

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methotrexat Ebewe 10 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 10 mg Methotrexat (in Form von 10,97 mg Methotrexat-Dinatrium).

1 Fertigspritze mit 0,75 ml enthält 7,5 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 1 ml enthält 10 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 1,5 ml enthält 15 mg Methotrexat.

1 Fertigspritze mit 2 ml enthält 20 mg Methotrexat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Injektionslösung enthält 0,16 mmol (3,8 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klare, gelbe Lösung, partikelfrei.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- aktive rheumatoide Arthritis bei erwachsenen Patienten
- polyarthritische Formen von schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) (Kinder > 3 Jahre), wenn das Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) inadäquat war
- schwere, therapierefraktäre, invalidisierende Psoriasis, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Phototherapie, PUVA-Therapie und Retinoide anspricht, sowie bei schwerer Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### **Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat Ebewe (Methotrexat):**

Methotrexat Ebewe (Methotrexat) darf zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) und Psoriasis nur **einmal wöchentlich angewendet werden**. Eine fehlerhafte Dosierung von Methotrexat Ebewe (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufender Nebenwirkungen führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam.

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

Methotrexat Ebewe wird **einmal wöchentlich** injiziert.

Patienten müssen eindeutig davon in Kenntnis gesetzt werden, dass Methotrexat Ebewe **nur einmal wöchentlich** verabreicht werden darf. Es wird empfohlen, einen bestimmten Wochentag als sog. "Injektionstag" festzulegen.

Die Verabreichung sollte routinemäßig von medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden. Sollte es die klinische Situation erlauben, kann der behandelnde Arzt in bestimmten Fällen die Verabreichung der Patientin bzw. dem Patienten überlassen. In diesem Fall muss der Arzt genaue Anweisungen zur Verabreichung geben.

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

#### Dosierung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis:

Um idiosynkratische Nebenwirkungen zu erkennen, wird eine Woche vor Therapiebeginn die parenterale Verabreichung einer Testdosis empfohlen.

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat, die einmal wöchentlich subkutan, intramuskulär oder intravenös verabreicht wird. Je nach individueller Krankheitsaktivität und der Verträglichkeit durch den Patienten kann die Dosierung schrittweise um 2,5 mg pro Woche erhöht werden. Alternativ kann eine höhere Initialdosis verabreicht werden. Die durchschnittliche wöchentliche Dosis beträgt 15 – 20 mg Methotrexat. Eine wöchentliche Dosis von 20 mg sollte nicht überschritten werden. Dosierungen über 20 mg/Woche können jedoch mit beträchtlichem Ansteigen der Toxizität, vor allem mit Knochenmarkdepression verbunden sein. Ein Ansprechen auf die Therapie kann nach ca. 4-8 Wochen erwartet werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosierung schrittweise auf die geringst mögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Nach Absetzen der Behandlung können die Symptome wiederkehren.

#### Pädiatrische Patienten

Dosierung bei Kindern (> 3 Jahre) und Jugendlichen mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis

Die empfohlene Dosierung beträgt 10-15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF)/Woche. Bei therapierefraktären Fällen kann die wöchentliche Dosierung auf bis zu 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Woche erhöht werden. Sollte die Dosierung erhöht werden, ist jedoch eine erhöhte Frequenz von Kontrolluntersuchungen angebracht.

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Daten bezüglich der intravenösen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist die parenterale Gabe auf subkutane und intramuskuläre Injektionen eingeschränkt.

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

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

#### Dosierung bei Patienten mit schweren Formen von Psoriasis und Psoriasis-Arthritis:

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.

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 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 – 8 Wochen ein. Danach wird die Therapie entsprechend dem klinischen Bild und den Laborparameterveränderungen weitergeführt oder abgesetzt.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Methotrexat Ebewe sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewandt werden. In der folgenden Tabelle sind die empfohlenen Basisdosierungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgelistet; aufgrund der starken interindividuellen pharmakokinetischen Variabilität kann eine weitere Dosisanpassung notwendig sein.

<b>Kreatininclearance (ml/min)</b>	<b>% der zu verabreichenden Dosis</b>
> 80	100 %
~ 60 – 80	~ 63 - 75 %
< 60	Anwendung einer Alternativtherapie

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

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

#### Ältere Patienten:

Aufgrund der eingeschränkten Funktion von Leber und Nieren sowie wegen der bei höherem Alter auftretenden geringen Folsäurereserven sollte bei älteren Patienten eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

#### Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen (Pleuraerguss, Aszites):

Da sich die Halbwertszeit von Methotrexat bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen um das 4-fache verlängern kann, kann eine Reduktion der Dosis, in manchen Fällen auch das Absetzen von Methotrexat erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2 und 4.4).

#### Art und Dauer der Anwendung:

Dieses Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Methotrexat Ebewe Injektionslösung kann subkutan, intramuskulär oder intravenös injiziert werden.

Bei Erwachsenen sollte die intravenöse Verabreichung in Form einer Bolusinjektion erfolgen.

Siehe auch Abschnitt 6.6.

Die Gesamtdauer der Therapie wird vom Arzt festgelegt.

Vor der Anwendung muss die Lösung visuell begutachtet werden.

Nur klare, so gut wie partikelfrei Lösungen dürfen verwendet werden.

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

Die Methotrexat Ebewe-Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis, der schweren Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis stellt eine Langzeitbehandlung dar.

#### Rheumatoide Arthritis

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

### Schwere Formen von Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis

Ein Ansprechen auf die Therapie kann im Allgemeinen nach ca. 2-6 Wochen erwartet werden. In Abhängigkeit von der klinischen Situation und den Änderungen der Laborwerte kann die Therapie fortgesetzt oder abgesetzt werden.

Hinweis:

Wenn von der oralen Einnahme zur parenteralen Verabreichung gewechselt wird, kann auf Grund der variablen Bioverfügbarkeit von Methotrexat nach der oralen Einnahme eine Verringerung der Dosierung notwendig sein.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Methotrexat Ebewe ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwerer Leberfunktionseinschränkung
- Erhöhtem Alkoholkonsum (alkoholbedingter Lebererkrankung oder anderen chronischen Lebererkrankungen)
- Schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance geringer als 60 ml/min, siehe Abschnitt 4.2)
- Vorbestehenden Erkrankungen des blutbildenden Systems
- Immundefizienz
- Schweren und/oder bestehenden aktiven Infektionen
- Stomatitis, Ulzera des Magen-Darm-Trakts
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

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

#### **Besondere Warnhinweise**

**Der Verschreiber soll den Wochentag der Anwendung auf dem Rezept festlegen.**

**Der Verschreiber soll sicherstellen, dass die Patienten verstanden haben, dass Methotrexat nur einmal wöchentlich angewendet werden darf.**

**Patienten sollen dahingehend instruiert werden, dass es wichtig ist, dass dieses Arzneimittel nur einmal wöchentlich angewendet wird.**

Patienten sollen eindrücklich darauf hingewiesen werden, dass die empfohlene Dosis einmal wöchentlich angewendet wird und dass eine unabsichtliche tägliche Verabreichung der empfohlenen Dosis zu tödlichen Vergiftungen (siehe auch Abschnitt 4.2 und 4.9) geführt hat. Besonders bei älteren Patienten wurden nach der versehentlich täglichen Anwendung der Wochendosis Todesfälle gemeldet. Methotrexat soll nur von Ärzten verschrieben werden, die ausreichend Erfahrung in der Behandlung der vorliegenden Erkrankung mit Methotrexat haben.

#### **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 – Risiko für die Fortpflanzung

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 Methotrexat muss bestätigt werden, dass keine Schwangerschaft vorliegt. Wenn Frauen im gebärfähigen Alter behandelt werden, müssen Sie während und für mindestens sechs Monate danach eine effektive Methode zur Empfängnisverhütung praktizieren.

Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6.

### *Toxizität*

#### *Psoriasis*

Wegen der Möglichkeit schwerwiegender toxischer Reaktionen (die tödlich sein können), soll 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 rasch erkannt werden können.

Die Patienten sollen 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 nachfolgend notwendige Überwachung der Vergiftungserscheinungen (inklusive regelmäßiger Labortests) zu informieren.

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.

#### *Hämatopoetisches 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 megaloblastische Anämie 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 zwei Jahren oder mehr) und nach einer kumulativen Gesamtdosis von mindestens 1,5 mg. In Studien mit Psoriasis-Patienten wurde eine Abhängigkeit der Lebertoxizität von der kumulativen Gesamtdosis festgestellt, wobei die Toxizität durch Alkoholmissbrauch, Adipositas, Diabetes und fortgeschrittenes Alter gesteigert wird. Die nach einer länger dauernden

Methotrexat-Behandlung durchgeführten Leberbiopsien zeigen häufig histologische Veränderungen, wobei auch über Fibrose und Zirrhosen berichtet wurde.

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. Nierenfunktionsstörung 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.

#### *Gastrointestinale Erkrankungen*

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.

Beim Auftreten 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 und Erfassung der Immunaktivität) 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 tödlichen 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 abzubrechen und eine sorgfältige Untersuchung, u.a. zum Ausschluss von Infektionen und Tumoren, erforderlich. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie 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 verlaufender Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) nach einmaliger oder kontinuierlicher Methotrexat-Anwendung wurde berichtet.

#### *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.

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

#### *Neoplasien*

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.

#### *Nervensystem*

Die intravenöse Anwendung von Methotrexat kann zu akuter **Enzephalitis** und akuter **Enzephalopathie** mit Todesfolge führen.

Es liegen Berichte vor über das Auftreten von **Leukoenzephalopathie** bei Patienten, die Methotrexat oral 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 Folsäure 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<sub>12</sub>-Spiegel, da durch die Folatgabe insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahre ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangelzustand maskiert werden kann.

### **Empfohlene Untersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen:**

Während einer Methotrexat-Therapie 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 Differentialblutbild
- Leberenzyme (ALT [GPT], AST [GOT]), Bilirubin
- Serumalbumin
- gegebenenfalls Thorax-Röntgen
- gegebenenfalls Lungenfunktionstest
- Nierenfunktionstest (gegebenenfalls mit Kreatinin-Clearance)
- wenn klinisch indiziert, Tuberkulose-Ausschluss
- Hepatitis Serologie (A, B, C)

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).

Eine erhöhte Frequenz von Kontrolluntersuchungen sollte bei Dosiserhöhung oder bei erhöhten Wirkstoffspiegeln (z.B. aufgrund von Dehydratation, gesteigerte Toxizität von Methotrexat) in Betracht gezogen werden.

1. Untersuchung des Mundes und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
2. Vollständiges Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten:  
Die Anwendung von Methotrexat sollte sofort unterbrochen werden, wenn es zu einer signifikant verminderten Zahl von Blutzellen kommt.
3. Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum:  
Transiente Erhöhungen der Transaminasen auf das 2- bis 3-fache kommen bei 13-20 % der Patienten vor. Dies ist in der Regel kein Grund für eine Änderung des Therapieschemas. Persistente Anomalien von Leberenzymen und/oder der Abfall von Serumalbuminen können jedoch auf eine schwere Hepatotoxizität hinweisen.  
Die Enzymdiagnostik erlaubt keine verlässliche Voraussage über die Entwicklung einer morphologisch nachweisbaren Hepatotoxizität, d.h. auch im Falle von normalen

Transaminasewerten, kann eine histologisch identifizierbare hepatische Fibrose, seltener auch Leberzirrhose vorliegen.

Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten eine Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden. Bei Patienten mit länger bestehenden Leberfunktionsstörungen sollte Methotrexat in jedem Fall abgesetzt werden. Für schwerste Formen der Psoriasis vulgaris siehe auch Punkt 4. „Leberbiopsie“.

#### 4. Leberfunktionstest

Im Falle anhaltender oder signifikanter Anormalitäten bei Leberfunktionstests, anderen nicht-invasiven Untersuchungen einer Leberfibrose oder bei Leberbiopsien, sollte die Behandlung mit Methotrexat nicht begonnen bzw. abgebrochen werden.

Bei Patienten wurde mit einer Häufigkeit von 13 – 20 % ein zeitlich begrenzter Anstieg der Transaminasen bis zum Zwei- bis Dreifachen der oberen Grenze des Normalwertes beobachtet. Konstant anormale Werte der leberbezogenen Enzyme und/oder ein Abfall an Serumalbumin können Anzeichen einer schweren Lebertoxizität sein. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. Therapiepausen erwogen werden.

Histologischen Veränderungen, Fibrosen und seltener Leberzirrhosen gehen möglicherweise keine anormalen Werte bei Leberfunktionstests voraus. Es gibt Fälle von Zirrhosen mit normalen Transaminasewerten. Daher sollten zusätzlich zu Leberfunktionstests nicht-invasive diagnostische Methoden zur Überwachung der Leberfunktion in Betracht gezogen werden. Eine Leberbiopsie sollte auf individueller Basis in Betracht gezogen werden unter Beachtung individueller Komorbiditäten, der Krankheitsgeschichte und den Risiken einer Biopsie. Risikofaktoren für Hepatotoxizität beinhalten vorhergehenden exzessiven Alkoholkonsum, persistierende Erhöhung der Leberenzyme, Lebererkrankungen in der Anamnese, Familienanamnese erblicher Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas und anamnestisch signifikante Exposition gegenüber hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien sowie längerfristige Behandlung mit Methotrexat.

Während der Behandlung mit Methotrexat sollten keine weiteren hepatotoxischen Arzneimittel angewendet werden, wenn es nicht zwingend notwendig ist. Alkoholkonsum ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Patienten, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel anwenden, sollte eine engmaschige Überwachung der Leberenzyme durchgeführt werden.

Bei Patienten mit einem insulinabhängigen Diabetes mellitus ist erhöhte Vorsicht geboten, da es während der Behandlung mit Methotrexat in Einzelfällen zu einer Leberzirrhose ohne eine Erhöhung der Transaminasen gekommen ist.

#### 5. Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatininwerte im Serum:

Die Nierenfunktion muss mittels Nierenfunktionstests und Urinuntersuchungen überwacht werden.

Wenn der Kreatininwert im Serum erhöht ist, sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serumkreatininwerten höher als 2 mg/dl und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min, darf keine Behandlung mit Methotrexat durchgeführt werden.

Sollte die Möglichkeit einer Niereninsuffizienz bestehen (z.B. bei älteren Menschen), sollte die Überwachung in kürzeren Abständen stattfinden. Dies gilt im besonderen Maße, wenn Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden, die Auswirkungen auf die Ausscheidung von Methotrexat haben, Nierenschäden verursachen (z.B. nicht-steroidale Antirheumatika) oder die potenziell zur Schädigung der Blutbildung führen können.

6. Beurteilung des Respirationstrakts:  
Befragung des Patienten im Hinblick auf mögliche Lungenfunktionsstörungen, wenn notwendig Durchführung von Lungenfunktionstests bei Vermutung einer Lungenerkrankung (z.B. interstitieller Pneumonie), insbesondere bei Vorliegen entsprechender Referenzwerte aus der Eingangsuntersuchung.  
Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich werden:
- Während der Initialphase der Behandlung
  - Bei Dosisänderung
  - Während Episode eines größeren Risikos für erhöhte Methotrexat-Blutspiegel (z.B. Dehydratation, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzliche oder erhöhte Dosis gleichzeitig verabreichter Medikamente, wie z.B. nicht-steroidale Antirheumatika).

#### *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.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Die Anwendung von **Distickstoffmonoxid** 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 Kalziumfolinat gemildert werden kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Distickstoffmonoxid und Methotrexat vermieden werden.

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

Tierversuche ergaben, dass die Verabreichung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich Salicylsäure eine Verringerung der tubulären Methotrexat-Sekretion zufolge hatte und dementsprechend dessen toxische Auswirkungen verstärkten.

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 nicht-steroidalen Antirheumatika abgeraten.

Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat 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 Methotrexat vermieden werden.

Durch **Verdrängung von Methotrexat aus der Plasmaeiweißbindung** können folgende Arzneimittel die biologische Verfügbarkeit von Methotrexat steigern (indirekte Dosiserhöhung) und dessen Toxizität erhöhen: Amidopyrinderivate, para-Aminobenzoessäure, 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 **(vorangegangener) Therapie mit Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark** (z.B. Amidopyrin-Derivate, Chloramphenicol, Phenytoin, Pyrimethamin, Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Zytostatika) haben können, muss die Möglichkeit hämatopoetischer Störungen durch die Therapie mit Methotrexat in Betracht gezogen 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.

Die gleichzeitige Therapie mit **Arzneimitteln, die einen Folsäuremangel verursachen** können (z.B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann zu einer erhöhten Toxizität von Methotrexat führen. Dementsprechend ist bei Patienten mit einem bereits bestehenden Folsäuremangel besondere Vorsicht angebracht.

Andererseits kann die gleichzeitige Verabreichung von **Arzneimitteln, die Folsäure** enthalten, oder Vitaminpräparaten, die Folsäure oder Derivate enthalten, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

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

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

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

Die Kombinationstherapie von Methotrexat und **Leflunomid** kann das Risiko einer Panzytopenie erhöhen.

Methotrexat führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von **Mercaptopurinen**. Die Dosis bei Kombination dieser beiden Wirkstoffe muss dementsprechend angepasst werden.

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

**Amiodaron** führte bei Patienten, die Methotrexat zur Psoriasisbehandlung 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 Anwendung von Methotrexat kann das Risiko für Weichteil- oder Knochennekrosen erhöhen.

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

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Levetiracetam und Methotrexat zu einer erhöhten Methotrexat-Clearance führte, was zu erhöhten/länger anhaltenden Methotrexat-Konzentrationen bis zu potenziell toxischen Werten im Blut führte. Die Methotrexat- und Levofloxacin-Blutwerte müssen bei Patienten, die mit beiden Arzneimitteln gleichzeitig behandelt werden, sorgfältig überwacht werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden. Während der Behandlung und während eines Zeitraums von mindestens 6 Monaten nach Absetzen der Behandlung mit Methotrexat ist eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Vor dem Beginn der Therapie sind Frauen im gebärfähigen Alter über das Risiko von Fehlbildungen im Zusammenhang mit Methotrexat zu informieren und das Bestehen einer Schwangerschaft ist mit Sicherheit auszuschließen, indem angemessene Maßnahmen, z. B. ein Schwangerschaftstest, durchgeführt werden. Während der Behandlung sollten Schwangerschaftstests in Übereinstimmung mit dem klinischen Bedarf wiederholt werden (z. B. nach Verhütungsunterbrechungen). Patientinnen im gebärfähigen Alter sind im Hinblick auf die Verhütung und Planung von Schwangerschaften zu beraten.

##### 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 Spermium 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.

Sexuell aktiven männlichen Patienten oder ihren Partnerinnen wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, während der Behandlung des männlichen Patienten sowie für mindestens 3 Monate nach dem Absetzen von Methotrexat eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. 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). Sollte es während der Behandlung mit Methotrexat und im Zeitraum von bis zu sechs Monaten nach Absetzen von Methotrexat zu einer Schwangerschaft kommen, sollte eine medizinische Beratung über das Risiko schädlicher, im Zusammenhang mit der Behandlung stehender Wirkungen auf das Kind erfolgen und es sind Ultraschalluntersuchungen durchzuführen, um die normale Entwicklung des Fetus zu bestätigen.

In tierexperimentellen Studien hat Methotrexat eine Reproduktionstoxizität gezeigt, insbesondere im ersten Trimester (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Methotrexat beim Menschen eine teratogene Wirkung hat; es wurde berichtet, den Tod des Fetus, Fehlgeburten und/oder kongenitale Anomalien zu verursachen (z.B. kraniofaziale, kardiovaskuläre, das Zentralnervensystem und die Extremitäten betreffende Anomalien).

Methotrexat ist ein starkes menschliches Teratogen, das im Falle 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 Therapie 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 insbesondere bei Dosen, die üblicherweise bei onkologischen Indikationen angewendet werden.

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

Methotrexat beeinflusst die Spermatogenese und Oogenese und kann die Fertilität mindern. Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen während und für einen kurzen Zeitraum nach Absetzen der Behandlung Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht. Diese Auswirkungen scheinen nach Absetzen der Therapie in den meisten Fällen reversibel zu sein.

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

Da bei der Anwendung von Methotrexat 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 hängen in der Regel von der Höhe der Dosis und der Frequenz der Verabreichung von Methotrexat ab. Da jedoch auch bei kleinen Dosierungen und jederzeit während der Therapie schwere Nebenwirkungen auftreten können, ist es unverzichtbar, dass der behandelnde Arzt die Patienten engmaschig überwacht.

Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Einige der unten genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen können jedoch in sehr seltenen Fällen einen plötzlichen Tod zur Folge haben.

Wenn solche Nebenwirkungen auftreten, sollte je nach Schweregrad und Intensität die Dosis entweder reduziert oder die Therapie unterbrochen und angemessene Gegenmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.9). Die Therapie mit Methotrexat sollte nur mit besonderer Vorsicht, nach sorgfältiger Abwägung der Notwendigkeit der Behandlung und mit erhöhter Wachsamkeit gegenüber einem möglichen erneuten Auftreten der 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 – 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.

Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $\leq 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1\ 000$ ), Sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ), Nicht bekannt (Die Häufigkeit kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Herpes zoster	Opportunistische Infektionen (die tödlich verlaufen können)	Sepsis (einschließlich tödlich verlaufende)	Herpes-simplex-Hepatitis, Kryptokokkose, Histoplasmose, Zytomegalievirus-Infektionen (einschließlich Pneumonie), disseminierter Herpes simplex, Nokardiose,	Pneumonie, Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion und Verschlechterung einer Hepatitis-C-Infektion

					Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie*	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Maligne Lymphome*			Hautkrebs (siehe auch Abschnitt 4.5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie, Leukopenie	Anämie, Pancytopenie, Knochenmarkdepression, Agranulozytose		Megaloblastäre Anämie	Aplastische Anämie, Eosinophilie, Neutropenie, Lymphadenopathie (z.T. reversibel), lymphoproliferative Erkrankungen (siehe weiter unten)	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, Immunsuppression		Hypogammaglobulinämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Diabetes mellitus			
Psychiatrische Erkrankungen			Depression	Gemütsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Benommenheit, Parästhesie	Hemiparese, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Leukoenzephalopathie/Enzephalopathie*	Parese, Sprachstörungen einschließlich Dysarthrie und Aphasie	Muskelschwäche und Schmerzen in den Extremitäten, Dysgeusie (metallischer Geschmack), akute aseptische Meningitis mit Meningismus	Neurotoxizität, Arachnoiditis, Paraplegie, Stupor, Ataxie, Demenz, Druckerhöhung des Liquor cerebrospinalis

					(Lähmungen, Erbrechen), Hirnnervensyndrom, Parästhesie/Hypoästhesie	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis		Sehstörungen (teilweise schwerwiegend), Retinavenenthrombose	periorbitale Ödeme, Blepharitis, Epiphora, Photophobie, vorübergehende Erblindung, Sehverlust	Retinopathie
Herzerkrankungen					Perikarditis, Perikardtamponade, Perikarderguss	
Gefäßerkran- kungen			Vaskulitis, allergische Vaskulitis	Hypotonie, thromboembolische Ereignisse (einschließlich arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefe Beinvenenthrombose)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Lungenkomplikationen auf Grund von interstitieller Alveolitis/Pneumonie und daraus resultierende Todesfälle (unabhängig von der Dosierung und der Dauer der Methotrexat-Therapie).	Lungenfibrose, Pleuraerguss	Pharyngitis, Atemstillstand, Lungenembolie	chronische interstitielle Lungenerkrankungen, Asthma bronchiale-ähnliche Reaktionen mit Husten, Dyspnoe, pathologischer Befund im Lungenfunktionstest	Hypoxie, Pulmonale alveoläre Blutung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Appetitlosigkeit, Diarrhö (vor allem innerhalb der ersten		gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen, Pankreatitis	Enteritis, Melaena, Enteritis, Gingivitis, Melaena	Hämatemesis	Nichtinfektiöse Peritonitis, toxisches Megakolon, Darmperfora

	24–48 Stunden nach Anwendung von Methotrexat), Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Entzündung und Geschwürbildung auf der Mund- und Rachenschleimhaut (besonders während der ersten 24-48 Stunden nach der Verabreichung von Methotrexat).					tion, Glossitis
Leber- und Gallenerkrankungen (siehe auch die Anmerkungen zu Leberbiopsie in Abschnitt 4.4)	Anstieg der leberbezogenen Enzyme (ALAT [GPT] ASAT [GOT], alkalische Phosphatase und Bilirubin).		Hepatotoxizität, hepatische Steatose, chronische Leberfibrose und Leberzirrhose, Abfall des Serumalbumins,	Akute Hepatitis	Akute Lebernekrose, akuter Leberzerfall, Leberversagen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie	Exanthem, Erythem, Juckreiz, Hautulzerationen	Als schwere toxische Erscheinungen: herpetiforme Hauteruptionen, Stevens-Johnson-Syndrom*,	Akne, Petechien, Ekchymose, Erythema multiforme, erythematöse Hautausschläge,	Akute Paronychie, Furunkulose, Telangiektasie	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (drug reaction with

			toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)*, Urtikaria, verstärkte Pigmentierung der Haut, Nodulosis, schmerzhaft e Erosionen von psoriatischen Plaques, Wundheilungsstörungen, Lichtempfindlichkeitsreaktion	verstärkte Pigmentierung der Nägel, Onycholyse		eosinophilia and systemic symptoms [DRESS]), Dermatitis, Exfoliation der Haut/exfoliative Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Arthralgie, Myalgie, Osteoporose	Belastungsfraktur		Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erniedrigte Kreatinin-Clearance		Nephropathie, Nierenversagen, Zystitis mit Ulzerationen (eventuell mit Hämaturie), Blasenentleerungsstörungen, Dysurie, Oligurie, Anurie	Hyperurikämie, erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum, Azotämie	Hämaturie, Proteinurie	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Fetale Missbildungen	Abort	Fetaler Tod	
Erkrankungen der Geschlecht			Vaginale Ulzerationen und	Vorübergehende Oligospermie	Gestörte Oogenese/Spermatogenese	Urogenitale Dysfunktion

sorgane und der Brustdrüse			Entzündung en	e, vorübergehe nde Menstruation sstörungen	*, Unfruchtbarke it*, Zyklusstörun gen, Libidoverlust, Impotenz, Scheidenausfl uss, Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankung en und Beschwerd en am Verabreich ungsort	Asthenie		Pyrexie			Brustschmer zen, Schüttelfrost , Nekrose an der Injektionsstel le, Ödem

\*Informationen zu schweren Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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 abklingen.

Bei der intramuskulären Applikation von Methotrexat können lokale Reaktionen (brennendes Gefühl) oder Schädigungen (Abszessbildung, Zerstörung von Fettgewebe) gelegentlich auftreten. Die subkutane Applikation von Methotrexat wird lokal gut vertragen. Lediglich leichte Hautreaktionen, die während der Therapie abnehmen, wurden beobachtet.

#### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 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 Symptome einer Überdosierung haben vor allem Auswirkungen auf das hämatopoetische und das gastrointestinale System.

Zu den Symptomen zählen Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Knochenmarkdepression, Schleimhautentzündung, Stomatitis, orale Ulzeration, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Geschwülbildung und gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen. Einige Patienten wiesen keine Anzeichen auf einer Überdosierung auf.

Es gibt Berichte über Todesfälle aufgrund einer Überdosierung. In diesen Fällen wurde auch über Sepsis, septischem Schock, Nierenversagen und aplastische Anämie berichtet.

### ***Therapeutische Maßnahmen bei einer Überdosierung***

Calciumfolinat ist das spezifische Gegenmittel, um die toxischen Nebenwirkungen von Methotrexat zu neutralisieren.

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. viermal) die gleiche Dosis in 3 – 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.

Im Falle einer massiven Überdosierung können Hydratation und Harnalkalisierung notwendig sein, um die Ausfällung von Methotrexat und/oder seinen Metaboliten in den renalen Tubuli zu verhindern.

Sollte die Intoxikation durch eine erheblich verzögerte Elimination (Methotrexat-Serumspiegel) z.B. infolge einer akuten Niereninsuffizienz verursacht sein, kann eine Hämodialyse und / oder Hämo-perfusion in Erwägung gezogen werden.

Eine effektive Clearance von Methotrexat wurde Berichten zu Folge durch eine akute intermittierende Hämodialyse unter Verwendung eines High-Flux-Dialysators erreicht.

Weder eine Standardhämodialyse noch eine peritoneale Dialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Elimination.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Andere Immunsuppressiva.  
ATC-Code: L04AX03

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 der oralen Applikation wird Methotrexat aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei niedrig dosierter Gabe ( $7,5 \text{ mg/m}^2$  bis  $80 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche) beträgt die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von Methotrexat ca. 70 %, jedoch sind beträchtliche inter- und intraindividuelle Schwankungen (25-100 %) möglich. Maximale Serumkonzentrationen werden innerhalb von 1-2 Stunden erreicht. Subkutane, intravenöse und intramuskuläre Verabreichungen ergaben eine ähnliche Bioverfügbarkeit.

Nach intramuskulärer Anwendung wird Methotrexat rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumspiegel werden innerhalb von 0,25 – 2 h erreicht.

### *Verteilung*

Nach intravenöser Anwendung beträgt das anfängliche Verteilungsvolumen ca.  $0,18 \text{ l/kg}$  (18 % des Körpergewichtes) und unter Steady-State-Bedingungen ca.  $0,4 - 0,8 \text{ l/kg}$  (40 – 80 % des Körpergewichtes). Methotrexat konkurriert mit reduzierten Folaten um den aktiven carriervermittelten Zellmembrantransport. Bei Serumkonzentrationen von über  $100 \mu\text{mol/l}$  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 ( $300 \text{ mg/kg}$  Körpergewicht) wurden im Liquor Konzentrationen zwischen  $4$  und  $7 \mu\text{g/ml}$  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-Methylpteroinensäure sowie intrazellulär zu Methotrexat-Polyglutamaten, welche durch Hydrolase-Enzyme 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 ( $\leq 30 \text{ mg/m}^2$  KOF) ca. 3 – 10 Stunden. In der Hochdosistherapie beträgt die terminale Halbwertszeit 8 – 15 Stunden.

Bei pädiatrischen Patienten, die Methotrexat zur Behandlung der JIA erhielten ( $3,75 - 26,2 \text{ mg/m}^2$  KOF), fand sich eine terminale Halbwertszeit von  $0,9 - 2,3$  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 – 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 – 24-stündigen Phase mit einer Plasmahalbwertszeit von 2 – 3 Stunden und während einer dritten Phase mit einer Plasmahalbwertszeit von 12 – 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

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Mäusen, Ratten und Hunden zeigten sich toxische Effekte in Form von gastrointestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität.

#### Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

In Langzeitstudien 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.

#### Reproduktions-Toxikologie

Teratogene Effekte sind bei vier Spezies (Ratten, Mäuse, Hasen, Katzen) festgestellt worden. Bei Rhesusaffen traten keine dem Menschen vergleichbare Missbildungen auf.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Natriumhydroxid zur pH-Anpassung  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre  
Das Arzneimittel muss sofort nach dem Öffnen verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen siehe Abschnitt 6.3.  
Nicht über 25°C lagern.  
Nicht einfrieren.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Methotrexat Ebewe ist in Fertigspritzen mit einem Aufnahmevolumen von 1,25 ml, 2,25 ml oder 3,00 ml aus farblosem Glas (Typ I gemäß Ph.Eur), einer Elastomerkappe und einem Elastomerkolbenstopper erhältlich.

Packungsgrößen:

1 x 0,75 ml, 4 x 0,75 ml, 5 x 0,75 ml

1 x 1 ml, 4 x 1 ml, 5 x 1 ml

1 x 1,5 ml, 4 x 1,5 ml, 5 x 1,5 ml

1 x 2 ml, 4 x 2 ml, 5 x 2 ml

Einweginjektionsnadeln und alkoholgetränkte Tupfer sind beige packt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Das Arzneimittel oder Abfallmaterial muss entsprechend den nationalen Anforderungen zur Handhabung und Beseitigung von zytotoxischen Stoffen gehandhabt oder entsorgt werden. Schwangeres medizinisches Fachpersonal sollte Methotrexat Ebewe weder handhaben noch es verabreichen.

Zur einmaligen Verwendung. Jegliche nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG,4866 Unterach, Österreich.

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-27862

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.12.2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.12.2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

August 2024

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten