits beim Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Lantarel sofort abbrechen und die Abgrenzung gegenüber Infektionen (einschließlich Pneumonie) erforderlich.

Es traten schwere, gelegentlich tödlich verlaufende **allergische Hautreaktionen** wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) auf.

Psoriatische Läsionen können sich durch **UV-Bestrahlung** unter gleichzeitiger Methotrexat-Therapie verschlimmern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sog. „Recall“-Reaktionen).

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. Beim Auftreten von Lymphomen sollte daher zunächst 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 unter einer Methotrexat-Behandlung konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden.

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

#### Anwendung bei älteren Menschen

Besonders bei älteren Patienten wurden nach der versehentlich täglichen Anwendung der Wochendosis Todesfälle gemeldet. Ferner sollen insbesondere ältere Patienten in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden. Die Dosierung von Methotrexat sollte an die aufgrund des höheren Alters verminderte Leber- und Nierenfunktionsleistung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Behandlung mit Methotrexat sollte bei Kindern und Jugendlichen nur von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der betreffenden Erkrankung verfügen.

#### Anwendung bei Frauen und Männern

Methotrexat kann **erbgutschädigend** wirken. Männern, die mit Methotrexat behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und 3–6 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.

Frauen dürfen während und mindestens 3 Monate nach der Therapie mit Methotrexat nicht schwanger werden.

Ein möglicher Einfluss auf die **Fertilität** sollte sowohl mit männlichen als auch mit weiblichen Patienten, die mit Methotrexat behandelt werden, besprochen werden.

#### Hinweise

Die Patienten sollten über den möglichen **Nutzen und die Risiken** (einschl. der frühen Anzeichen und Symptome von Toxizität) einer Methotrexat-Therapie aufgeklärt werden. Ferner sind die Patienten über die Notwendigkeit, beim Auftreten von **Vergiftungserscheinungen** unmittelbar den Arzt aufzusuchen, sowie über die nachfolgend notwendige Überwachung der Vergiftungserscheinungen (inkl. regelmäßiger Labortests) zu informieren.

#### Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Während einer Methotrexat-Behandlung müssen die Patienten engmaschig beobachtet werden, einschließlich adäquater Hydratation, Urinalkalisierung sowie Messungen des Methotrexat-Spiegels im Serum und der Nierenfunktionsleistung, damit Vergiftungserscheinungen schnell wahrgenommen werden können.

#### Vor Therapiebeginn:

- Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten



- Leberenzyme (ALT [GPT], AST [GOT], AP), Bilirubin
- Serumalbumin
- Nierenretentionsparameter (ggf. mit Kreatinin-Clearance)
- Hepatitis-Serologie (A, B, C)
- ggf. Tuberkulose-Ausschluss
- ggf. Thorax-Röntgen

Während der Therapie (in den ersten beiden Wochen wöchentlich, dann zweiwöchentlich für den nächsten Monat; danach, abhängig von der Leukozytenzahl und der Stabilität des Patienten, ca. monatlich. Bei Dosierungsänderung oder aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel [z.B. durch Dehydratation] gesteigerter Toxizität von Methotrexat kann auch eine häufigere Untersuchung erforderlich sein):

1. Inspektionen der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen
2. Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten
3. Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum:

Vorübergehender Anstieg der Transaminasen-Werte auf das 2- bis 3-Fache der Norm wird mit einer Häufigkeit von 13–20 % der Patienten angegeben. Die Enzyme haben im Allgemeinen 4 bis 5 Tage nach Lantarel-Gabe ihren Höchstwert erreicht und sind nach 1–2 Wochen wieder normalisiert. Anhaltende Anomalien der leberbezogenen Enzyme und/oder ein Abfall des Serumalbumins können Anzeichen für eine schwere Lebertoxizität sein.

Die Enzymbestimmung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer morphologisch fassbaren Leberschädigung, d.h., auch bei normalen Transaminasen-Werten kann eine nur histologisch nachweisbare Leberfibrose, seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden. Für schwere Formen der Psoriasis vulgaris siehe auch Punkt 6. „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. nichtsteroidale Antiphlogistika) oder potenziell zu Blutbildungsstörungen führen können.

5. Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung

6. Leberbiopsie:

Bei der längerfristigen Behandlung schwerer Formen der **Psoriasis vulgaris** mit Lantarel sollten aufgrund des

hepatotoxischen Potenzials 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 Kumulativdosis von 1,0–1,5 g ist nach gegenwärtigem medizinischen Wissensstand nicht erforderlich.

b) Patienten mit Risikofaktoren:

Dazu gehören primär:

- anamnestischer Alkoholabusus
- persistierende Erhöhung der Leberenzyme
- anamnestische Lebererkrankung einschließlich chronischer Hepatitis B oder C
- Familienanamnese einer erblichen Lebererkrankung

und sekundär (mit wahrscheinlich geringerer Relevanz):

- Diabetes mellitus
- Adipositas
- Anamnestische Exposition gegenüber hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien

Für diese Patienten wird eine Leberbiopsie bei bzw. kurz nach der Initiierung einer Therapie mit Lantarel empfohlen. Da ein kleiner Prozentsatz der Patienten aus verschiedenen Gründen die Therapie nach 2–4 Monaten abbricht, kann die erste Biopsie bis zu einem Zeitpunkt nach dieser Initialphase aufgeschoben werden. Sie sollte dann erfolgen, wenn eine längerfristige Therapie angenommen werden kann.

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

Bei schweren Formen der **rheumatoïden Arthritis und Psoriasis arthropathica** stellen das Patientenalter bei Erst-

anwendung und die Therapiedauer Risikofaktoren für Hepatotoxizität dar. Andauernde Anomalien im Leberfunktionstest können Vorboten für eine Fibrose oder Zirrhose bei Patienten mit rheumatoïder Arthritis sein.

Nur bei Patienten mit vermuteter vorbestehender Lebererkrankung sollte vor Therapiebeginn eine Leberbiopsie durchgeführt werden.

Die Durchführung einer Leberbiopsie während der Therapie wird bei Patienten mit Anomalien im Leberfunktionstest, die während der Behandlung mit Methotrexat oder nach dessen Absetzen andauern, empfohlen.

Im Fall einer mittelschweren Fibrose oder einer Zirrhose muss die Anwendung unterbrochen werden; bei einer leichten Fibrose wird eine erneute Biopsie nach 6 Monaten empfohlen.

In den folgenden Fällen kann von einer Leberbiopsie abgesehen werden:

- Ältere Patienten
- Patienten mit einer akuten Erkrankung
- Patienten mit Kontraindikation für eine Leberbiopsie (z.B. kardiale Instabilität, Veränderung der Blutgerinnungsparameter)

- Patienten mit geringer Lebenserwartung

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich werden:

- während der Initialphase der Behandlung
- bei Dosiserhöhung
- während Episoden eines größeren Risikos für erhöhte Methotrexat-Blutspiegel (z.B. Dehydratation, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzliche oder erhöhte Dosis gleichzeitig verabreichter Medikamente, wie z.B. nichtsteroidale Antiphlogistika)

Lantarel sollte nur von Ärzten verordnet werden, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung der betreffenden Krankheit mit Methotrexat verfügen.

#### Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen, hereditären Galactose-Intoleranz; Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lantarel nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Tierversuch führten **nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) einschließlich Salicylsäure** zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität. In klinischen Studien, bei denen nichtsteroidale Antiphlogistika und Salicylsäure als Begleitmedikation bei rheumatoïder Arthritis eingesetzt wurden, kam es jedoch nicht zu vermehrten Nebenwirkungen. Die Behandlung der rheumatoïden Arthritis mit derartigen Medikamenten kann unter strenger ärztlicher Überwachung während der Therapie mit Methotrexat fortgesetzt werden.

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 hepatotoxischen Wirkung von Methotrexat wird durch regelmäßigen Alkoholkonsum oder die Anwendung anderer hepatotoxischer Arzneimittel erhöht.

Daher sollten Patienten, die während der Methotrexat-Therapie **potenziell hepatotoxische Arzneimittel** (z.B. **Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin, Retinoide**) einnehmen, engmaschig auf eine möglicherweise erhöhte Hepatotoxizität überwacht werden. Alkoholkonsum sollte während der Behandlung mit Lantarel vermieden werden.

**Salicylate, Phenylbutazon, Phenytoin, Barbiturate, Tranquilizer, orale Kontrazeptiva, Tetracykline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide und p-Aminobenzoesäure** verdrängen Methotrexat aus der Serumalbuminbindung und steigern so die

# Lantarel® Tabletten



biologische Verfügbarkeit (indirekte Dosiserhöhung).

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

**Penicilline und Sulfonamide** können die renale Clearance von Methotrexat im Einzelfall reduzieren, sodass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität auftreten können.

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

**Orale Antibiotika wie Tetracykline, Chloramphenicol und nicht resorbierbare Breitbandantibiotika** können die intestinale Resorption von Methotrexat reduzieren oder den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, indem sie die Darmflora und die Metabolisierung 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 Hämatopoese durch die Therapie mit Methotrexat zu beachten.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Lantarel und **Basistherapeutika** (z.B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin) ist mit einer Verstärkung der toxischen 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 **Theophyllin**-Clearance reduzieren. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat der Theophyllin-Spiegel bestimmt werden.

Übermäßiger Genuss **koffein- oder theophyllinhaltiger Getränke** (Kaffee, koffeinhaltige Kaltgetränke, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie vermieden werden, da es über eine mögliche

Interaktion zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an Adenosinrezeptoren zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Methotrexat kommen kann.

Die kombinierte Anwendung von Methotrexat mit **Leflunomid** kann das Risiko für Panzytopenie erhöhen.

Methotrexat führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von **Mercaptopurinen**. Die Kombination von beiden kann deshalb eine Dosisanpassung erfordern.

Während einer Therapie mit Lantarel sollen keine **Impfungen mit Lebendimpfstoffen** durchgeführt werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Die Anwendung von Methotrexat ist während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da Hinweise auf ein teratogenes Risiko beim Menschen (kraniofaziale, kardiovaskuläre und Extremitäten-Fehlbildungen) und bei vier Tierspezies vorliegen (siehe Abschnitt 5.3). Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss deshalb vor Beginn der Therapie mit geeigneten Maßnahmen, z.B. Schwangerschaftstests, eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden.

Da Frauen während und mindestens 3 Monate nach einer Behandlung mit Methotrexat nicht schwanger werden dürfen, muss eine wirksame Form der Empfängnisverhütung praktiziert werden. Tritt während dieses Zeitraums trotzdem eine Schwangerschaft ein, sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen. 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.

Da Methotrexat erbgutschädigend wirken kann, müssen Frauen und Männer während und nach der Therapie eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren. Bei einem Kinderwunsch wird empfohlen, möglichst bereits vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle aufzusuchen.

### Stillzeit

Da Methotrexat in die Muttermilch übergeht, ist eine Behandlung während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Daher ist vor einer Behandlung mit Methotrexat abzustillen.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da bei der Einnahme von Lantarel zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

Das Auftreten und der Schweregrad von unerwünschten Arzneimittelwirkungen hängen ab von der Höhe der Dosierung und der Häufigkeit der Einnahme von Lantarel. Da es jedoch auch bei niedriger Dosierung 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. Bei Auftreten dieser Nebenwirkungen sollte die Dosierung reduziert oder die Therapie unterbrochen und geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.9). Bei Wiederaufnahme einer Methotrexat-Therapie sollte diese mit Vorsicht unter eingehender Begutachtung der Notwendigkeit der Therapie und mit erhöhter Wachsamkeit für das mögliche Wiederauftreten von Toxizität weitergeführt werden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

<u>Sehr häufig:</u>	≥ 1/10
<u>Häufig:</u>	≥ 1/100, < 1/10
<u>Gelegentlich:</u>	≥ 1/1.000, < 1/100
<u>Selten:</u>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<u>Sehr selten:</u>	< 1/10.000
<u>Nicht bekannt:</u>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

<u>Gelegentlich:</u>	Herpes zoster
<u>Selten:</u>	Sepsis
<u>Sehr selten:</u>	Herpes-simplex-Hepatitis
<u>Nicht bekannt:</u>	opportunistische Infektionen, die teilweise tödlich verlaufen, tödlich verlaufende Sepsis, Nokardiose, Histoplasma- und Kryptokokken-Mykosen, disseminierter Herpes simplex und durch Zytomegalievirus hervorgerufene Infektionen einschließlich Pneumonie

### Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

<u>Gelegentlich:</u>	maligne Lymphome, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben
----------------------	--

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

<u>Häufig:</u>	Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie
<u>Gelegentlich:</u>	Panzytopenie, Agranulozytose, Störungen der Hämatopoese
<u>Selten:</u>	megaloblastäre Anämie
<u>Sehr selten:</u>	schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, aplastische Anämie
<u>Nicht bekannt:</u>	Lymphadenopathie, lymphoproliferative Erkrankungen, z.T. reversibel, Eosinophilie und Neutropenie



Erste Anzeichen für diese lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, Ulzerationen der Mundschleimhaut, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Die Anwendung von Methotrexat sollte sofort unterbrochen werden, wenn es zu einer signifikant verminderten Zahl von Blutzellen kommt.

### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock

Sehr selten: Hypogammaglobulinämie

Nicht bekannt: allergische Vaskulitis, Fieber (bedarf Abklärung gegenüber bakterieller oder mykotischer Septikämie!), Immunsuppression

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: diabetische Stoffwechsellaage

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Entzündungen und Ulzerationen der Mund- und Rachenschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Gabe von Methotrexat)

Häufig: Diarrhoe (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Gabe von Methotrexat)

Gelegentlich: gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen, Pancreatitis

Selten: Enteritis, Meläna, Gingivitis

Sehr selten: Hämatemesis

Nicht bekannt: nichtinfektiöse Peritonitis

Bei Auftreten von Diarrhoeen oder Ulzerationen im Mund- und Rachenbereich kann wegen der Gefahr einer gastrointestinalen Perforation oder hämorrhagischen Enteritis eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden.

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Zystitis mit Ulzerationen (evtl. mit Hämaturie), Dysurie

Selten: Azotämie

Nicht bekannt: Proteinurie

### Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Anstieg der Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), alkalische Phosphatase und Bilirubin

Gelegentlich: Leberverfettung, chronische Leberfibrose und Leberzirrhose (in diesen Fällen häufig trotz regelmäßig überwachter, normaler Werte der leberbezogenen Enzyme); Abfall des Serumalbumins

Selten: akute Hepatitis und Hepatotoxizität

Sehr selten: Reaktivierung einer chronischen Hepatitis, akute Lebernekrose.

Nicht bekannt: Herpes-simplex-Hepatitis, Leberinsuffizienz

(siehe auch Hinweise zur Leberbiopsie im Abschnitt 4.4)

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstiellen Alveolitis/Pneumonitis und hierdurch bedingte Todesfälle (unabhängig von Dosis und Dauer der Behandlung mit Methotrexat)

Gelegentlich: Lungenfibrose, Pleuraerguss

Selten: Pharyngitis, Atemstillstand

Sehr selten: Pneumocystis-carinii-Pneumonie, Luftnot, Asthma bronchiale, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exantheme, Erytheme, Juckreiz

Gelegentlich: Urtikaria, Photosensibilität, verstärkte Pigmentierung der Haut, Haarausfall, Nodulose, schmerzhaftes Erosionieren von psoriatischer Plaque; als schwere toxische Erscheinungen: herpetiforme Hauteruptionen; Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

Selten: verstärkte Pigmentierung der Nägel, Akne, Petechien, Ekchymosen, Erythema multiforme, erythematöse Hautausschläge

Sehr selten: akute Paronychie, Furunkulose, Teleangiektasie

Nicht bekannt: Wundheilungsstörungen

### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis

Selten: thromboembolische Ereignisse (einschließlich arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefe Venenthrombose, Retinavenenthrombose, Lungenembolie)

### Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen

Selten: Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen

### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Parästhesie

Gelegentlich: Hemiparese, Schwindel, Verwirrtheit,

Selten: Parese, Sprachstörungen

Sehr selten: einschließlich Dysarthrie und Aphasie

Schmerzen, Muskelschwäche in den Extremitäten, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack),

Meningismus (Lähmungen, Erbrechen), akute aseptische Meningitis

### Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen (verschommenes Sehen, Schleiersehen), schwerwiegende Sehstörungen von unbekannter Ätiologie

Sehr selten: Konjunktivitis

### Herzerkrankungen

Selten: Hypotonie

Sehr selten: Perikarditis, Perikardtamponade, Perikarderguss

### Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Gelegentlich: fetale Missbildungen

Selten: Abort

Sehr selten: fetaler Tod

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: vaginale Entzündungen und Ulzerationen

Selten: Oligospermie sowie Menstruationsstörungen, die sich jedoch nach Ende der Behandlung zurückbilden

Sehr selten: gestörte Ovogenese, Spermatogenese, Libidoverlust, Impotenz, Unfruchtbarkeit, Scheidenausfluss

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose

Selten: Belastungsfraktur

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Die Erfahrung seit Markteinführung zeigte, dass eine Methotrexat-Überdosierung im Allgemeinen nach oraler, aber auch nach intravenöser oder intramuskulärer Anwendung auftrat.

Es liegen Berichte über Überdosierung aufgrund irrtümlicher täglicher Einnahme von Methotrexat an Stelle wöchentlicher Einnahme vor – manchmal mit tödlichem Ausgang. In diesen Fällen betrafen die häufig berichteten Symptome hämatologische und gastrointestinale Reaktionen. Es traten z. B. Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmarkdepression, Mukositis, Stomatitis, Mundgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Ulzerationen und gastrointestinale Blutungen auf. In einigen Fällen gab es keine Anzeichen einer Intoxikation. Es gibt Berichte über Todesfälle aufgrund einer Überdo-

# Lantarel® Tabletten



sierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung  
Als spezifisches Antidot zur Neutralisation toxischer Nebenwirkungen von Methotrexat steht Calciumfolinat zur Verfügung. So können bei einem Abfall der Leukozyten unter niedriger Methotrexat-Dosierung sobald als möglich z. B. 6–12 mg Calciumfolinat i.v. oder i.m. injiziert werden, anschließend mehrfach (mind. 4-mal) die gleiche Dosis in 3- bis 6-stündigen Abständen.

Bei einer massiven Überdosierung kann eine Hydratation und Alkalisierung des Urins notwendig sein, um eine Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner Metabolite in den renalen Tubuli zu vermeiden. Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine akute intermittierende Hämodialyse mit einem High-flux-Dialysator erreicht.

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 4.5.

Vor der Anwendung von Folsäurepräparaten empfiehlt sich eine Kontrolle der Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel, da durch die Folatgabe insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahre ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangelzustand maskiert werden kann.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Spezifische Antirheumatika

ATC-Code: M01CX01

Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert die DNS- und RNS-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der rheumatoiden Arthritis auf einem antiphlogistischen oder immunsuppressiven Effekt beruht.

Bei der Psoriasis vulgaris ist die Produktionsrate von Epithelzellen der Haut stark erhöht gegenüber der normalen Haut. Diese unterschiedliche Proliferationsrate bildet die Basis für die Anwendung von Methotrexat zur Kontrolle des psoriatischen Prozesses.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Methotrexat aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei niedrig dosierter Gabe (Dosierungen zwischen 7,5 mg/m<sup>2</sup> und 80 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit ca. 70 %, jedoch sind inter- und intraindividuell erhebliche Schwankungen möglich (25–100%). Maximale Serumkonzentrationen werden nach 1–2 Stunden erreicht.

Die Bioverfügbarkeit der subkutanen, intravenösen und der intramuskulären Applikation ist vergleichbar.

Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt ca. 50 %. Bei der Verteilung erfolgt eine Anreicherung vor allem in Leber, Niere und Milz in Form von Polyglutamaten, die zum Teil wochen- bis monatelang retiniert werden können. Methotrexat tritt in niedriger Dosierung nur in minimalen Mengen in den Liquor über, bei hoher Dosierung (300 mg/kg Körpergewicht) wurden im Liquor Konzentrationen zwischen 4 und 7 µg/ml gemessen. Methotrexat passiert bei Ratten und Affen die Plazentaschranke.

Die terminale Halbwertszeit beträgt im Mittel 6–7 Stunden, sie weist eine erhebliche Schwankungsbreite (3–17 Stunden) auf. Bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertszeit bis um das Vierfache verlängert sein.

Ca. 10 % der verabreichten Methotrexat-Dosis werden intrahepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxy-Methotrexat.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend unverändert renal durch Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus.

Ca. 5–20 % Methotrexat und 1–5 % 7-Hydroxy-Methotrexat werden biliär eliminiert. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf.

Die Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion verläuft deutlich verzögert. Einschränkungen der Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion sind derzeit nicht bekannt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität

Die LD<sub>50</sub> beträgt:

Orale Gabe:

Ratte: 317 mg/kg Körpergewicht  
Hund: 120 mg/kg Körpergewicht  
Maus: 65–70 mg/kg Körpergewicht

Intravenöse Gabe:

Maus: 65–70 mg/kg Körpergewicht  
Hund: 15–60 mg/kg Körpergewicht

Intraperitoneale Gabe:

Maus: 36–90 mg/kg Körpergewicht  
Ratte: 80–100 mg/kg Körpergewicht

Subkutane Gabe:

Ratte: 58 mg/kg Körpergewicht

#### Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Maus, Ratte und Hund zeigten sich toxische Effekte in Form von gastrointestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität.

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

In Langzeituntersuchungen an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Methotrexat.

Methotrexat induziert *in vitro* und *in vivo* Gen- und Chromosomenmutationen. Es besteht der Verdacht einer mutagenen Wirkung beim Menschen.

#### Reproduktionstoxikologie

Methotrexat hat nach Verabreichung im ersten Trimester der Schwangerschaft beim Menschen teratogene Wirkungen (kraniofaziale, kardiovaskuläre und Extremitäten-Fehlbildungen) gezeigt. Aus den bisher bekannten exponierten 42 Schwangerschaften ergibt sich ein Fehlbildungsrisiko von ca. 1 : 14. Bei Beendigung der Methotrexat-Therapie vor der Konzeption sind normale Schwangerschaften beschrieben worden. Teratogene Wirkungen sind bei vier Spezies (Ratte, Maus, Kaninchen, Katze) festgestellt worden. Bei Rhesusaffen traten keine dem Menschen vergleichbaren Fehlbildungen auf.

Methotrexat geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Nach Gaben von 22,5 mg/Tag wurde ein Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis von 0,08 gefunden. Sollte eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich werden, ist abzustillen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat

### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß, hexagonale Flaschen und Schraubverschlüsse mit Öffnungshilfe aus Polyethylen (HDPE)

Packungsgrößen:

Lantarel 2,5 mg

10 Tabletten N 1

OP mit 20 Tabletten N 2

OP mit 30 Tabletten N 3

Lantarel 7,5 mg

10 Tabletten N 1

20 Tabletten N 2

30 Tabletten N 3

Lantarel 10 mg

10 Tabletten N 1

20 Tabletten N 2

30 Tabletten N 3

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PFIZER PHARMA GmbH  
Linkstr. 10  
10785 Berlin  
Tel.: 030 550055-51000  
Fax: 030 550054-10000

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Lantarel 2,5 mg: 9709.00.00  
Lantarel 7,5 mg: 9709.02.00  
Lantarel 10 mg: 9709.03.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
21. November 1991  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:  
12. Februar 2007

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt