

**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 FS® 7,5 mg  
Lantarel FS® 10 mg  
Lantarel FS® 15 mg  
Lantarel FS® 20 mg  
Lantarel FS® 25 mg  
Fertigspritze; Injektionslösung i.m./i.v./s.c.  
Methotrexat-Dinatrium

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Lantarel FS 7,5 mg  
1 Fertigspritze mit 0,3 ml Injektionslösung enthält  
8,22 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 7,5 mg Methotrexat.

Lantarel FS 10 mg  
1 Fertigspritze mit 0,4 ml Injektionslösung enthält  
10,96 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 10 mg Methotrexat.

Lantarel FS 15 mg  
1 Fertigspritze mit 0,6 ml Injektionslösung enthält  
16,44 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 15 mg Methotrexat.

Lantarel FS 20 mg  
1 Fertigspritze mit 0,8 ml Injektionslösung enthält  
21,92 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 20 mg Methotrexat.

Lantarel FS 25 mg  
1 Fertigspritze mit 1 ml Injektionslösung enthält  
27,41 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 25 mg Methotrexat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

In allen Lantarel Fertigspritzen befindet sich jetzt die hochkonzentrierte Lösung mit einer Konzentration von 25 mg/ml, die bisher nur bei der Lantarel Fertigspritze 25 mg verwendet wurde. Dadurch ist die Füllmenge der Injektionslösung bei Lantarel FS 7,5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg verringert.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Fertigspritze; Injektionslösung i.m./i.v./s.c.

Jede Fertigspritze enthält eine klare, gelbliche Injektionslösung.

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

- Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritiden)
  - 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 Polyarthritiden).

- 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**

Die Injektion von Lantarel FS erfolgt 1 x wöchentlich! Auf die Besonderheit der 1 x wöchentlichen Gabe ist der Patient/die Patientin ausdrücklich hinzuweisen! Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Injektion ausdrücklich festzulegen.

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 1 x wöchentlich als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Applikation (siehe Abschnitt „Art der Anwendung“).

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 therapierefraktären Fällen möglich, wobei eine höhere Frequenz von Kontrolluntersuchungen angezeigt ist.

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

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

Bei unveränderten Laborparametern 1 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 FS kann subkutan, intramuskulär oder intravenös injiziert werden; bei Kindern (ab dem 3. Lebensjahr) und Jugendlichen nur subkutan oder intramuskulär. Eine i.v.-Gabe bei Erwachsenen sollte als Bolusinjektion erfolgen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die Lantarel-FS-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 FS darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen 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

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, ausgeschieden, 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.

Methotrexat verursachte die **Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion oder Verschlechterung von Hepatitis-C-Infektionen**, die in einigen Fällen zum Tod führten. Einige Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung traten nach dem Absetzen von Methotrexat auf. Um eine vorbestehende Lebererkrankung bei Patienten mit früherer Hepatitis-B- oder -C-Infektion beurteilen zu können, sollten klinische und Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Daraus resultierend kann sich eine Methotrexat-Behandlung für einige Patienten als ungeeignet erweisen.

Auch bei Vorliegen anderer **inaktiver, chronischer Infektionen** wie z. B. Herpes zoster oder Tuberkulose ist 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 FS 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

Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen während und kurze Zeit nach Absetzen der Behandlung zu Fertilitätsstörungen, Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhoe führen kann. Darüber hinaus kann Methotrexat beim Menschen Embryotoxizität, Fehlgeburt und fetale Fehlbildungen verursachen. Die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzung sollten deswegen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6).

#### 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.

**Sonstiger Hinweis**

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

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

**Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen**

Während einer Methotrexat-Behandlung müssen die Patienten engmaschig beobachtet werden, einschließlich adäquater Hydratation, Urinalisation 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 2-wöchentlich 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 4–5 Tage nach Lantarel-FS-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 FS 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 Kumulativedosis 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 FS 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 Kumulativedosis von jeweils 1,0–1,5 g werden empfohlen.

Bei schweren Formen der **rheumatoiden Arthritis und Psoriasis arthropathica** stellen das Patientenalter bei Erstanwendung und die Therapiedauer Risikofaktoren für Hepatotoxizität dar. An-

dauernde Anomalien im Leberfunktions-test können Vorboden für eine Fibrose oder Zirrhose bei Patienten mit rheumatoider 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 Leberfunktions-test, 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 FS sollte nur von Ärzten verordnet werden, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung der betreffenden Krankheit mit Methotrexat verfügen.

**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 rheumatoider Arthritis eingesetzt wurden, kam es jedoch nicht zu vermehrten Nebenwirkungen. Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit derartigen Medikamenten kann unter strenger ärztlicher Überwachung während der Therapie mit Methotrexat fortgesetzt werden.

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 FS vermieden werden.

**Salicylate, Phenylbutazon, Phenytoin, Barbiturate, Tranquilizer, orale Kontrazeptiva, Tetrazykline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide und p-Aminobenzoesäure** verdrängen Methotrexat aus der Serumalbuminbindung und steigern so die biologische Verfügbarkeit (indirekte Dosiserhöhung).

**Probenecid und schwache organische Säuren** können die tubuläre Sekretion 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 Tetrazykline, 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 FS 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 FS sollen keine **Impfungen mit Lebendimpfstoffen** durchgeführt werden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Methotrexat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In tierexperimentellen Studien hat Methotrexat Reproduktionstoxizität gezeigt, besonders im 1. Trimester (siehe Abschnitt 5.3). Methotrexat erwies sich beim Menschen als teratogen, es wurde berichtet, Fehlgeburten und/oder kongenitale Anomalien zu verursachen. Daten über eine begrenzte Anzahl (42) von exponierten Schwangeren 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 Beginn der Therapie durch das Ergreifen angemessener Maßnahmen, wie z. B. einen Schwangerschaftstest, mit Gewissheit ausgeschlossen werden. Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden, und geschlechtsreife Patienten (Frauen und Männer) müssen während (und 6 Monate nach) der Behandlung mit Methotrexat zuverlässige Verhütungsmethoden 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.

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 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 übergeht und toxische Wirkungen bei gestillten Kindern verursachen kann, ist die Therapie während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte eine Anwendung während der Stillzeit notwendig werden, muss vor Behandlungsbeginn abgestillt werden.

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

Da bei der Anwendung von Lantarel FS 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 Anwendung von Lantarel FS. 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, Histo-



plasma- und Kryptokokkus-Mykosen, disseminierter Herpes simplex, durch Zytomegalievirus hervorgerufene Infektionen einschließlich Pneumonie, Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion und Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion

#### Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

Gelegentlich: maligne Lymphome, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie

Gelegentlich: Panzytopenie, Agranulozytose, Störungen der Hämatopoese

Selten: megaloblastäre Anämie

Sehr selten: schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, aplastische Anämie

Nicht bekannt: 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 Stoffwechselalage

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Appetitlosigkeit, 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 Diarrhoen 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: akute Lebernekrose

Nicht bekannt: 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, Nodulosis, schmerzhafte Erosionen 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 (als schwere toxische Erscheinung)

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, Krampfanfälle, Leukenzephalopathie/Enzephalopathie (bei parenteraler Anwendung)

Selten: Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie

Sehr selten: Schmerzen, Muskelschwäche in den Extremitäten, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Meningismus (Lähmungen, Erbrechen), akute aseptische Meningitis

#### Augenerkrankungen

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

Sehr selten: Konjunktivitis

#### Herzerkrankungen

Selten: Hypotonie

Sehr selten: Perikarditis, Perikardtampnade, 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

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

**Gelegentlich:** schwere Nephropathie, Nierenversagen

**Sehr selten:** ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen, vorübergehende Erblindung/Sehverlust

Bei **intramuskulärer Anwendung** kann es an der Injektionsstelle gelegentlich zu lokalen Nebenwirkungen (brennendes Gefühl) oder Gewebeschäden (Bildung steriler Abszesse, Untergang von Fettgewebe) kommen.

Die **subkutane Applikation** von Methotrexat weist eine gute lokale Verträglichkeit auf. Es wurden bisher nur mild ausgeprägte lokale Hautreaktionen beobachtet, deren Anzahl im Verlauf der Behandlung abnahm.

#### 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. In den Berichten zur oralen Überdosierung wurde versehentlich die Wochendosis täglich eingenommen (als Gesamtdosis oder in mehreren Einzeldosen unterteilt). Die einer oralen Überdosierung folgenden Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. 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 Überdosierung. 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. 4x) 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 antiproliferativen 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 Polyglutamat, 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 Halb-

wertszeit bis um das 4-Fache 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 1. 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

Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Die Lösung sollte klar und ohne Partikel sein.

Die Injektionslösungen sind zur Einmalverabreichung bestimmt – restliche Lösung verwerfen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lantarel FS ist in Fertigspritzen als klare, gelbliche Injektionslösung erhältlich. Jeder Umkarton enthält 1 [N1], 5 [N2], 10 oder 12 [N3] Fertigspritzen mit Lantarel FS, Einmal-Injektionskanülen und Alkoholtupfer.

### 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 oder Abfallmaterial 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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Lantarel FS 7,5 mg: 28900.01.01  
Lantarel FS 10 mg: 28900.02.01  
Lantarel FS 15 mg: 28900.03.01  
Lantarel FS 20 mg: 28900.04.01  
Lantarel FS 25 mg: 28900.05.01

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

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
13. November 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:  
03. Dezember 2007

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt