

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methotrexamed® 25 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 25 mg Methotrexat.

Eine Fertigspritze mit 0,3 ml Injektionslösung enthält 7,5 mg Methotrexat.

Eine Fertigspritze mit 0,4 ml Injektionslösung enthält 10 mg Methotrexat.

Eine Fertigspritze mit 0,6 ml Injektionslösung enthält 15 mg Methotrexat.

Eine Fertigspritze mit 0,8 ml Injektionslösung enthält 20 mg Methotrexat.

Eine Fertigspritze mit 1,0 ml Injektionslösung enthält 25 mg Methotrexat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Das Arzneimittel enthält maximal 5,21 mg Natrium pro ml (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Das Arzneimittel ist eine klare, gelbliche Injektionslösung mit einem pH-Wert von 7,0–9,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Aktive rheumatoide Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Behandlung mit Basistherapeutika (sog. Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) indiziert ist.
- Polyarthritische Formen von schwerer aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) inadäquat war.
- Schwere Formen von Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die nicht ausreichend mit konventionellen Therapie-Methoden wie Phototherapie, PUVA-Therapie und Retinoiden behandelt werden können, sowie bei schwerer Psoriasis arthropathica.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Methotrexat sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die mit den unterschiedlichen Eigenschaften des Arzneimittels sowie dessen Wirkungsweise vertraut sind. Die Verabreichung sollte routinemäßig von medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden. Sollte es die klinische Situation erlauben, kann der behandelnde Arzt in bestimmten Fällen die Verabreichung der Patientin bzw. dem Patienten selbst überlassen. In diesen Fällen muss der Arzt genaue Anweisungen zur Verabreichung geben.

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat:
Methotrexamed zur Therapie von rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen darf nur 1 × wöchentlich angewendet werden.

Fehlerhafte Dosierung kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden Nebenwirkungen führen. Bitte lesen Sie Abschnitt 4.2 dieser Fachinformation sehr sorgfältig.

Dosierung

Methotrexamed wird einmal wöchentlich injiziert! Patienten müssen unmissverständlich davon in Kenntnis gesetzt werden, dass Methotrexamed nur einmal wöchentlich verabreicht werden darf! Es wird empfohlen, einen bestimmten Wochentag als so genannten „Injektionstag“ festzulegen.

Aufgrund der mit zunehmendem Alter verminderten Leber- und Nierenfunktion sowie geringerer Folatreserven sollte eine Reduzierung der Dosis bei älteren Patienten in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat, die einmal wöchentlich subkutan oder intramuskulär verabreicht wird (siehe unter Abschnitt „Art und Dauer der Anwendung“).

Je nach individueller Krankheitsaktivität und der Verträglichkeit für den Patienten kann die Dosis schrittweise um 2,5 mg pro Woche erhöht werden. Eine wöchentliche Dosis von 25 mg sollte nicht überschritten werden.

Dosierungen über 20 mg/Woche können jedoch mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, einhergehen. Ein Ansprechen auf die Therapie kann nach ca. 4–8 Wochen erwartet werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Kinder und Jugendliche mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 10–15 mg/m² Körperoberfläche (KOF)/Woche.

Bei therapieresistenten Fällen kann die wöchentliche Dosierung auf bis zu 20 mg/m² KOF/Woche erhöht werden. Wenn die Dosierung erhöht wird, ist jedoch die Frequenz von Kontrolluntersuchungen zu erhöhen.

Patienten mit JIA sollten stets an ein rheumatologisches Zentrum verwiesen werden, das auf die Behandlung von Kindern/Jugendlichen spezialisiert ist.

Die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit schweren Formen von Psoriasis und Psoriasis arthropathica

Es empfiehlt sich, eine Testdosis von 5–10 mg parenteral eine Woche vor Therapiebeginn zu verabreichen, um idiosynkratische Nebenwirkungen nachzuweisen.

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich als subkutane oder intramuskuläre Applikation.

Die Dosis sollte bei Bedarf erhöht werden, sollte aber eine maximale wöchentliche Dosis von 30 mg Methotrexat nicht übersteigen.

Ein Ansprechen auf die Therapie kann im Allgemeinen nach ca. 2–6 Wochen erwartet werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Methotrexat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewandt werden. Die Dosis sollte wie folgt angepasst werden:

Kreatinin-Clearance (ml/min)

> 50: 100 % der Dosis

20–50: 50 % der Dosis

< 20: Methotrexat darf nicht verabreicht werden

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit signifikanter, bestehender oder früherer Lebererkrankung, besonders wenn diese auf Alkohol zurückzuführen ist, sollte Methotrexat, wenn überhaupt, nur mit größter Vorsicht verabreicht werden. Wenn der Bilirubinwert > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) beträgt, ist Methotrexat kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Methotrexat kann subkutan oder intramuskulär angewendet werden.

Für den einmaligen Gebrauch.

Die Gesamtdauer der Therapie wird vom Arzt festgelegt.

Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis, der schweren Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica mit Methotrexamed stellt eine Langzeittherapie dar.

Rheumatoide Arthritis

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kann ein Ansprechen auf die Therapie nach 4–8 Wochen erwartet werden. Nach dem Aussetzen der Behandlung können die Symptome wieder auftreten.

Schwere Formen von Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica

Ein Ansprechen auf die Therapie kann im Allgemeinen nach ca. 2–6 Wochen erwartet werden. In Abhängigkeit vom Krankheitsbild und von Änderungen der Laborwerte kann die Therapie fortgesetzt oder abgesetzt werden.

Besonderer Hinweis

Bei einem Wechsel von oraler Verabreichung zu parenteraler Anwendung kann eine Dosisreduktion erforderlich werden, die durch die schwankende Bioverfügbarkeit von Methotrexat nach oraler Verabreichung bedingt ist.

Eine Folsäure- oder Folinsäure-Substitution kann gemäß aktuellen Therapierichtlinien in Erwägung gezogen werden.

Jeglicher Kontakt von Methotrexat mit der Haut oder der Schleimhaut muss vermieden werden! Bei Kontamination müssen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden! Siehe Abschnitt 6.6.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2),
- Alkoholmissbrauch,
- Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance geringer als 20 ml/min, siehe Abschnitt 4.2),
- vorbestehenden Blutdyskrasien, wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie,
- schweren, akuten oder chronischen Infektionen, wie Tuberkulose und HIV, Geschwüren in der Mundhöhle und bekannten aktiven gastrointestinalen Geschwür-Erkrankungen,
- Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- gleichzeitiger Impfung mit Lebendimpfstoffen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten müssen unmissverständlich darüber informiert werden, dass Methotrexamed nur **einmal wöchentlich** verabreicht werden darf und nicht jeden Tag.

Patienten müssen während einer Therapie angemessen überwacht werden, damit Anzeichen für mögliche toxische Effekte oder Nebenwirkungen mit geringstmöglicher Verzögerung erkannt und ausgewertet werden können. Dementsprechend sollte Methotrexat nur von Ärzten, deren Wissen und Erfahrung die Therapie mit Antimetaboliten einschließt, oder unter deren Aufsicht verabreicht werden. Aufgrund der Möglichkeit von schweren oder sogar fatalen toxischen Reaktionen muss der Patient umfassend über die bestehenden Risiken und die empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen aufgeklärt werden. Dennoch können Dosen über 20 mg/Woche mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, in Verbindung gebracht werden.

Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen während und kurz nach der Therapie zu Fertilitätsstörung, Oligospermie, Menstruationsstörung und Amenorrhö führt. Darüber hinaus verursacht Methotrexat beim Menschen Embryotoxizität, Fehlgeburten und fetale Fehlbildungen. Die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzung sollten deswegen mit Patienten und Patientinnen im gebärfähigen Alter besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Empfohlene Untersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen:

Vor dem Therapiebeginn mit Methotrexat oder der Wiederaufnahme der Methotrexat-Therapie nach einer Erholungsphase:

Vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten, Leberenzyme, Bilirubin, Serumalbumin, Röntgenaufnahme des Thorax und Nierenfunktionstests. Wenn klinisch angezeigt, müssen Tuberkulose und Hepatitis ausgeschlossen werden.

Während der Therapie (mindestens einmal im Monat während der ersten sechs Monate und danach alle drei Monate): Eine erhöhte Frequenz von Kontrolluntersuchungen sollte auch beim Erhöhen der Dosis erwogen werden.

1. Untersuchung des Mundes und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
2. Vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten. Eine durch Methotrexat verursachte hämatopoetische Suppression kann abrupt und bei anscheinend sicheren Dosierungen auftreten. Jeglicher schwerwiegender Abfall der Konzentration an Leukozyten oder Thrombozyten muss das Absetzen des Arzneimittels und eine angemessene unterstützende Therapie nach sich ziehen. Die Patienten müssen dazu aufgefordert werden, alle Anzeichen und Symptome, die auf eine Infektion hindeuten, mitzuteilen. Bei Patienten, die gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel (z.B. Leflunomid) verabreicht bekommen, sollten Blutbild und Thrombozyten engmaschig überwacht werden.
3. Leberfunktionstests: Besondere Aufmerksamkeit sollte dem Auftreten von Lebertoxizität geschenkt werden. Wenn Anomalien in Leberfunktionstests oder nach einer Leberbiopsie auftreten oder sich während der Therapie entwickeln, sollte mit der Behandlung nicht begonnen oder diese ausgesetzt werden. Solche Abweichungen sollten sich innerhalb von zwei Wochen normalisieren und die Behandlung kann nach Ermessen des Arztes wieder aufgenommen werden. Der Nutzen einer Leberbiopsie zur Überwachung der Hepatotoxizität bei rheumatologischen Indikationen ist nicht belegt.

Die Notwendigkeit einer Leberbiopsie bei Psoriasis-Patienten vor oder während der Therapie ist umstritten. Es bedarf weiterer Forschungen, um aufzuzeigen, ob fortlaufende chemische Lebertests oder Propeptid vom Kollagen Typ III die Hepatotoxizität ausreichend ermitteln können. Die Bewertung sollte von Fall zu Fall erfolgen und zwischen Patienten ohne Risikofaktoren und Patienten mit Risikofaktoren unterscheiden, wie z.B. vorherigem exzessivem Alkoholkonsum, persistierender Erhöhung der Leberenzyme, Lebererkrankungen in der Anamnese, Familienanamnese einer erblichen Lebererkrankung, Diabetes mellitus, Adipositas und anamnestisch signifikante Exposition gegenüber hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien sowie längerfristige Behandlung mit Methotrexat oder Kumulativdosen von 1,5 g oder mehr.

Überwachung der Leberenzyme im Serum: Bei Patienten wurde mit einer Häufigkeit von 13–20 % ein zeitlich begrenzter Anstieg der Transaminasen bis zum Zwei- bis Dreifachen der oberen Grenze des Normalwertes beobachtet. Im Falle eines konstanten Anstiegs der Leberenzyme sollte ein Herabsetzen der Dosierung oder das Aussetzen der Therapie in Betracht gezogen werden.

Wegen der potenziell toxischen Auswirkungen auf die Leber sollten zusätzliche hepatotoxische Arzneimittel während der Behandlung mit Methotrexat nicht eingenommen werden, es sei denn, dies ist zwingend nötig und der Konsum von Alkohol sollte vermieden oder reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine engmaschigere Überwachung der Leberenzyme sollte bei Patienten durchgeführt werden, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel einnehmen (z.B. Leflunomid). Dies gilt auch bei der gleichzeitigen Verabreichung von hämatotoxischen Arzneimitteln (z.B. Leflunomid).

4. Die Nierenfunktion muss durch Nierenfunktionstests und Untersuchungen überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.3).

Da Methotrexat hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sind im Falle einer Niereninsuffizienz erhöhte Serumkonzentrationen zu erwarten, was zu schweren Nebenwirkungen führen kann.

Bei Personen, bei denen die Nierenfunktion beeinträchtigt sein könnte (z.B. bei älteren Menschen), sollte die Überwachung in kürzeren Abständen stattfinden.

Dies gilt im besonderen Maße, wenn Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden, die Auswirkungen auf die Ausscheidung von Methotrexat haben, Nierenschäden verursachen (z.B. nichtsteroidale Antirheumatika) oder die potenziell zur Schädigung der Blutbildung führen können. Dehydrierung kann ebenfalls die Toxizität von Methotrexat verstärken.

5. Atmungssystem: Eine akute oder chronische interstitielle Pneumonie, oft in Verbindung mit Bluteosinophilie, kann auftreten und es wurde über Todesfälle berichtet. Zu den Symptomen zählen typischerweise Atemnot, Husten (besonders ein trockener unproduktiver Husten) und Fieber, auf welche Patienten bei jeder folgenden Visite überprüft werden müssen. Patienten müssen über die Risiken einer Pneumonie aufgeklärt werden und dazu angehalten werden, im Falle eines sich entwickelnden persistenten Hustens oder einer persistenten Atemnot sofort ihren Arzt zu kontaktieren.

Methotrexat darf Patienten mit pulmonalen Symptomen nicht mehr verabreicht werden und gründliche Untersuchungen (einschließlich Thorax-Röntgen) müssen durchgeführt werden, um eine Infektion auszuschließen. Wenn der Verdacht auf eine durch Methotrexat verursachte Lungenerkrankung besteht, sollte eine Behandlung mit Kortikosteroiden begonnen werden, und die Behandlung mit Methotrexat sollte nicht wieder aufgenommen werden.

Pulmonale Symptome erfordern eine schnelle Diagnose und das Absetzen der Methotrexat-Therapie. Pneumonitis kann bei allen Dosierungen auftreten.

6. Methotrexat kann, aufgrund seiner Auswirkungen auf das Immunsystem, den Erfolg von Impfungen beeinträchtigen

und die Ergebnisse von immunologischen Tests beeinflussen. Besondere Vorsicht ist auch bei vorhandenen, inaktiven chronischen Infektionen (z. B. Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C) geboten, da diese aktiviert werden können. Eine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen darf nicht erfolgen.

Bei Patienten, denen eine geringe Dosierung Methotrexat verabreicht wird, können maligne Lymphome auftreten. In diesem Fall muss die Therapie ausgesetzt werden. Sollte keine spontane Regression der Lymphome auftreten, muss mit einer zytotoxischen Therapie begonnen werden.

Pleuraergüsse und Aszites müssen vor Beginn der Behandlung mit Methotrexat entwässert werden.

Durchfall und ulzeröse Stomatitis können toxische Auswirkungen sein und erfordern das Abbrechen der Therapie, ansonsten können hämorrhagische Enteritis und Tod durch intestinale Perforation auftreten.

Vitaminpräparate oder andere Produkte, die Folsäure, Folinäure oder deren Derivate enthalten, können die Wirksamkeit von Methotrexat mindern.

7. Eine Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Durch Strahlung verursachte Dermatitis und Sonnenbrand können während der Methotrexat-Therapie wieder auftreten („Recall“-Reaktion). Psoriatische Läsionen können sich während UV-Einstrahlung und gleichzeitiger Verabreichung von Methotrexat verschlimmern.

Bei onkologischen Patienten, die mit Methotrexat behandelt wurden, traten Fälle von Enzephalopathie/Leukenzephalopathie auf. Dies kann auch für Patienten mit nicht-onkologischen Indikationen nicht ausgeschlossen werden.

Methotrexamed enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tierversuche ergaben, dass die Verabreichung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich Salicylsäure eine Verringerung der tubulären Methotrexat-Ausscheidung zur Folge hatte und dementsprechend dessen toxische Auswirkungen verstärkten. In klinischen Studien, bei denen NSAR und Salicylsäure als Begleitmedikation Patienten mit rheumatoider Arthritis verabreicht wurden, konnte jedoch keine Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet werden. Die Behandlung von rheumatoider Arthritis mit solchen Arzneimitteln kann während der Therapie mit Methotrexat fortgesetzt werden, sofern eine engmaschige medizinische Überwachung gewährleistet ist.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen einschließlich Lungenentzündung bei Patienten, die mit Methotrexat in Kombination mit dem TNF- α -Blocker Infliximab behandelt werden, im Vergleich zur Monotherapie mit Methotrexat. Diese Wechselwirkung kann auch für andere TNF- α -Blocker nicht ausgeschlossen werden.

Regelmäßiger Alkoholkonsum und die Gabe von zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimitteln erhöht die Wahrscheinlichkeit von hepatotoxischen Nebenwirkungen von Methotrexat.

Patienten, die potenziell hepatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin und Retinoide) während der Therapie mit Methotrexat einnehmen, sollten im Hinblick auf erhöhte Hepatotoxizität engmaschig überwacht werden. Während der Behandlung mit Methotrexat sollte der Konsum von Alkohol vermieden werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Methotrexat, Antikonvulsiva (reduzierte Serumspiegel von Methotrexat) und 5-Fluorouracil (erhöhte $t_{1/2}$ von 5-Fluorouracil) müssen beachtet werden.

Salicylate, Phenylbutazon, Phenytoin, Barbiturate, Tranquillanzien, orale Kontrazeptiva, Tetrazykline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide und p-Aminobenzoesäure verdrängen Methotrexat aus seiner Bindung an Serumalbumin und erhöhen dadurch die Bioverfügbarkeit (indirekte Dosiserhöhung).

Probenecid und milde organische Säuren können ebenfalls die tubuläre Sekretion von Methotrexat reduzieren und dadurch ebenfalls eine indirekte Erhöhung der Dosis bewirken.

Antibiotika wie Penicillin, Glycopeptide, Sulfonamide, Ciprofloxacin und Cefalotin können in Einzelfällen die renale Clearance von Methotrexat verringern, was in einer erhöhten Serumkonzentration von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität resultieren kann.

Orale Antibiotika wie Tetrazykline, Chloramphenicol und nicht-resorbierbare Breitband-Antibiotika können die intestinale Resorption von Methotrexat verringern oder den enterohepatischen Kreislauf störend beeinflussen, indem sie die intestinale Flora hemmen oder den bakteriellen Metabolismus unterdrücken.

Bei (vorangegangener) Therapie mit Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark haben können (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin), muss das Risiko von ausgeprägten Störungen der Hämatopoese während der Therapie mit Methotrexat beachtet werden.

Die gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die einen Folatmangel verursachen können (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann zu erhöhter Methotrexat-Toxizität führen. Dementsprechend ist bei Patienten mit einem bereits bestehenden Folsäuremangel besondere Vorsicht angebracht. Andererseits kann die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die Folinäure enthalten, oder Vitaminpräparaten, die Folsäure oder Derivate davon enthalten, die

Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Methotrexat und Basistherapeutika (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin) sind erhöhte toxische Auswirkungen von Methotrexat im Allgemeinen nicht zu erwarten.

Die gleichzeitige Verabreichung von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol oder Pantoprazol kann zu Wechselwirkungen führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat und Omeprazol hat zu verzögerter Ausscheidung von Methotrexat über die Niere geführt. In einem Fall wurde bei der Kombination mit Pantoprazol die Ausscheidung des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat über die Niere gehemmt, was zum Auftreten von Myalgie und Schüttelfrost führte.

Die Kombination von Methotrexat und Sulfasalazin kann die Wirkung von Methotrexat erhöhen, da Sulfasalazin zu einer Hemmung der Folsäure-Synthese führt. Dies kann zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen führen, was aber nur bei einzelnen Patienten innerhalb mehrerer Studien beobachtet werden konnte.

Methotrexat kann die Theophyllin-Clearance verringern. Bei gleichzeitiger Methotrexat-Therapie sollte deswegen der Serumspiegel von Theophyllin überwacht werden.

Der exzessive Genuss von koffein- oder theophyllinhaltigen Getränken (Kaffee, koffeinhaltige Getränke, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie vermieden werden, da die Wirkung von Methotrexat wegen der möglichen Wechselwirkung zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an den Adenosin-Rezeptoren, verringert werden kann.

Die Kombinationstherapie von Methotrexat und Leflunomid kann das Risiko einer Panzytopenie erhöhen. Methotrexat führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Mercaptopurinen. Die Dosis bei Kombination dieser beiden Wirkstoffe muss dementsprechend angepasst werden.

Besonders im Falle von orthopädischen Eingriffen, bei denen das Risiko einer Infektion sehr hoch ist, muss eine Kombination von Methotrexat mit immunmodulierenden Arzneimitteln mit Vorsicht angewandt werden.

Eine verzögerte Elimination von Methotrexat sollte bei einer Kombination mit anderen zytostatischen Wirkstoffen berücksichtigt werden.

In Anbetracht seiner möglichen Auswirkungen auf das Immunsystem kann Methotrexat Impf- und Testergebnisse verfälschen (immunologische Prozesse zur Bewertung der Immunreaktion). Während der Methotrexat-Therapie darf eine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Methotrexat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, besonders im ersten Trimester (siehe Abschnitt 5.3). Methotrexat erwies sich beim Menschen als teratogen; es wurde berichtet, dass es Fehlgeburten und/oder fetale Fehlbildungen verursacht. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren (42) ergaben eine erhöhte Inzidenz (1 : 14) von Missbildungen (kranial, kardiovaskulär und an den Extremitäten). Bei Absetzen von Methotrexat vor der Empfängnis wurde über normale Schwangerschaften berichtet.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss eine bestehende Schwangerschaft vor dem Beginn der Therapie durch das Ergreifen angemessener Maßnahmen, wie z. B. einem Schwangerschaftstest, mit Gewissheit ausgeschlossen werden. Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden und geschlechtsreife Patienten (Frauen und Männer) müssen während der Behandlung mit Methotrexamed und für mindestens 6 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Sollte es in diesem Zeitraum dennoch zu einer Schwangerschaft kommen, sollte eine medizinische Beratung bezüglich des Risikos von schädlichen Wirkungen auf das Kind in Zusammenhang mit der Behandlung erfolgen.

Da Methotrexat genotoxische Wirkungen haben kann, wird allen Frauen, die eine

Schwangerschaft anstreben, angeraten, eine genetische Beratungsstelle, wenn möglich bereits vor Therapiebeginn, zu konsultieren. Männer sollten sich bezüglich der Möglichkeit der Spermakonservierung beraten lassen, bevor sie mit der Therapie beginnen.

Stillzeit

Da Methotrexat in die Muttermilch übertritt und toxische Wirkungen beim gestillten Kind verursachen kann, ist die Therapie während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte eine Anwendung während der Stillzeit notwendig werden, muss vor Behandlungsbeginn abgestellt werden.

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

Beeinträchtigungen des Zentralnervensystems, wie Müdigkeit oder Schwindelanfälle, können während der Behandlung auftreten. Darum kann Methotrexat in Einzelfällen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen hängen von der Dosis und der Frequenz der Therapie mit Methotrexat ab. Da jedoch schwere Nebenwirkungen sogar bei geringen Dosierungen auftreten können,

ist es unabdingbar, dass der behandelnde Arzt die Patienten engmaschig überwacht. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Wenn solche Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis entweder reduziert oder die Therapie unterbrochen und angemessene Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.9). Die Methotrexat-Therapie sollte nur mit besonderer Vorsicht, nach sorgfältiger Abwägung der Notwendigkeit der Behandlung und mit erhöhter Wachsamkeit gegenüber einem möglichen erneuten Auftreten der Toxizität wieder aufgenommen werden.

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Nach intramuskulärer Verabreichung von Methotrexat können bisweilen lokale Nebenwirkungen (Brennen) oder Schädigungen (Bildung von sterilen Abszessen, Zerstörung des Fettgewebes) an der Injektionsstelle auftreten.

Die subkutane Verabreichung von Methotrexat zeigt eine gute lokale Verträglichkeit. Bis jetzt konnten nur schwache Hautreaktionen beobachtet werden, deren Zahl mit der Dauer der Behandlung abnimmt.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt.

Siehe Tabelle

Organsystem- klasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					Sepsis, opportunistische Infektionen (können in manchen Fällen zum Tod führen), durch das Zytomegalie-Virus hervorgerufene Infektionen	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Einzelne Fälle von Lymphomen, die in einigen Fällen zurückgingen, sobald die Behandlung mit Methotrexat beendet wurde. ¹			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie	Panzytopenie, Agranulozytose, hämatopoetische Störungen	Megaloblastische Anämie	Schwere Verläufe von Knochenmark- depression, aplastische Anämie, Lymphadenopathie, lymphoproliferative Störungen (teilweise reversibel), Eosinophilie und Neutropenie	

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Organsystem- klasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems					Immunsuppression, Hypogammaglobuli- nämie	
Psychiatrische Erkrankungen					Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit	Schwindel, Verwirrung, Depression, epileptische Anfälle	Schwer beeinträch- tigtes Sehvermögen, Stimmungsschwan- kungen	Schmerz, muskuläre Asthenie oder Par- ästhesie der Extre- mitäten, Störungen des Geschmacks- sinnes (metallischer Geschmack), Menin- gismus (Lähmung, Erbrechen), akute aseptische Meningitis	Leukenze- phalopathie
Augenerkrankungen				Störungen des Sehvermögens	Konjunktivitis, Retinopathie	
Herzerkrankungen				Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade		
Gefäßerkrankungen				Hypotonie, throm- boembolische Ereig- nisse ²		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungenkomplika- tionen aufgrund von interstitieller Alveolitis/ Pneumonitis und da- raus resultierende To- desfälle (unabhängig von der Dosierung und der Dauer der Methotrexat-Thera- pie). Typische Symp- tome können sein: allgemeines Krank- heitsbild, trockener Reizhusten, Kurzat- migkeit bis hin zu Atemnot im Ruhezus- tand, Brustschmer- zen, Fieber. ³	Lungenfibrose	Pharyngitis, Atemstillstand, Asthma bronchiale	Pneumocystis- carinii-Pneumonie, Kurzatmigkeit, chronisch obstruk- tive Lungenerkran- kungen, Pleuraer- guss, Infektionen einschließlich Pneumonie wurden ebenfalls beobach- tet.	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Entzündung und Geschwürbildung auf der Mund- und Rachenschleimhaut (besonders während der ersten 24–48 Stunden nach der Verabrei- chung von Metho- trexamed), Stomati- tis, Dyspepsie	Durchfall (besonders während der ersten 24–48 Stunden nach der Verabrei- chung von Metho- trexamed)	Gastrointestinale Geschwüre und Blutungen	Enteritis, Melaena, Gingivitis, Malab- sorption	Hämatemesis, toxi- sches Megakolon	

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Organsystem- klasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Leber- und Gallen- erkrankungen	Erhöhung von Leberenzymen (ALAT, ASAT, Alkali- sche Phosphatase und Bilirubin)		Allmähliche Verfet- tung der Leber, Fibrose und Zirrhose (tritt trotz regelmä- ßiger Überwachung und normaler Leber- enzyme oft auf), diabetischer Stoff- wechsel, Absinken des Serumalbumins	Akute Hepatitis und Hepatotoxizität	Reaktivierung von chronischer Hepa- titis, akute Leberde- generation, des Weiteren wurden Herpes-simplex, Hepatitis und Leberinsuffizienz beobachtet (siehe auch die Anmerkun- gen zur Leberbiop- sie in Abschnitt 4.4).	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Exanthem, Erythem, Juckreiz	Nesselausschlag, Lichtempfindlichkeit, erhöhte Pigmentie- rung der Haut, Haarverlust, ver- mehrte rheumati- sche Knoten, Her- pes zoster, schmer- zende Wunden von Plaque-Psoriasis; schwere toxische Reaktionen: Vaskuli- tis, herpesartiger Hautausschlag, Stevens-Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekroly- se (Lyell-Syndrom)	Erhöhte Pigmentver- änderung der Nägel, Akne, Petechien, Ekchymose, Erythema multiforme, erythematöse Hautausschläge	Akute Paronychie, Furunkulose, Telean- giektasie, allergische Vaskulitis, Hidrade- nitis, des Weiteren wurde von Nokar- dirose, Histoplasma- und Cryptococcus- Mykose und disse- miniertem Herpes simplex berichtet.	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankun- gen			Arthralgie, Myalgie, Osteoporose	Ermüdungsfraktur		
Erkrankungen der Nieren und Harn- wege			Entzündung und Geschwürbildung der Harnblase (eventuell mit Hä- maturie), Dysurie	Nierenversagen, Oligurie, Anurie, Azotämie	Proteinurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Entzündung und Geschwürbildung der Vagina		Verlust der Libido, Impotenz, Oligo- spermie, Menstrua- tionsstörungen, Scheidenausfluss, Unfruchtbarkeit, Gynäkomastie	
Allgemeine Erkran- kungen und Be- schwerden am Ver- abreichungsort			Schwere allergische Reaktionen, die zu einem anaphylak- tischen Schock führen können		Fieber, beeinträch- tigte Wundheilung	

1 In einer kürzlich durchgeführten Studie war es nicht möglich nachzuweisen, dass die Methotrexat-Therapie die Inzidenz von Lymphomen erhöht.

2 Einschließlich arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefe Beinvenenthrombose, Retina-Venenthrombose, Lungenembolie

3 Sollten sich derartige Komplikationen abzeichnen, muss die Behandlung mit Methotrexamed sofort abgesetzt und Infektionen (einschließlich Pneumonie) ausgeschlossen werden.

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die Toxizität von Methotrexat hat vor allem Auswirkungen auf das hämatopoetische und das gastrointestinale System. Zu den Symptomen zählen Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmarkdepression, Schleimhautentzündung, Stomatitis, orale Ulzeration, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Geschwürbildung und gastrointestinale Blutungen. Einige Patienten wiesen keine Anzeichen einer Überdosierung auf. Es gibt Berichte über Todesfälle aufgrund von Sepsis, septischem Schock, Nierenversagen und aplastischer Anämie.

Therapeutische Maßnahmen bei einer Überdosierung

Calciumfolinat ist das spezifische Gegenmittel, um die toxischen Nebenwirkungen von Methotrexat zu neutralisieren. Im Fall einer unbeabsichtigten Überdosierung muss Calciumfolinat (mindestens in der gleichen Dosis wie Methotrexat oder höher) intravenös oder intramuskulär innerhalb von einer Stunde verabreicht werden. Die Therapie wird solange fortgesetzt, bis der Serumspiegel von Methotrexat unter 10^{-7} mol/l gesunken ist.

Im Falle einer massiven Überdosierung können Hydratation und Harnalkalisierung notwendig sein, um die Ablagerung von Methotrexat und/oder seinen Metaboliten in den Nierenkanälchen zu verhindern. Weder die Hämodialyse noch die Peritonealdialyse ergaben eine verbesserte Methotrexat-Ausscheidung. Eine effektive Methotrexat-Clearance wurde bei einer akuten intermittierenden Hämodialyse festgestellt, bei der ein High-Flux-Dialysator zum Einsatz kam.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyarthritischen Formen juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis arthropathica oder Psoriasis vulgaris kann die Verabreichung von Fol- oder Folsäure die Toxizität von Methotrexat reduzieren (gastrointestinale Symptome, Entzündung der Mundschleimhaut, Haarausfall und Anstieg der Leberenzyme) (siehe Abschnitt 4.5). Vor der Anwendung von Folsäure-Produkten empfiehlt es sich, die Vitamin-B₁₂-Spiegel zu überwachen, da Folsäure vor allem bei Erwachsenen über 50 Jahren ein bestehendes Vitamin-B₁₂-Defizit verdecken kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel; Antimetabolite; Folsäure-Analoga
 ATC-Code: L01BA01

Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist, der zur Klasse der zytotoxischen Wirkstoffe, bekannt als Antimetaboliten, gehört. Es wirkt durch die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolatreduktase und hemmt dadurch die DNS- und RNS-Synthese. Bislang konnte noch nicht festgestellt werden, ob die Effektivität von Methotrexat im Umgang mit Psoriasis, schwerer Psoriasis arthropathica und chronischer Polyarthrit auf einen entzündungshemmenden oder immunsuppressiven Effekt zurückzuführen ist und in welchem Maße ein durch Methotrexat induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration am Entzündungsort zu diesem Effekt beiträgt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der oralen Einnahme wird Methotrexat im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei einer Therapie mit niedriger Dosis (7,5 mg/m² bis 80 mg/m² Körperoberfläche) hat Methotrexat eine durchschnittliche Bioverfügbarkeit von ca. 70 %, obwohl beträchtliche inter- und intraindividuelle Abweichungen (25–100 %) möglich sind. Spitzenkonzentrationen im Plasma werden innerhalb von 1–2 Stunden erreicht. Subkutane, intravenöse und intramuskuläre Verabreichungen ergaben eine ähnliche Bioverfügbarkeit. Methotrexat ist zu ungefähr 50 % an Serumproteine gebunden. Bei der Verteilung in das Körpergewebe, erfolgt eine Anreicherung vor allem in Leber, Niere und Milz in Form von Polyglutamat, die über Wochen und Monate anhalten kann. Wenn Methotrexat in kleinen Dosen verabreicht wird, geht es nur geringfügig in den Liquor über; bei hohen Dosen (300 mg/kg Körpergewicht) wurden Konzentrationen zwischen 4 und 7 µg/ml im Liquor gemessen. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit liegt bei 6–7 Stunden und weist erhebliche Abweichungen (3–17 Stunden) auf. Bei Patienten mit Flüssigkeitsverlust in körpereigene Hohlräume (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertszeit bis zum 4-fachen der normalen Zeitspanne verlängert werden. Ungefähr 10 % des verabreichten Methotrexats werden in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat.

Die Ausscheidung findet hauptsächlich in unveränderter Form statt, und zwar vor allem über die Niere durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion in den proximalen Tubulus. Ungefähr 5–20 % des Methotrexats und 1–5 % des 7-Hydroxymethotrexats werden durch die Galle ausgeschieden. Es existiert ein ausgeprägter enterohepatischer Blutfluss.

Die Ausscheidung findet hauptsächlich in unveränderter Form statt, und zwar vor allem über die Niere durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion in den proximalen Tubulus. Ungefähr 5–20 % des Methotrexats und 1–5 % des 7-Hydroxymethotrexats werden durch die Galle ausgeschieden. Es existiert ein ausgeprägter enterohepatischer Blutfluss.

Im Falle einer Niereninsuffizienz verzögert sich die Ausscheidung beträchtlich. Eine Beeinträchtigung der Ausscheidung bei Leberinsuffizienz ist nicht bekannt.

Bei Ratten und Affen durchdringt Methotrexat die Plazentaschranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Chronische Toxizitätsstudien an Mäusen, Ratten und Hunden zeigten toxische Effekte in Form von gastrointestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Langzeitstudien an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben keine Evidenz für ein tumorinduzierendes Potenzial von Methotrexat. Methotrexat verursacht Gen- und Chromosomenmutationen, sowohl *in vitro* als auch *in vivo*. Beim Menschen wird ein mutagener Effekt vermutet.

Reproduktionstoxizität

Teratogene Effekte wurden bei vier Spezies (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Katzen) beobachtet. Bei Rhesusaffen traten keine Missbildungen auf, die den an Menschen beobachteten vergleichbar waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
 Natriumhydroxid-Lösung (10 %) (zur pH-Einstellung)
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
 Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Methotrexamed ist erhältlich als verblisterte 1 ml Fertigspritze aus farblosem Glas (Typ 1), Fassungsvermögen 1 ml, mit einem Kolbenstopfen aus Chlorbutylgummi (Typ I) und einer Injektionsnadel mit Schutzkappe.

Fertigspritze mit 0,3 ml in Packungen mit 1, 4, 5, 6, 10 oder 12 Fertigspritzen
 Fertigspritze mit 0,4 ml in Packungen mit 1, 4, 5, 6, 10 oder 12 Fertigspritzen
 Fertigspritze mit 0,6 ml in Packungen mit 1, 4, 5, 6, 10 oder 12 Fertigspritzen
 Fertigspritze mit 0,8 ml in Packungen mit 1, 4, 5, 6, 10 oder 12 Fertigspritzen
 Fertigspritze mit 1,0 ml in Packungen mit 1, 4, 5, 6, 10 oder 12 Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel muss entsprechend den nationalen Anforderungen zur Handhabung von zytotoxischen Stoffen gehandhabt werden.

Methotrexamed® 25 mg/ml
Injektionslösung in einer Fertigspritze**mibe** GmbH
Arzneimittel

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

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Stoffe zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

82855.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18. Oktober 2011

10. STAND DER INFORMATION

05.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt