# 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Lantarel® FS 7,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Lantarel® FS 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Lantarel® FS 15 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Lantarel® FS 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Lantarel® FS 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Injektionslösung
25 mg/ml Methotrexat

# 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.

# 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält eine klare, gelbliche Injektionslösung.

# 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

- Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische 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 (chronische 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

Methotrexat sollte nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Methotrexat haben und denen die Risiken einer Behandlung mit Methotrexat vollumfänglich bekannt sind.

Dosierung

**Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Lantarel FS (Methotrexat)**
Lantarel FS (Methotrexat) darf zur Behandlung von rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen **nur einmal wöchentlich angewendet werden.** Eine fehlerhafte Dosierung von Lantarel FS (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden Nebenwirkungen, führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam.

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

*Rheumatoide Arthritis*

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich. Der Verordner sollte den Wochentag der Anwendung auf dem Rezept festlegen.
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 bis 20 mg Methotrexat. Eine Wochendosis von 20 mg Methotrexat sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

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

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

*Kinder (ab dem 3. Lebensjahr) und Jugendliche mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis*

Die empfohlene Dosis beträgt 10 bis 15 mg/m$^2$ Körperoberfläche/Woche. Der Verordner sollte den Wochentag der Anwendung auf dem Rezept festlegen. Eine höhere Dosis von 20 bis 30 mg/m$^2$ 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 Anwendung beschränkt.

*Schwere 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 bis 5 mg zur Abschätzung der Toxizität empfohlen. Der Verordner sollte den Wochentag der Anwendung auf dem Rezept festlegen.

Bei unveränderten Laborparametern 1 Woche später Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosis wird unter Überwachung der Laborparameter schrittweise (in Schritten von 5 bis 7,5 mg pro Woche) gesteigert, bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird. Eine Wochendosis von 25 mg Methotrexat sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

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

Ein Ansprechen auf die Therapie tritt im Allgemeinen nach 4 bis 8 Wochen ein. Danach wird die Therapie entsprechend dem klinischen Bild und den Laborparameterveränderungen weitergeführt oder abgesetzt.

*Dauer der Anwendung*

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.

*Ältere Patienten*

Methotrexat ist bei älteren Patienten mit äußerster Vorsicht zu verwenden. Im Hinblick auf die im fortgeschrittenen Alter verminderte Leber- und Nierenfunktion und die niedrigeren Folsäurereserven sollte die Dosierung angepasst werden.

*Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Methotrexat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Dosis sollte wie folgt angepasst werden:

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | % der anzuwendenen Dosis |
|---|---|
| ≥ 60 | 100 |
| 30-59 | 50 |
| < 30 | Methotrexat darf nicht angewendet werden. |

Art der Anwendung

Lantarel FS kann subkutan, intramuskulär oder intravenös angewendet werden; bei Kindern (ab dem 3. Lebensjahr) und Jugendlichen nur subkutan oder intramuskulär. Eine intravenöse Anwendung bei Erwachsenen sollte als Bolusinjektion erfolgen.
Die in der Packung enthaltene Nadel eignet sich nur für die subkutane Injektion. Für andere Applikationsformen (intravenös/ intramuskulär) sollten entsprechende Nadeln verwendet werden.

Patienten müssen in der korrekten Injektionstechnik unterwiesen und geschult werden, wenn sie sich Methotrexat selbst verabreichen. Die erste Injektion von Lantarel FS sollte unter direkter medizinischer Überwachung durchgeführt werden.

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

## 4.3 Gegenanzeigen

Lantarel FS darf nicht angewendet werden bei:

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
– schweren und/ oder bestehenden aktiven Infektionen
– Stomatiden, Ulzera des Magen-Darm-Trakts
– schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance geringer als 30 ml/min, siehe Abschnitt 4.2)
– ausgeprägten Leberfunktionseinschränkungen
– vorbestehenden Erkrankungen des blutbildenden Systems
– Immundefizienz
– erhöhtem Alkoholkonsum, alkoholbedingter Lebererkrankung oder anderen chronischen Lebererkrankungen
– Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

*Besondere Warnhinweise*

Der Verordner sollte den Wochentag der Anwendung auf dem Rezept festlegen. Der Verordner sollte sicherstellen, dass die Patienten verstanden haben, dass Lantarel FS (Methotrexat) nur einmal wöchentlich angewendet werden darf. Patienten sollten darin unterwiesen werden, dass es wichtig ist, dass dieses Arzneimittel nur **einmal wöchentlich** angewendet werden darf und dass eine falsche tägliche Anwendung der empfohlenen Dosis zu tödlichen Vergiftungen führte (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9). Besonders bei älteren Patienten wurden nach der **versehentlich täglichen Anwendung** der Wochendosis Todesfälle gemeldet.

*Fertilität und Fortpflanzung*
*Fertilität*
Es gibt Berichte darüber, dass Methotrexat beim Menschen während der Therapie und für kurze Zeit nach deren Absetzen zu Oligospermie, Menstruationsstörung und Amenorrhö führt. Außerdem kann es zu einer Beeinträchtigung der Fertilität führen, wobei Spermatogenese und Oogenese während der Dauer der Anwendung betroffen sind – diese Effekte scheinen nach Beendigung der Therapie reversibel zu sein.
*Teratogenität – Fortpflanzungsrisiko*
Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Abort und fetalen Fehlbildungen. Daher sind die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Spontanaborte und kongenitale Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6).
Vor der Anwendung von Lantarel FS muss bestätigt werden, dass keine Schwangerschaft vorliegt. Wenn Frauen im gebärfähigen Alter behandelt werden, müssen sie während der Therapie und für mindestens sechs Monate danach eine effektive Methode zur Empfängnisverhütung praktizieren.
Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6.

*Toxizität*

Bei Psoriasis: Wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (die tödlich sein können) sollte Methotrexat nur bei Patienten angewendet werden, die unter schwerer, therapieresistenter Psoriasis leiden und die nicht angemessen auf andere Therapien ansprechen.

Während einer Behandlung mit Methotrexat müssen die Patienten engmaschig beobachtet werden, damit Vergiftungserscheinungen schnell erkannt werden können.
Die Patienten sollten über den möglichen Nutzen und die Risiken (einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome von Toxizität) einer Methotrexat-Therapie aufgeklärt werden. Ferner sind sie über die Notwendigkeit, beim Auftreten von Vergiftungserscheinungen unmittelbar den Arzt aufzusuchen, sowie über die nachfolgend notwendige Überwachung der Vergiftungserscheinungen (inkl. regelmäßiger Labortests) zu unterrichten.

Das Absetzen von Methotrexat führt nicht immer zu einer vollständigen Rückbildung aufgetretener Nebenwirkungen.

Methotrexat wird nur langsam aus **pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen** (sog. „third space"), wie Aszites oder Pleuraergüssen, ausgeschieden, was zu einer verlängerten Plasmaeliminationshalbwertszeit und unerwarteter Toxizität führt. Diese Flüssigkeitsansammlungen sind vor einer Methotrexat-Therapie möglichst durch Punktion zu entfernen.

*Blutbildendes System*

Methotrexat kann die **Hämatopoese** unterdrücken und dadurch Anämie, aplastische Anämie, Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie und/ oder Thrombozytopenie hervorrufen. Erste Anzeichen für diese lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, Ulzerationen der Mundschleimhaut, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Vor allem während der Langzeittherapie bei älteren Patienten wurde über **megaloblastäre Anämien** berichtet.

*Leberfunktion*

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

Methotrexat kann akute **Hepatitis** und chronische, möglicherweise tödliche **Lebertoxizität** (Fibrosen und Zirrhosen) hervorrufen, aber im Allgemeinen erst nach längerer Anwendung. Akute Erhöhungen der leberbezogenen Enzyme werden häufig beobachtet. Diese sind gewöhnlich vorübergehend und asymptomatisch und keine Vorboten für eine nachfolgende Lebererkrankung. Chronische Toxizität trat gewöhnlich nach Anwendung über einen längeren Zeitraum auf (im Allgemeinen nach 2 Jahren oder mehr) und nach einer kumulativen Gesamtdosis von mindestens 1,5 g.

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 früheren Hepatitis-B- oder -C-Infektionen 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.

Bei Patienten mit insulinpflichtigem **Diabetes mellitus** ist grundsätzlich erhöhte Vorsicht geboten, weil sich unter Methotrexat-Therapie vereinzelt eine Leberzirrhose ohne intermittierendem Transaminasenanstieg entwickelte.

*Nierenfunktion*

Da Methotrexat hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, werden bei einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöhte, länger anhaltende Serumkonzentrationen erwartet, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können.

Bei Patienten mit **eingeschränkter Nierenfunktion** (z. B. ältere Patienten) 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). Wenn Risikofaktoren wie z. B. Nierenfunktionsstörungen einschließlich leichter Nierenbeeinträchtigungen vorliegen, ist die gemeinsame Verabreichung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika nicht empfohlen.

Unter einer Therapie mit Methotrexat kann sich eine Verschlechterung der Nierenleistung mit einem Anstieg bestimmter Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum) entwickeln und ein **akutes Nierenversagen** mit Oligurie/ Anurie zur Folge haben. Dies ist wahrscheinlich durch Präzipitation von Methotrexat und seiner Metabolite in den renalen Tubuli bedingt.

Zustände, die zur **Dehydratation** führen, wie Erbrechen, Diarrhö oder Stomatitis, können die Toxizität von Methotrexat aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel steigern. In diesen Fällen sollte eine unterstützende Therapie eingeleitet und eine Unterbrechung der Anwendung von Methotrexat bis zum Sistieren der Symptome erwogen werden.

*Gastrointestinale Erkrankungen*

Beim Auftreten von **ulzerativer Stomatitis** oder **Diarrhöen, Hämatemesis, Schwarzfärbung des Stuhls** oder **Blut im Stuhl** ist die Therapie zu unterbrechen, da ansonsten eine hämorrhagische Enteritis und durch Darmperforation bedingte Todesfälle auftreten können.

*Immunsystem*

Methotrexat kann aufgrund seiner möglichen Wirkung auf das Immunsystem **Impf- und Testergebnisse** (immunologische Testverfahren zur Erfassung der Immunreaktivität) verfälschen. Während einer Methotrexat-Therapie durchgeführte Impfungen können wirkungslos sein. Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos sollten während einer Therapie mit Methotrexat keine **Impfungen mit Lebendvakzinen** durchgeführt werden.

*Lungenfunktion*

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit **eingeschränkter Lungenfunktion**.

**Pulmonale Komplikationen, Pleuraerguss, Alveolitis oder Pneumonitis** mit Symptomen wie trockenem Reizhusten, Fieber, allgemeinem Krankheitsgefühl, Husten, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Hypoxämie und Infiltration im Thorax-Röntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie können Anzeichen für eine möglicherweise gefährliche Schädigung mit möglichem tödlichem Ausgang sein. Lungenbiopsien erbrachten unterschiedliche Befunde (z. B. interstitielles Ödem, mononukleäre Infiltrate oder nicht verkäsende Granulome). Bei Verdacht auf diese Komplikationen ist die Behandlung mit Methotrexat sofort abzusetzen und eine sorgfältige Untersuchung, u. a. zum Ausschluss von Infektionen und Tumoren, erforderlich. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie akut auftreten, waren nicht immer vollständig reversibel und wurden schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/Woche berichtet.

Außerdem wurde von **pulmonaler alveolärer Blutung** bei der Anwendung von Methotrexat bei rheumatologischen und ähnlichen Indikationen berichtet. Dieses Ereignis kann auch mit Vaskulitis und anderen Komorbiditäten in Verbindung stehen. Es sollte eine sofortige Untersuchung in Betracht gezogen werden, wenn Verdacht auf eine pulmonale alveoläre Blutung besteht, um die Diagnose zu bestätigen.

Während der Methotrexat-Therapie können **opportunistische Infektionen** einschließlich einer **Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie** auftreten, die tödlich verlaufen können. Wenn sich ein Patient mit Lungensymptomen vorstellt, sollte die Möglichkeit einer Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie in Betracht gezogen werden.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Über das Auftreten schwerer, gelegentlich tödlich verlaufener **Hautreaktionen** wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) nach einmaliger oder kontinuierlicher Methotrexat-Anwendung wurde berichtet.

**Hauttoxizität:** Über epidermale Nekrosen, meist zusammen mit Leukopenie, Thrombozytopenie und Schleimhautläsionen, wurde unter Behandlung mit Methotrexat berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Hautreaktion kann klinisch dem Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder der toxischen epidermalen Nekrose (TEN) ähneln. Die Patienten sollten über die Zeichen und Symptome der schweren kutanen Nebenwirkungen informiert werden und sofort ihren Arzt konsultieren, wenn sie darauf hindeutende Zeichen oder Symptome beobachten. Wenn Zeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, ist Methotrexat sofort abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Als Maßnahme bei epidermaler Nekrose wurde eine Behandlung mit Folinsäure beschrieben. Die Behandlung mit Methotrexat darf erst wieder aufgenommen werden, nachdem SJS und TEN ausgeschlossen worden sind.

**Photosensitivität:** Bei einigen Personen, die Methotrexat einnehmen, wurde eine Photosensitivität beobachtet, die sich durch eine übertriebene Sonnenbrandreaktion manifestiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder UV-Strahlen sollte vermieden werden, sofern sie nicht medizinisch indiziert ist. Patienten sollten einen geeigneten Sonnenschutz verwenden, um sich vor intensivem Sonnenlicht zu schützen.

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

*Neubildungen*

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.

*Nervensystem*

Die intravenöse Anwendung von Methotrexat kann zu akuter **Enzephalitis** und akuter **Enzephalopathie** mit Todesfolge führen. Es liegen Berichte vor über das Auftreten von Leukenzephalopathie bei Patienten, die Methotrexat p.o. erhielten.

**Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)**
Bei Patienten, die Methotrexat erhielten, wurden Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) berichtet, meist in Kombination mit anderen Immunsuppressiva. PML kann tödlich sein und sollte bei der Differentialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit neu aufgetretenen oder sich verschlechternden neurologischen Symptomen berücksichtigt werden.

*Folsäure-Supplementierung*

**Folatmangelzustände** können die Methotrexat-Toxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Fol- oder Folinsäure kann die Toxizität von Methotrexat (gastrointestinale Symptome, Stomatitis, Alopezie und Anstieg der Leberenzyme) verringern.

Vor der Einnahme von Folsäurepräparaten empfiehlt sich eine Kontrolle der Vitamin-$B_{12}$-Spiegel, da durch die Folatgabe insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahre ein Vitamin-$B_{12}$-Mangelzustand maskiert werden kann.

*Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen*

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

Vor Therapiebeginn:

- komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild
- Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP), Bilirubin
- Serumalbumin
- Hepatitis-Serologie (A, B, C)
- Nierenretentionsparameter (ggf. mit Kreatinin-Clearance)
- ggf. Tuberkulose-Ausschluss
- ggf. Thorax-Röntgen

- ggf. Lungenfunktionstest

Während der Therapie (In den ersten beiden Wochen wöchentlich, dann alle 2 Wochen 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:

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

   Die Behandlung sollte nicht begonnen bzw. sollte abgebrochen werden, wenn bei Leberfunktionstests, anderen nicht-invasiven Untersuchungen einer Leberfibrose oder einer Leberbiopsie anhaltende oder signifikante Anomalien vorliegen.

   Ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen auf das Zwei- oder Dreifache der Obergrenze des Normbereichs wurde bei 13 bis 20 % der Patienten berichtet. Eine anhaltende Erhöhung der Leberenzyme und/ oder eine Abnahme des Serumalbumins können auf eine schwere Hepatotoxizität hinweisen. Bei anhaltend erhöhten Leberenzymen sollte eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch in Betracht gezogen werden.

   Histologischen Veränderungen, einer Fibrose und seltener einer Leberzirrhose gehen möglicherweise keine anomalen Leberfunktionswerte voraus. Es gibt Fälle von Zirrhose, bei denen die Transaminasenwerte unauffällig sind. Daher sollten für die Überwachung des Leberzustands nicht-invasive Diagnosemethoden zusätzlich zu den Leberfunktionstests in Betracht gezogen werden. Eine Leberbiopsie sollte individuell unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen und der Anamnese des Patienten sowie der mit der Biopsie verbundenen Risiken erwogen werden. Zu den Risikofaktoren für eine Hepatotoxizität gehören vorangegangener exzessiver Alkoholkonsum, anhaltend erhöhte Leberenzymwerte, Lebererkrankungen in der Anamnese, Familienanamnese einer erblichen Lebererkrankung, Diabetes mellitus, Adipositas, frühere Exposition gegenüber hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien und längerfristige Methotrexat-Therapie.

   Zusätzliche hepatotoxische Arzneimittel sollten während der Behandlung mit Methotrexat nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend notwendig. Alkoholkonsum sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Eine engmaschigere Überwachung der Leberenzyme sollte bei Patienten durchgeführt werden, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel anwenden.

   Bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus ist erhöhte Vorsicht geboten, da sich in Einzelfällen während der Methotrexat-Therapie ohne jegliche Erhöhung der Transaminasen eine Leberzirrhose entwickelt hat.
4. Kontrolle der Nierenfunktion/ Kreatinin-Werte im Serum:

   Die Nierenfunktion sollte durch Nierenfunktionstests und Urinanalysen überwacht werden.

   Bei Erhöhung des Serum-Kreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serum-Kreatinin-Werten über 2 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

   Wenn die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung besteht oder bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z. B. in höherem 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 zu Blutbildungsstörungen führen können.
5. Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung bei Vermutung einer Lungenerkrankung (z. B. interstitielle Pneumonie), insbesondere bei Vorliegen entsprechender Referenzwerte aus der Eingangsuntersuchung.

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich werden:
- während der Initialphase der Behandlung
- bei Dosisänderung
- 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)

*Anwendung bei älteren Patienten*

Ältere Patienten sollen 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).

*Kinder und Jugendliche*

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.

*Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen*

Lantarel FS enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von **Distickstoffmonoxid (Lachgas)** verstärkt die Wirkung von Methotrexat auf den Folatstoffwechsel und führt zu einer erhöhten Toxizität, wie etwa einer schweren unvorhersehbaren Myelosuppression und Stomatitis. Auch wenn dieser Effekt durch die Gabe von Calciumfolinat gemildert werden kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Distickstoffmonoxid vermieden werden.

**L-Asparaginase** antagonisiert bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat die Wirkungen von Methotrexat.

Im Tierversuch führten **nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) einschließlich Salicylsäure** zu einer Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität aufgrund erhöhter Methotrexat-Spiegel. Daher sollten diese Arzneimittel und niedrig dosiertes Methotrexat nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Todesfälle, darunter unerwartet starke Knochenmarksuppression, aplastische Anämie und gastrointestinale Toxizität sind bei gleichzeitiger Anwendung von NSAIDs und insbesondere hoch dosiertem Methotrexat berichtet worden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie z. B. einer – auch grenzwertig – eingeschränkten Nierenfunktion, wird von der gleichzeitigen Anwendung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika abgeraten.

Die gleichzeitige Anwendung von Lantarel FS und **Basistherapeutika** (z. B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin) ist nicht untersucht worden und eine Verstärkung der toxischen Wirkungen von Methotrexat ist nicht auszuschließen.

Die gleichzeitige Anwendung 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. Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten.

Die **Hepatotoxizität** von Methotrexat kann bei regelmäßigem Alkoholkonsum oder der Anwendung anderer hepatotoxischer Arzneimittel, z. B. **Azathioprin, Leflunomid, Retinoide, Sulfasalazin**, erhöht sein. Patienten, die zusätzlich hepatotoxische Arzneimittel einnehmen, sollten engmaschig überwacht werden. Alkoholkonsum sollte während der Behandlung mit Lantarel FS vermieden werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von **Metamizol** und Methotrexat kann die hämatotoxische Wirkung von Methotrexat insbesondere bei älteren Patienten verstärken. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung zu vermeiden.

Durch **Verdrängung von Methotrexat aus der Plasmaeiweißbindung** können folgende Arzneimittel die biologische Verfügbarkeit von Methotrexat steigern (indirekte Dosiserhöhung) und dessen Toxizität erhöhen: Amidopyrinderivate, para-Aminobenzoesäure, Barbiturate, Doxorubicin, orale Kontrazeptiva, Phenylbutazon, Phenytoin, Probenecid, Salizylate, Sulfonamide, Tetrazykline, Tranquilizer, Sulfonylharnstoffe, Penicilline, Pristinamycin und Chloramphenicol. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

Eine **Verminderung der tubulären Sekretion** und infolgedessen eine Steigerung der Toxizität von Methotrexat insbesondere im niedrigen Dosierungsbereich können folgende Arzneimittel bewirken: para-Aminohippursäure, nichtsteroidale Antiphlogistika, Probenecid, Salizylate, Sulfonamide und andere schwache organische Säuren können die tubuläre Sekretion von Methotrexat herabsetzen und damit ebenfalls eine indirekte Dosiserhöhung bewirken. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

**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. Amidopyrin-Derivate, Chloramphenicol, Phenytoin, Pyrimethamin, Sulfonamide, Trimethoprim/ Sulfamethoxazol, Zytostatika), ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Hämatopoese durch die Therapie mit Methotrexat zu beachten.

Die gleichzeitige Anwendung 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 Anwendung von **Folinsäure-haltigen Arzneimitteln sowie Vitaminzubereitungen, die Folsäure oder ihre Derivate enthalten**, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

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 sollten bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat die Theophyllin-Spiegel überwacht werden.

Eine übermäßige Einnahme **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 einer Panzytopenie erhöhen.

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

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von **Triamteren** und Methotrexat sind Fälle von Knochenmarksuppression und erniedrigten Folatspiegeln beschrieben worden.

**Amiodaron** führte bei Patienten, die Methotrexat zur Psoriasistherapie erhielten, zu ulzerierenden Hautläsionen.

Es wurde von einigen Patienten mit Psoriasis berichtet, bei denen bei gleichzeitiger Methotrexat- und **PUVA-Therapie** Hautkrebs aufgetreten ist.

Eine **Strahlentherapie** während der Methotrexat-Therapie kann das Nekroserisiko in Weichteilgewebe oder Knochen erhöhen.

Während einer Therapie mit Lantarel FS sollen keine **Impfungen mit Lebendimpfstoffen** durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

*Frauen im gebärfähigen Alter/ Empfängnisverhütung bei Frauen*

Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden und müssen während und mindestens 6 Monate nach Abschluss der Therapie mit Methotrexat eine effektive Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Vor Behandlungsbeginn müssen gebärfähige Frauen über das Fehlbildungsrisiko durch Methotrexat aufgeklärt werden. Außerdem muss eine bestehende Schwangerschaft durch geeignete Maßnahmen wie einen Schwangerschaftstest mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Während der Behandlung sollten Schwangerschaftstests nach klinischem Bedarf vorgenommen werden (z. B. nach nicht erfolgter Empfängnisverhütung). Gebärfähige Patientinnen müssen über Schwangerschaftsprävention und -planung beraten werden.

*Empfängnisverhütung bei Männern*

Es ist nicht bekannt, ob Methotrexat sich im Samen anreichert. In tierexperimentellen Studien hat sich Methotrexat als genotoxisch erwiesen, sodass das Risiko genotoxischer Auswirkungen auf das Sperma nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Begrenzte klinische Evidenz deutet nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten besteht, wenn der Vater Methotrexat in geringen Dosen erhalten hat (weniger als 30 mg/Woche). Für höhere Dosen liegen keine ausreichenden Daten vor, um das Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten nach väterlicher Exposition einzuschätzen.
Als Vorsichtsmaßnahme sollten sexuell aktive männliche Patienten oder ihre weiblichen Partner während und mindestens 3 Monate nach Abschluss der Therapie mit Methotrexat zuverlässige Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden. Männer sollten während der Therapie und während eines Zeitraums von 3 Monaten nach Absetzen von Methotrexat keinen Samen spenden.

*Schwangerschaft*

Methotrexat ist bei nicht onkologischen Indikationen während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn während der Behandlung mit Methotrexat und bis zu 6 Monate danach eine Schwangerschaft eintritt, muss eine medizinische Beratung über das Risiko schädlicher, im Zusammenhang mit der Therapie stehender Wirkungen auf das Kind erfolgen. Außerdem sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden, um die normale Entwicklung des Fetus zu bestätigen.
In tierexperimentellen Studien hat Methotrexat eine Reproduktionstoxizität gezeigt, insbesondere im ersten Trimenon (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Methotrexat beim Menschen eine teratogene Wirkung hat; es wurde berichtet, den Tod des Fetus und/ oder kongenitale Fehlbildungen zu verursachen (wie kraniofazial, kardiovaskulär, das Zentralnervensystem und die Extremitäten betreffend).

Methotrexat ist ein starkes humanes Teratogen, das bei einer Exposition während der Schwangerschaft das Risiko für spontane Aborte, intrauterine Wachstumsstörungen und kongenitale Fehlbildungen erhöht.

- Spontane Aborte wurden bei 42,5 % der Schwangeren unter Methotrexat in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) beobachtet. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, betrug die Rate gemeldeter Aborte 22,5 %.

- Schwerwiegende Geburtsfehler traten bei 6,6 % der Lebendgeburten von Frauen auf, die während der Schwangerschaft Methotrexat in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) erhalten hatten. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, waren etwa 4 % der Lebendgeburten betroffen.

Für die Exposition gegenüber höheren Methotrexat-Dosen als 30 mg/Woche während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten vor, aber es sind höhere Raten spontaner Aborte und kongenitaler Fehlbildungen zu erwarten.

War Methotrexat vor der Empfängnis abgesetzt worden, wurde über normale Schwangerschaften berichtet.

*Stillzeit*

Da Methotrexat beim Menschen in die Muttermilch übergeht und toxische Wirkungen bei gestillten Kindern verursachen kann, ist die Therapie während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte die Anwendung von Methotrexat während der Stillzeit notwendig sein, muss vor Behandlungsbeginn abgestillt werden.

*Fertilität*

Methotrexat beeinträchtigt die Spermatogenese und Oogenese und kann die Fertilität verringern. Es gibt Berichte, dass Methotrexat beim Menschen Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö auslöst. Diese Effekte scheinen in den meisten Fällen nach Beendigung der Therapie reversibel zu sein.

## 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, können im Einzelfall die Verkehrstüchtigkeit und/ oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

Inzidenz und Schweregrad von Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von der Dosierung und der Dauer der Methotrexat-Behandlung. Da es jedoch auch bei niedriger Dosierung und jederzeit während der Therapie 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. Einige der u. g. schwerwiegenden Nebenwirkungen können jedoch in sehr seltenen Fällen einen plötzlichen Tod zur Folge haben.

Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollte je nach deren Schweregrad und Intensität die Dosis 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.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Thrombozytopenie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Schwindel, Husten, Appetitlosigkeit, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen und Ulzerationen der Mund- und Rachenschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat), Anstieg der Leberenzyme und des Bilirubins, Alopezie, erniedrigte Kreatinin-Clearance, Erschöpfung und Unwohlsein.

Ulzerationen der Mundschleimhaut sind gewöhnlich die ersten klinischen Anzeichen von Toxizität.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1 000 bis < 1/100
Selten: ≥ 1/10 000 bis < 1/1 000
Sehr selten: < 1/10 000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

| | |
|---|---|
| Häufig: | Herpes zoster |
| Gelegentlich: | opportunistische Infektionen, die tödlich verlaufen können |
| Selten: | Sepsis (einschließlich tödlich verlaufende) |
| Sehr selten: | Herpes-simplex-Hepatitis, Kryptokokkose, Histoplasmose, Zytomegalievirus-Infektionen (einschließlich Pneumonie), disseminierter Herpes simplex, Nokardiose, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie* |
| Nicht bekannt: | Pneumonie, Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion, Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion |

### Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | maligne Lymphome* |
| Nicht bekannt: | Hautkrebs (siehe auch Abschnitt 4.5) |

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

| | |
|---|---|
| Sehr häufig: | Thrombozytopenie, Leukopenie |
| Häufig: | Anämie, Panzytopenie, Knochenmarkdepression, Agranulozytose |
| Selten: | megaloblastäre Anämie |
| Sehr selten: | aplastische Anämie, Eosinophilie, Neutropenie, Lymphadenopathie (z. T. reversibel), lymphoproliferative Erkrankungen[a] |

[a] Lymphome/ lymphoproliferative Erkrankungen: Es wurde von einzelnen Fällen von Lymphomen und anderen lymphoproliferativen Erkrankungen berichtet, die nach Beendigung der Behandlung mit Methotrexat in einigen Fällen abklangen.

### Erkrankungen des Immunsystems

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, Immunsuppression |
| Sehr selten: | Hypogammaglobulinämie |

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | Diabetes mellitus |

### Psychiatrische Erkrankungen

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | Depressionen |
| Selten: | Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen |

### Erkrankungen des Nervensystems

| | |
|---|---|
| Sehr häufig: | Kopfschmerzen, Schwindel |
| Häufig: | Benommenheit |
| Gelegentlich: | Hemiparese, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Leukenzephalopathie/ Enzephalopathie* |
| Selten: | Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie |
| Sehr selten: | Muskelschwäche und Schmerzen in den Extremitäten, Parästhesie/ Hypoästhesie, Dysgeusie (metallischer Geschmack), akute aseptische Meningitis, Meningismus (Lähmungen, Erbrechen), Hirnnervensyndrom |
| Nicht bekannt: | Neurotoxizität, Arachnoiditis, Paraplegie, Stupor, Ataxie, Demenz, Druckerhöhung des Liquor cerebrospinalis |

### Augenerkrankungen

| | |
|---|---|
| Häufig: | Konjunktivitis |
| Selten: | Sehstörungen, z. T. schwerwiegend, Retina-Venenthrombose |
| Sehr selten: | periorbitale Ödeme, Blepharitis, Epiphora, Photophobie, vorübergehende Erblindung, Sehverlust |
| Nicht bekannt: | Retinopathie |

### Herzerkrankungen

| | |
|---|---|
| Sehr selten: | Perikarditis, Perikardtamponade, Perikarderguss |

### Gefäßerkrankungen

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | Vaskulitis, allergische Vaskulitis |
| Selten: | Hypotonie, thromboembolische Ereignisse (einschließlich arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose) |

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

| | |
|---|---|
| Sehr häufig: | Husten |
| Häufig: | Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Alveolitis/ Pneumonitis und hierdurch bedingte Todesfälle (unabhängig von Dosis und Dauer der Behandlung mit Methotrexat) |
| Gelegentlich: | Lungenfibrose, Pleuraerguss |
| Selten: | Pharyngitis, Atemstillstand, Lungenembolie |
| Sehr selten: | chronische interstitielle Lungenerkrankung, Asthma bronchiale-ähnliche Reaktionen mit Husten, Dyspnoe, pathologischer Befund im Lungenfunktionstest |
| Nicht bekannt: | Hypoxie, pulmonale alveoläre Blutung |

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

| | |
|---|---|
| Sehr häufig: | Appetitlosigkeit, Diarrhö (vor allem innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat), Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen und Ulze- |

| | |
|---|---|
| | rationen der Mund- und Rachenschleimhaut (vor allem innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat) |
| Gelegentlich: | gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen, Pankreatitis |
| Selten: | Enteritis, Gingivitis, Meläna |
| Sehr selten: | Hämatemesis |
| Nicht bekannt: | nichtinfektiöse Peritonitis, toxisches Megakolon, Darmperforation, Glossitis |

### Leber- und Gallenerkrankungen*

| | |
|---|---|
| Sehr häufig: | Anstieg der Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalische Phosphatase) und des Bilirubins |
| Gelegentlich: | Hepatotoxizität, hepatische Steatose, chronische Leberfibrose und Leberzirrhose, Abfall des Serumalbumins |
| Selten: | akute Hepatitis |
| Sehr selten: | akute Lebernekrose, akuter Leberzerfall, Leberversagen |

(siehe auch Abschnitt 4.4)

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

| | |
|---|---|
| Sehr häufig: | Alopezie |
| Häufig: | Exantheme, Erytheme, Juckreiz, Hautulzerationen |
| Gelegentlich: | als schwere toxische Erscheinungen: herpetiforme Hauteruptionen, Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)*; Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, verstärkte Pigmentierung der Haut, Nodulosis, schmerzhafte Erosionen von psoriatischen Plaques, Wundheilungsstörungen |
| Selten: | Akne, Petechien, Ekchymosen, Erythema multiforme, erythematöse Hautausschläge, verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse |
| Sehr selten: | Furunkulose, Teleangiektasie, akute Paronychie |
| Nicht bekannt: | Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [DRESS]), Dermatitis, Exfoliation der Haut/ exfoliative Dermatitis, epidermale Nekrosen |

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | Arthralgie, Myalgie, Osteoporose |
| Selten: | Belastungsfraktur |
| Nicht bekannt: | Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen) |

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

| | |
|---|---|
| Sehr häufig: | erniedrigte Kreatinin-Clearance |
| Gelegentlich: | Nephropathie, Nierenversagen, Zystitis mit Ulzerationen (evtl. mit Hämaturie), Blasenentleerungsstörungen, Dysurie, Oligurie, Anurie |
| Selten: | Hyperurikämie, erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum, Azotämie |
| Sehr selten: | Hämaturie, Proteinurie |

### Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

| | |
|---|---|
| Gelegentlich: | fetale Missbildungen |
| Selten: | Abort |
| Sehr selten: | fetaler Tod |

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: vaginale Ulzerationen und Entzündungen
Selten: vorübergehende Oligospermie, vorübergehende Menstruationsstörungen
Sehr selten: gestörte Oogenese/ Spermatogenese*, Unfruchtbarkeit*, Zyklusstörungen, Libidoverlust, Impotenz, Scheidenausfluss, Gynäkomastie
Nicht bekannt: urogenitale Dysfunktion

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

| | |
|---|---|
| Sehr häufig: | Asthenie |
| Gelegentlich: | Pyrexie |
| Nicht bekannt: | Brustschmerzen, Schüttelfrost, Ödem, Reaktion an der Injektionsstelle, Nekrose an der Injektionsstelle |

* Informationen zu schweren Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4

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 Anwendung** 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 anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

*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 mehrere Einzelgaben unterteilt).

Die einer oralen bzw. intravenösen Überdosierung folgenden Symptome betreffen hauptsächlich das hämatopoetische und gastrointestinale System. Es traten z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmarkdepression, Mukositis, Stomatitis, Mundgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen sowie gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen auf. In einigen Fällen gab es keine Anzeichen einer Intoxikation. Es gibt auch Berichte über Todesfälle aufgrund einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischen Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

*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 bis 12 mg Calciumfolinat i.v. oder i.m. injiziert werden, anschließend mehrfach (mind. viermal) die gleiche Dosis in 3- bis 6-stündigen Abständen.

Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen Methotrexat- und Calciumfolinat-Anwendung nimmt die Wirksamkeit von Calciumfolinat ab. Zur Bestimmung der optimalen Dosis und Dauer der Calciumfolinat-Anwendung ist die Beobachtung der Methotrexat-Serumspiegel erforderlich.

Bei einer massiven Überdosierung kann eine Hydratation und Alkalisierung des Urins notwendig sein, um eine Ausfällung von Methotrexat und/ oder seiner Metaboliten in den renalen Tubuli zu vermeiden. Sollte die Intoxikation durch eine erheblich verzögerte Elimination (Methotrexat-Serumspiegel) z. B. infolge einer akuten Niereninsuffizienz verursacht sein, kann eine Hämodialyse und/ oder Hämoperfusion in Erwägung gezogen werden. Eine wirksame Methotrexat-Clearance wurde durch eine Hämodialyse mit einem High-flux-Dialysator erreicht. Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiphlogistika und Antirheumatika; Spezifische Antirheumatika
ATC-Code: M01CX01

Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es wird z. T. über ein aktives Transportsystem für reduzierte Folsäure in die Zelle aufgenommen und dort fest gebunden. Methotrexat hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert somit 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. Dihydrofolat muss durch dieses Enzym zu Tetrahydrofolat reduziert werden, bevor dieses als Carrier für C1-Gruppen bei der Synthese von Purin-Nukleotiden und Thymidylaten verwendet werden kann. Daher bewirkt Methotrexat eine Akkumulation zellulärer Folate und hemmt die DNA-Synthese, die DNA-Reparatur und Zellnachbildung. Die Thymidylatsynthese wird durch extrazelluläre Konzentrationen an freiem Methotrexat ab $10^{-8}$ mol/l und die Purinsynthese ab $10^{-7}$ mol/l gehemmt. Die Affinität der Dihydrofolat-Reduktase zu Methotrexat ist erheblich größer als die Affinität zu Folsäure oder Dihydrofolsäure, sodass auch große Mengen an gleichzeitig zu Methotrexat gegebener Folsäure nicht die Effekte von Methotrexat umkehren. Außerdem scheint Methotrexat einen Anstieg an intrazellulärem Deoxyadenosintriphosphat zu verursachen, welches vermutlich die Ribonukleotidreduktion und die Polynukleotidligase, ein Enzym, das an der DNA-Synthese und -Reparatur beteiligt ist, hemmt.

Aktiv proliferierende Gewebe, wie maligne Zellen, das Knochenmark, fetale Zellen, Mund- und Darmmukosa, Spermatogonien sowie die Zellen der Harnblase, reagieren im Allgemeinen empfindlicher auf diese Wirkung von Methotrexat.

Bei der Psoriasis 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

*Resorption*

Nach oraler Einnahme wird Methotrexat aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei niedrig dosierter Anwendung (Dosierungen zwischen 7,5 mg/m$^2$ und 80 mg/m$^2$ Körperoberfläche) beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit ca. 70 %, jedoch sind inter- und intraindividuell erhebliche Schwankungen möglich (25 bis 100 %). Maximale Serumkonzentrationen werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit der subkutanen, intravenösen und der intramuskulären Anwendung ist vergleichbar.

Nach intramuskulärer Anwendung wird Methotrexat rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumspiegel werden innerhalb von 0,25 bis2 h erreicht.

*Verteilung*

Nach intravenöser Anwendung beträgt das anfängliche Verteilungsvolumen ca. 0,18 l/kg (18 % des Körpergewichtes) und unter Steady-State-Bedingungen ca. 0,4 bis0,8 l/kg (40 bis 80 % des Körpergewichts). Methotrexat konkurriert mit reduzierten Folaten um den aktiven Carrier-vermittelten Zellmembrantransport. Bei Serumkonzentrationen von über 100 µmol/l wird die passive Diffusion zum hauptsächlichen Transportweg, durch den wirksame intrazelluläre Konzentrationen erzielt werden können. Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt ca. 50 %.

Methotrexat erreicht die höchsten Konzentrationen in der Niere, Gallenblase, Milz, Leber, Haut sowie im Dick- und Dünndarm. Methotrexat tritt langsam in den sog. „third space" (Pleuraergüsse und Aszites) über und wird aus diesem verzögert wieder freigesetzt (wodurch es zu einer möglichen Toxizitätssteigerung kommen kann!). 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.

Geringe Mengen an Methotrexat wurden im Speichel und in der Muttermilch gefunden, zudem passiert es die Plazentaschranke.

*Biotransformation*

Bei niedriger Dosierung scheint Methotrexat keinem bedeutenden Metabolismus zu unterliegen. Nach hohen Dosen wird Methotrexat intrahepatisch zu 7-Hydroxy-Methotrexat und 2,4-Diamino-10-Methylpteroinsäure sowie intrazellulär zu Methotrexat-Polyglutamaten, welche durch Hydrolase-Enzymen zu Methotrexat zurückgebildet werden können, metabolisiert. Die Polyglutamat-Metaboliten sind Inhibitoren der Dihydrofolatreduktase und der Thymidylatsynthetase. Kleine Mengen an Methotrexat-Polyglutamaten können für eine längere Zeit im Gewebe verbleiben. Die Retention und verlängerte Wirkung dieser aktiven Metaboliten variieren zwischen verschiedenen Zellen, Geweben und Tumoren.

Die terminale Halbwertszeit beträgt bei der Anwendung niedriger Methotrexat-Dosen (≤ 30 mg/m$^2$ KOF) ca. 3 bis 10 Stunden. In der Hochdosistherapie beträgt die terminale Halbwertszeit 8 bis 15 Stunden.

Bei pädiatrischen Patienten, die Methotrexat zur Behandlung der JIA erhielten (3,75 bis 26,2 mg/m$^2$ KOF), fand sich eine terminale Halbwertszeit von 0,9 bis 2,3 Stunden.

*Elimination*

Die Elimination von Methotrexat erfolgt überwiegend renal durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus und ist abhängig von der Dosierung und Anwendungsart. Nach intravenöser Anwendung werden 80 bis 90 % der verabreichten Dosis unverändert innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Die biliäre Elimination ist beschränkt und beträgt maximal 10 % der verabreichten Dosis. Methotrexat unterliegt einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf, sodass maximal 10 % der verabreichten Dosis über die Faeces ausgeschieden werden.

Nach intravenöser Anwendung wird Methotrexat nach einer wenige Minuten dauernden Verteilungsphase während einer zweiten 12- bis 24-stündigen Phase mit einer Plasmahalbwertszeit von 2 bis 3 Stunden und während einer dritten Phase mit einer Plasmahalbwertszeit von 12 bis 24 Stunden eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Es wurde eine gute Korrelation zwischen der Methotrexat-Clearance und der endogenen Kreatinin-Clearance festgestellt. Die Gesamt-Methotrexat-Clearance beträgt durchschnittlich 12 l/h, variiert jedoch stark und ist bei höheren Dosen im Allgemeinen erniedrigt. Verzögerte Elimination ist einer der Hauptgründe für die Toxizität von Methotrexat. Einschränkungen der Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion sind derzeit nicht bekannt.

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 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 einmaligen Anwendung bestimmt – restliche Lösung ist zu 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) Fertigspritze bzw. Fertigspritzen mit Lantarel FS, die nochmal in eine innere Umhüllung verpackt ist bzw. sind, Einmal-Injektionsnadeln und Alkoholtupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 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 für zytotoxische Stoffe zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

August 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig