

## Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

### **Wichtiger Warnhinweis** zur Dosierung von Methotrexat:

Methotrexat zur Therapie von **rheumatologischen Erkrankungen oder Erkrankungen der Haut darf nur 1 x wöchentlich** angewendet werden.

Fehlerhafte Dosierung von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich tödlich verlaufender, führen. Lesen Sie den Abschnitt 3 dieser Gebrauchsinformation sehr sorgfältig.

Sprechen Sie vor der Einnahme/Anwendung von Methotrexat mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie noch irgendwelche Fragen haben.

**Lantarel 2,5 mg**

**Lantarel 7,5 mg**

**Lantarel 10 mg**

**Tabletten**

Wirkstoff: Methotrexat-Dinatrium

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage/Gebrauchsinformation sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine Nebenwirkung Sie beunruhigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

1. Was ist Lantarel\* und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Lantarel beachten?
3. Wie ist Lantarel anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lantarel aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

\* Im Folgenden steht Lantarel für die Präparate Lantarel 2,5; 7,5; 10 mg

## 1. WAS IST LANTAREL UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Lantarel ist ein Folsäureanalogon mit folgenden Eigenschaften:

- hemmt als Antimetabolit (Verbindung, die einen lebenswichtigen Stoffwechselprozess blockiert oder verändert) die Vermehrung sich schnell teilender Zellen
- unterdrückt bzw. schwächt als Immunsuppressivum unerwünschte körpereigene Abwehrreaktionen ab
- hat als Antiphlogistikum entzündungshemmende Wirkungen

**Lantarel wird angewendet bei:**

- Schweren Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis/chronischen Polyarthritis (bestimmte Form der chronischen Entzündung mehrerer Gelenke)
  - a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird.
  - b) wenn es sich um einen von Anfang an besonders aggressiven („malignen“) Verlauf handelt.
- Polyarthritischen Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA, ohne erkennbare Ursache entstandene aktive Entzündung mehrerer Gelenke ( $\geq 5$ ), die erstmalig im Kindes- oder Jugendalter auftritt) bei Kindern ab dem 3. Lebensjahr und Jugendlichen bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs.
- Schweren Formen der Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) und der Schuppenflechte mit Gelenkbeteiligung (Psoriasis arthropathica), die mit einer üblichen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.

## 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON LANTAREL BEACHTEN?

Bevor Sie mit der Einnahme von Lantarel beginnen, sollten Sie mit Ihrem Arzt über den möglichen Nutzen und die Risiken einer Methotrexat-Therapie sprechen. Es ist wichtig, dass Sie Methotrexat genau so anwenden, wie es Ihnen verordnet wurde. Wenn Methotrexat häufiger angewendet wird oder in höheren Dosen als verordnet, können schwere Erkrankungen, einschließlich Tod, auftreten.

### 2.1 Lantarel darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile von Lantarel sind,
- bei Nierenfunktionsstörungen (Ausscheidung von Kreatinin über die Nieren  $< 60$  ml/min),
- bei Leberschäden, alkoholbedingter Lebererkrankung oder anderen chronischen Lebererkrankungen,
- bei vorbestehenden Erkrankungen des blutbildenden Systems (Sie müssen dies mit Ihrem Arzt besprechen),
- bei erhöhtem Alkoholkonsum,
- bei eingeschränkter Funktion des körpereigenen Abwehrsystems (z.B. AIDS),
- bei schweren oder bestehenden Infektionen,
- bei Geschwüren im Magen-Darm-Bereich,
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (s. Abschnitt *Schwangerschaft und Stillzeit*),

- wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen (s. Abschnitt *Schwangerschaft und Stillzeit*).

Im Folgenden wird beschrieben, wann Sie Lantarel nur unter bestimmten Bedingungen (d.h. in größeren Abständen oder in verminderter Dosis und unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle) mit besonderer Vorsicht einnehmen dürfen. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

## **2.2 Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Lantarel ist erforderlich bei**

- hohem Lebensalter
- schlechtem Allgemeinzustand
- Flüssigkeitsansammlungen im Bauchraum oder zwischen den Lungenblättern (Aszites, Pleuraerguss)
- starkem Übergewicht
- Diabetes mellitus
- inaktiven, chronischen Infektionen [z.B. Tuberkulose, Hepatitis B oder C, Gürtelrose (Zoster)]
- früherer hoch dosierter Vitamin-A-Therapie bei Schuppenflechte
- Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60 - 80 ml/min)
- Einschränkung der Lungenfunktion

Die Therapie mit Methotrexat sollte nur von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der betreffenden Erkrankung verfügen. Ihr Arzt wird Sie über den möglichen Nutzen und die Risiken einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome von Vergiftungserscheinungen einer Methotrexat-Therapie aufklären.

Seien Sie mit der Einnahme von Methotrexat besonders vorsichtig und sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie

- eine schwere Infektion oder Hautreaktionen haben
- Husten oder Atemnot entwickeln
- Windpocken oder Gürtelrose ausgesetzt sind und diese Krankheiten nicht schon hatten
- ungewöhnliche Blutungen oder Quetschungen, Blut in Urin oder Stuhl oder rote Flecken auf Ihrer Haut bemerken
- Impfungen erhalten. Einige Impfstoffe können nicht richtig wirken, wenn Sie Methotrexat anwenden, und „Lebendvirus-Impfstoffe“ sollten vermieden werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Impfungen gegen Lungenentzündung und Grippe dürfen während einer Methotrexat-Therapie durchgeführt werden.

Methotrexat kann aufgrund seiner möglichen Wirkung auf das körpereigene Abwehrsystem Impf- und Testergebnisse (immunologische Testverfahren zur Erfassung der Immunreaktivität) verfälschen.

Methotrexat kann Ihre Haut empfindlich gegen Sonnenlicht machen, weshalb Sie einen langen Aufenthalt an der Sonne vermeiden sollten. Außerdem sollten Sie kein Solarium verwenden, ohne dies zuvor mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

### **Anwendung bei Kindern, Jugendlichen und älteren Menschen**

Kinder und ältere Menschen sollten unter Behandlung mit Methotrexat besonders engmaschig ärztlich überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.

Die altersbedingte Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion sowie geringe körpereigene Reserven des Vitamins Folsäure im Alter erfordern eine relativ niedrige Dosierung von Methotrexat.

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

### **Anwendung bei Frauen und Männern**

Methotrexat kann vorübergehend die Sperma- und Eiproduktion beeinträchtigen. Sie und Ihr Partner müssen eine Empfängnis (schwanger werden oder Kinder zeugen) vermeiden, wenn Ihnen gerade Methotrexat verabreicht wird, sowie sechs Monate nach Beendigung Ihrer Behandlung mit Methotrexat. Siehe auch Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“.

### **Einnahme von Lantarel mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel einschließlich pflanzlicher Arzneimittel und Vitamine handelt, da einige Arzneimittel einschließlich entzündungshemmender Arzneimittel wie Ibuprofen oder Salicylsäure, einiger Antibiotika, Theophyllin, Phenytoin und Probenecid mit Methotrexat Wechselwirkungen haben können. Auch das Risiko von Leberschäden durch Methotrexat kann durch andere Arzneimittel, die die Leber beeinflussen (wie Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin und Retinoide), erhöht werden. Weitere Informationen hierzu finden Sie in den folgenden Absätzen.

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

Durch die Therapie mit Methotrexat kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. Vor allem bei gleichzeitiger Anwendung **nicht-steroidaler Antiphlogistika** (bestimmte schmerz- und entzündungshemmende Arzneimittel, die in der Rheumabehandlung eingesetzt werden) ist dieses Risiko erhöht.

Die Wahrscheinlichkeit einer Leberschädigung durch Methotrexat wird durch **Alkoholkonsum oder die Einnahme anderer leberschädigender Medikamente** erhöht. Auf **Alkoholkonsum** sollte ganz verzichtet werden.

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

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

**Penicilline und Sulfonamide** können die Ausscheidung von Methotrexat über die Niere im Einzelfall reduzieren, so dass erhöhte Serumkonzentrationen von Methotrexat mit gleichzeitiger Toxizität für Blutbild und Magen-Darm-Trakt auftreten können.

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

**Antibiotika** zum Einnehmen wie Tetracykline, Chloramphenicol und nicht über den Darm aufnehmbare Breitbandantibiotika können die Aufnahme von Methotrexat über die Darmwand herabsetzen oder den Kreislauf über die Leber in den Darm (enterohepatischer Kreislauf) beeinflussen, indem sie die Darmflora und die Verstoffwechslung von Methotrexat durch Bakterien hemmen.

Bei einer (Vor-)Behandlung mit **Arzneimitteln, die mögliche Nebenwirkungen auf das Knochenmark aufweisen** (z.B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin), ist die Möglichkeit ausgeprägter Störungen der Blutbildung durch die Therapie mit Methotrexat zu beachten.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Methotrexat und **Basistherapeutika** (z.B. Goldverbindungen, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin) ist mit einer Verstärkung der toxischen (giftigen) Wirkungen von Methotrexat im Allgemeinen nicht zu rechnen.

Obwohl die Kombination von Methotrexat und **Sulfasalazin** (Basis-Antiphlogistikum) wegen der Hemmung der Folsäure-Synthese 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 Ausscheidung von **Theophyllin (Asthmamittel)** über die Nieren reduzieren. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat die Theophyllin-Konzentration im Blut bestimmt werden.

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

Methotrexat führt zu erhöhten Konzentrationen von **Mercaptopurinen (schwefelhaltige Zellgifte)** im Plasma. Die Kombination von beiden kann deshalb eine Dosisanpassung erfordern.

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

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. Deshalb ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt erforderlich.

### **Einnahme von Lantarel zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Während der Anwendung von Lantarel sollten Sie keinen Alkohol trinken, **da dies das Risiko von Nebenwirkungen, besonders hinsichtlich der Leber, erhöhen kann**. Vermeiden Sie übermäßigen Konsum von Kaffee, koffeinhaltigen Kaltgetränken oder schwarzem Tee.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Wenden Sie Lantarel während der Schwangerschaft oder wenn Sie versuchen, schwanger zu werden, nicht an. Methotrexat kann zu Geburtsfehlern führen, ungeborene Kinder schädigen oder Fehlgeburten auslösen, daher ist es sehr wichtig, dass Methotrexat nicht an schwangere Patientinnen oder an Patientinnen, die planen schwanger zu werden, gegeben wird. Deshalb muss bei Frauen im gebärfähigen Alter jede Möglichkeit einer Schwangerschaft mit angemessenen Maßnahmen, z.B. einem Schwangerschaftstest, ausgeschlossen werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

Während der Behandlung mit Methotrexat und 6 Monate nach dem Ende der Behandlung müssen Sie eine Schwangerschaft vermeiden. Deshalb müssen Sie während dieses gesamten Zeitabschnitts eine zuverlässige Verhütung sicherstellen (siehe auch Abschnitt „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Lantarel ist erforderlich“).

Es ist zu berücksichtigen, dass die optimale Zeitspanne zwischen Beendigung der Methotrexat-Behandlung eines Partners und einer Schwangerschaft nicht genau bekannt ist. Veröffentlichte Literaturempfehlungen zu den Zeitabständen variieren zwischen 3 Monaten und 1 Jahr. Teilen Sie bitte Ihrem behandelnden Arzt unverzüglich mit, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind.

Falls Sie während der Behandlung schwanger werden, sollte Ihnen eine Beratung über das Risiko schädigender Wirkungen der Behandlung auf das Kind angeboten werden.

Wenn Sie schwanger werden möchten, sollten Sie vor dem geplanten Behandlungsbeginn Ihren Arzt aufsuchen, der Sie zur Beratung eventuell an einen Spezialisten überweisen wird, da Methotrexat genotoxisch wirken kann, was bedeutet, dass das Arzneimittel erbgutschädigend sein kann.

### Stillzeit

Stillen Sie nicht während der Behandlung, da Methotrexat in die Muttermilch übertritt. Sollte Ihr behandelnder Arzt die Behandlung mit Methotrexat während der Stillzeit für unabdingbar halten, müssen Sie mit dem Stillen aufhören.

### Fruchtbarkeit des Mannes

Methotrexat kann genotoxisch wirken. Dies bedeutet, dass das Arzneimittel erbgutschädigend sein kann. Methotrexat kann die Sperma- und Eiproduktion beeinträchtigen, verbunden mit der Möglichkeit von Geburtsschäden. Während der Behandlung mit Methotrexat und 6 Monate nach dem Ende der Behandlung müssen Sie vermeiden, ein Kind zu zeugen. Da eine Behandlung mit Methotrexat zu Unfruchtbarkeit führen kann, kann es für männliche Patienten ratsam sein, vor Behandlungsbeginn die Möglichkeit einer Spermakonservierung in Betracht zu ziehen (siehe auch Abschnitt „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Lantarel ist erforderlich“).

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Da bei der Anwendung von Lantarel zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel und Benommenheit auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen eingeschränkt sein (s. Abschnitt 4.1). Sie können dann auf unerwartete und plötzliche Ereignisse nicht mehr schnell und gezielt genug reagieren. Fahren Sie in diesen Fällen nicht selbst Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt! Dies gilt vor allem im Zusammenwirken mit Alkohol.



### **Besondere Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Während der Methotrexat-Therapie können **opportunistische Infektionen** (Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion) einschließlich einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (durch Pilzbefall verursachte Lungenentzündung) auftreten, die tödlich verlaufen können.

**Pulmonale (Lungen-) Komplikationen, Pleuraerguss, Alveolitis oder Pneumonitis** (besondere Formen einer Lungenentzündung) mit Symptomen, die Veränderungen im Röntgenbild vorausgehen können, wie allgemeines Krankheitsgefühl, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit bis hin zur Luftnot, Husten, Brustschmerzen, Fieber und Infiltrate im Thorax-Röntgenbild oder eine während der Methotrexat-Therapie auftretende unspezifische Pneumonie (Lungenentzündung), können Anzeichen für eine eventuell gefährliche Schädigung mit möglicherweise tödlichem Ausgang sein. Durch Methotrexat induzierte Lungenerkrankungen können zu jeder Zeit der Therapie auftreten, bildeten sich nicht immer vollständig zurück und traten schon bei geringen Dosen von 7,5 mg/Woche auf.

Bereits beim Verdacht auf eine durch Methotrexat bedingte Entzündung der Lunge muss die Behandlung mit Lantarel abgebrochen und umgehend der Arzt aufgesucht werden. Eine Abgrenzung gegenüber Infektionen (einschließlich Lungenentzündung) ist erforderlich.

Es traten lebensbedrohliche, gelegentlich tödlich verlaufende **allergische Hautreaktionen** auf, die mit einer schweren Störung des Allgemeinbefindens und Fieber einhergingen (Stevens-Johnson-Syndrom), sowie toxische (giftige) blasige Ablösungen von Oberhaut, Mund- und Nasenschleimhaut [epidermale Nekolyse (Lyell-Syndrom)].

Gelegentlich traten **Lymphknotenvergrößerungen (Lymphome)** auf, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben. Ein vermehrtes Auftreten von Lymphomen unter einer Behandlung mit Methotrexat konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden. Wenn die Lymphknotenvergrößerung nicht von alleine abklingt, wird Ihr Arzt eine geeignete Behandlung einleiten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Methotrexat treten gehäuft bei Patienten mit einem **Mangel des Vitamins Folsäure** auf. Nach Ausschluss eines Vitamin B<sub>12</sub>- Mangels sollte daher vor Beginn der Behandlung mit Lantarel ein bestehender Folsäuremangel ausgeglichen werden.

Durch Flüssigkeitsmangel können die Nebenwirkungen von Methotrexat verstärkt werden. Unter Behandlung mit Lantarel sollte deshalb auf eine **ausreichende Flüssigkeitsaufnahme** geachtet werden.

Da Methotrexat vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei **eingeschränkter Nierenfunktion** mit erhöhten, länger anhaltenden Methotrexat-Konzentrationen im Blut zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können, wie Störungen der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen. Im Zusammenhang mit der Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ist über schwere Nebenwirkungen einschließlich Todesfälle berichtet worden. Unter einer Therapie mit Methotrexat kann sich gelegentlich eine Verschlechterung der Nierenleistung mit einem Anstieg bestimmter Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure im Serum) entwickeln. Ein akutes Nierenversagen ist in Einzelfällen möglich.

Durch Schuppenflechte bedingte Hautveränderungen können sich unter Behandlung mit Lantarel bei gleichzeitiger Bestrahlung mit **UV-Licht** verschlechtern. Durch Bestrahlung hervorgerufene Dermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sog. „Recall“-Reaktionen).

### **Empfohlene Kontrolluntersuchungen:**

Auch wenn Lantarel in niedriger Dosierung verabreicht wird, können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Um diese rechtzeitig zu erkennen, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich.

#### Vor Beginn der Behandlung:

- Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Anzahl der Blutplättchen
- Leberwerte (ALT, AST, AP, Bilirubin)
- Bluteiweiß
- Nierenwerte (Kreatinin und Harnstoff, evtl. sog. Kreatinin-Clearance)
- Hepatitis A-, B-, C-Serologie
- ggf. Tuberkulose-Ausschluss
- ggf. Röntgenaufnahme des Brustkorbs

#### Während der Therapie:

1. Ärztliche Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
2. Komplettes Blutbild und Differenzialblutbild sowie Blutplättchenzahl wöchentlich in den ersten beiden Wochen, dann zweiwöchentlich für den nächsten Monat und weiterhin, abhängig von der Leukozytenzahl (Anzahl der weißen Blutkörperchen) und der Stabilität des Patienten, ca. monatlich.
3. Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum:  
Vorübergehender Anstieg der Transaminasen-Werte (ALT, AST) auf das 2- bis 3-Fache der Norm wird mit einer Häufigkeit von 13 – 20 % der Patienten angegeben. Die Enzyme haben im Allgemeinen 4 bis 5 Tage nach Methotrexat-Gabe ihren Höchstwert erreicht und sind nach 1 - 2 Wochen wieder normalisiert. Anhaltende Abweichungen der leberbezogenen Enzyme von den Normwerten und/oder ein Abfall des Serumalbumins (Serumeiweiß) können Anzeichen für eine schwere Leberschädigung (Lebertoxizität) sein. Die Blutuntersuchung erlaubt keine verlässliche Voraussage der Entwicklung einer sichtbaren Leberschädigung, d.h. auch bei normalen Transaminasen-Werten kann eine nur feingeweblich nachweisbare Leberfibrose, seltener auch eine Leberzirrhose vorliegen. Im Falle anhaltender Erhöhung der leberbezogenen Enzyme sollten Dosisreduktion bzw. weitere Therapiepausen erwogen werden (s.a. Punkt 6 „Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe [Leberbiopsie]“).
4. Kontrolle der Nierenfunktion/Kreatinin-Werte im Serum:  
Bei Erhöhung des Serum-Kreatinins sollte die Dosis reduziert werden. Bei Serum-Kreatinin-Werten von über 2 mg/dl sollte keine Therapie mit Methotrexat erfolgen. Bei grenzwertiger Nierenfunktionsleistung (z.B. im höheren Alter) sollte die Überwachung engmaschig erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Arzneimittel gegeben werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, Nierenschädigungen verursachen (z.B. nicht-steroidale Antiphlogistika) oder zu Blutbildungsstörungen führen können.
5. Befragung des Patienten bezüglich etwaiger Lungenfunktionsstörungen, ggf. Lungenfunktionsprüfung.
6. Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe (Leberbiopsie):  
Bei der längerfristigen Behandlung schwerer Formen der **Psoriasis** mit Methotrexat sollten aufgrund der möglichen leberschädigenden Wirkung feingewebliche Untersuchungen entnommenen Lebergewebes (Leberbiopsien) durchgeführt werden.



Es hat sich als sinnvoll erwiesen, zwischen Patienten mit normalem und erhöhtem Risiko für Leberschäden zu unterscheiden.

a) Patienten ohne Risikofaktoren:

Eine Leberbiopsie vor dem Erreichen einer Gesamtdosis von 1,0 – 1,5 g ist nach gegenwärtigem medizinischem Wissensstand nicht erforderlich.

b) Patienten mit Risikofaktoren

Dazu gehören in erster Linie:

- Alkoholkrankheit, auch in der Vorgeschichte
  - andauernde Erhöhung bestimmter Leberenzyme im Blut
  - Lebererkrankung in der Vorgeschichte, einschließlich chronischer Hepatitis B oder C
  - Familienvorgeschichte einer erblichen Lebererkrankung
- und in zweiter Linie (mit wahrscheinlich geringerer Bedeutung):
- Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
  - Adipositas (krankhafte Fettsucht)
  - Vorgeschichte mit Einnahme leberschädigender Arzneimittel oder Kontakt mit leberschädigenden Chemikalien

Für diese Patienten wird eine Leberbiopsie bei bzw. kurz nach dem Beginn einer Therapie mit Methotrexat empfohlen. Da ein kleiner Prozentsatz der Patienten aus verschiedenen Gründen die Therapie nach 2 - 4 Monaten abbricht, kann die erste Probenentnahme von Lebergewebe (Biopsie) bis zu einem Zeitpunkt nach dieser Anfangsphase aufgeschoben werden. Sie sollte dann erfolgen, wenn eine längerfristige Therapie angenommen werden kann.

Wiederholte Leberbiopsien nach Erreichen einer Gesamtdosis von jeweils weiteren 1,0 - 1,5 g werden empfohlen.

In den folgenden Fällen kann von einer Leberbiopsie abgesehen werden:

- Ältere Patienten
- Patienten mit einer akuten Erkrankung
- Patienten mit Gegenanzeigen für eine Leberbiopsie (z.B. bestimmte Herzerkrankungen, erhöhte Blutungsneigung)
- Patienten mit geringer Lebenserwartung

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

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

Die Durchführung einer Leberbiopsie während der Therapie wird empfohlen, wenn die Leberwerte während der Behandlung mit Methotrexat oder nach dessen Absetzen langfristig verändert sind.

Häufigere Kontrolluntersuchungen können erforderlich werden

- während der Anfangsphase der Behandlung
- bei Dosiserhöhung
- während Phasen eines größeren Risikos für erhöhte Methotrexat-Blutspiegel (z.B. Austrocknung, eingeschränkte Nierenfunktion, zusätzliche oder erhöhte Dosis gleichzeitig verabreichter Medikamente wie z.B. nicht-steroidale Antiphlogistika.)

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Lantarel**

Dieses Arzneimittel enthält Laktose. Bitte nehmen Sie Lantarel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **3. WIE IST LANTAREL EINZUNEHMEN?**

**Nehmen Sie Lantarel immer genau nach der Anweisung des Arztes ein.** Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind, wie Sie Lantarel richtig anwenden sollen. **Die tägliche Einnahme von Methotrexat oder höherer Dosen als verordnet, kann schwerwiegende Komplikationen verursachen, die manchmal auch zum Tod führen können.**

**Falls vom Arzt nicht anders verordnet, gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:**

#### Dosierung bei rheumatoider Arthritis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich. Lantarel wird als Tablette als Einmalgabe verabreicht (s. Abschnitt *Art und Dauer der Anwendung*). Die orale Dosis kann auch auf drei Einzelgaben verteilt werden, die einmal wöchentlich jeweils im Abstand von 12 Stunden genommen werden.

Bei noch unzureichender Wirkung kann die Dosis von Lantarel bei guter Verträglichkeit schrittweise um 2,5 mg erhöht werden. Alternativ kann auch mit einer höheren Dosis begonnen werden. Die mittlere wöchentliche Dosis beträgt 15 – 20 mg. Jedoch sollte eine Wochendosis von 20 mg Lantarel im Allgemeinen nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Behandlungserfolges sollte - soweit möglich - die Dosis schrittweise bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis vermindert werden.

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

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

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

Empfohlene Anfangsdosis (bezogen auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht):

Es wird eine einmalige Testdosis von 2,5 - 5 mg zur Abschätzung der möglichen schädigenden Wirkungen empfohlen.

Die Einnahme erfolgt oral (s. Abschnitt *Art und Dauer der Anwendung*).

Bei unverändertem Blutbild eine Woche später Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosis kann unter Überwachung des Blutbildes schrittweise (in Schritten von 5 - 7,5 mg pro Woche) gesteigert werden, bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird. Eine wöchentliche Dosis von 30 mg sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosierung wöchentlich verringert werden bis zur niedrigsten beim einzelnen Patienten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei diesen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 60 ml/min und 80 ml/min gelten entsprechende Dosisreduktionen.

### **Art und Dauer der Anwendung**

Die Einnahme von Lantarel erfolgt **einmal wöchentlich, die Tabletten dürfen nicht täglich eingenommen werden!** Es empfiehlt sich, einen bestimmten, geeigneten Wochentag als Tag der Einnahme ausdrücklich festzulegen.

Nehmen Sie die Tabletten bitte unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit vorzugsweise am Abend und möglichst nicht zu den Mahlzeiten ein. Lantarel 2,5 mg- und Lantarel 7,5 mg-Tabletten sind nicht zur Teilung vorgesehen, Lantarel 10 mg-Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

Die wöchentliche Gesamtdosis kann in drei Einzelgaben im Abstand von jeweils 12 Stunden aufgeteilt werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die Behandlung mit Lantarel bei rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica ist eine längerfristige Therapie.

### Rheumatoide Arthritis

Mit einer Besserung der Beschwerden ist im Allgemeinen nach 4 - 8 Wochen ab Behandlungsbeginn zu rechnen.

Nach Absetzen von Lantarel kann es zu einem Wiederauftreten der Beschwerden kommen.

### Schwere Formen der Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica

Bei der Psoriasis tritt im Allgemeinen ein Ansprechen auf die Therapie nach 2 - 6 Wochen ein.

Danach wird die Therapie entsprechend der Krankheitsausprägung und den Laborwerten weitergeführt oder abgesetzt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Lantarel zu stark oder zu schwach ist.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Lantarel eingenommen haben, als Sie sollten**

Nehmen Sie Lantarel nach den Anweisungen des Arztes bzw. nach der in der Packungsbeilage angegebenen Dosierungsanleitung ein. **Ändern Sie nicht selbständig die Dosierung.**

Die schädlichen Wirkungen bei einer Überdosierung betreffen hauptsächlich das blutbildende System (vgl. Abschnitt 4). Spezifisches Gegenmittel bei Überdosierung ist Calciumfolinat. Bei einem starken Abfall der weißen Blutkörperchen oder anderen Anzeichen für eine Überdosierung sollten umgehend 6 - 12 mg Calciumfolinat in eine Vene oder in einen Muskel injiziert werden. Die gleiche Dosis ist anschließend mehrfach (mindestens 4-mal) in drei- bis sechsständigen Abständen zu verabreichen.

Bei einer massiven Überdosierung kann eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr (Hydratation) und Alkalisierung des Urins notwendig sein. Eine wirksame Ausscheidung von Methotrexat über die Nieren wurde durch eine akute, mit Pausen durchgeführte Blutwäsche mit einem High-flux-Dialysator erreicht.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis vulgaris kann die Gabe von Fol- oder Folsäure die Toxizität

von Methotrexat (Magen-Darm-Symptome, Entzündung der Mundschleimhaut, Haarausfall und Anstieg der Leberenzyme) verringern, s. Abschnitt 2 Bei Einnahme von Lantarel mit anderen Arzneimitteln.

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 Jahren ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangelzustand maskiert werden kann.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Lantarel benachrichtigen Sie bitte umgehend Ihren Arzt. Dieser kann entsprechend der Schwere einer Vergiftung über die erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

### **Wenn Sie die Einnahme von Lantarel vergessen haben**

Haben Sie eine Dosis vergessen, so nehmen Sie sie innerhalb von 24 Stunden nach dem festgelegten Tag ein. Sollte eine längere Verzögerung auftreten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine einzelne ausgelassene Dosis auszugleichen, sondern fahren Sie mit der angegebenen Dosierung fort. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

### **Wenn Sie die Anwendung von Lantarel abbrechen**

Sie sollten die Behandlung mit Lantarel nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt unterbrechen oder beenden. Wenn Sie eine schwerwiegende Nebenwirkung vermuten, sollten Sie umgehend Rücksprache mit Ihrem Arzt nehmen.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Lantarel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen. Auch bei niedriger Dosierung können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, die zur Unterbrechung bzw. Beendigung der Behandlung zwingen. Nebenwirkungen können während der gesamten Behandlungsdauer auftreten. Die meisten Nebenwirkungen sind vorübergehend, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Einige der u.g. schwerwiegenden Nebenwirkungen können jedoch in sehr seltenen Fällen einen plötzlichen Tod zur Folge haben. Auch besteht das Risiko, dass wegen des Wirkmechanismus von Methotrexat einige Nebenwirkungen erst einige Zeit nach der Anwendung von Methotrexat auftreten. Besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

Das Auftreten der folgenden Symptome kann möglicherweise auf eine Nebenwirkung von Methotrexat hinweisen:

- Fieber, Husten oder Schwierigkeiten beim Atmen
- Außergewöhnliches Schwächegefühl oder außergewöhnliche Müdigkeit
- Durchfall, Erbrechen, Schmerzen im Bauch
- (Haut-)Ausschlag
- Blutung
- heftiger Kopfschmerz
- Gelbfärbung von Augen oder Haut

Kontaktieren Sie in diesem Fall sofort Ihren Arzt und unterbrechen Sie die Einnahme von Methotrexat.

Nebenwirkungen sind u. a. abhängig von der Dosierung, Anwendungsart und -dauer von Lantarel.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig:</b>	mehr als 1 von 10 Behandelten
<b>Häufig:</b>	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
<b>Gelegentlich:</b>	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten
<b>Selten:</b>	weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
<b>Sehr selten:</b>	weniger als 1 von 10.000 Behandelten
<b>Nicht bekannt:</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

<u>Gelegentlich:</u>	Gürtelrose (Herpes zoster)
<u>Selten:</u>	Blutvergiftung (Sepsis)
<u>Sehr selten:</u>	<i>Herpes simplex</i> -Hepatitis
<u>Nicht bekannt:</u>	Entzündungen infolge einer gestörten immunologischen Abwehrreaktion (opportunistische Infektionen), die teilweise tödlich verlaufen, tödlich verlaufende Sepsis (Blutvergiftung), Infektionen hervorgerufen durch Pilze (Histoplasma- und Cryptococcus-Mykosen), durch Bakterien (Nokardiose), durch Viren (durch Cytomegalievirus hervorgerufene Infektionen, einschließlich Lungenentzündung), verbreiteter <i>Herpes simplex</i> , Reaktivierung einer Hepatitis B-Infektion und Verschlechterung einer Hepatitis C-Infektion

### Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

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

### Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems

<u>Häufig:</u>	Lantarel kann Störungen der Blutzellbildung mit einer krankhaften Verminderung der weißen und/oder roten Blutkörperchen und/oder der Blutplättchen (Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie) verursachen.
<u>Gelegentlich:</u>	Schädigungen des Knochenmarks, die zu einem starken Abfall der weißen Blutkörperchen (Agranulozytose) oder aller Blutzellen (Panzytopenie) führen, Störungen der Blutbildung
<u>Selten:</u>	Blutarmut in Verbindung mit einer Vergrößerung der roten Blutkörperchen (megaloblastäre Anämie)
<u>Sehr selten:</u>	Schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, Blutarmut infolge unzureichender Bildung roter Blutkörperchen (aplastische Anämie)
<u>Nicht bekannt:</u>	Erkrankungen der Lymphknoten (Lymphadenopathie) und unkontrollierte Vermehrung von Lymphzellen (lymphoproliferative Erkrankungen), z.T. reversibel, Vermehrung der sog. eosinophilen Granulozyten (Eosinophilie) und Verminderung der sog. neutrophilen Granulozyten im Blut (Neutropenie)

Erste Anzeichen für diese lebensbedrohlichen Komplikationen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Wenden Sie Lantarel nicht mehr an und informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie eines dieser Anzeichen oder Schüttelfrost, Husten, Schmerzen im unteren Rückenbereich oder seitlich, Schmerzen beim Wasserlassen oder ungewöhnliche Blutungen bei sich bemerken.

### **Erkrankungen des Immunsystems**

- Gelegentlich: Schwere allergische Reaktionen mit Haut- und Schleimhautschwellungen, Luftnot, Herzjagen und Blutdruckabfall bis hin zum Kreislaufversagen (anaphylaktischer Schock)
- Sehr selten: Hypogammaglobulinämie
- Nicht bekannt: Allergische Entzündung, Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), Fieber (bedarf Abklärung gegenüber bakterieller oder mykotischer Septikämie!), Immunsuppression (Infektionsbegünstigung)

### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

- Gelegentlich: diabetische Stoffwechsellage (Anstieg der Blutzuckerwerte)

### **Erkrankungen des Verdauungstrakts**

- Sehr häufig: Entzündungen und Geschwüre im Mund- und Rachenraum, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen (vor allem innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden nach Gabe von Lantarel)
- Häufig: Durchfall (vor allem innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden nach Gabe von Lantarel)
- Gelegentlich: Geschwüre und Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Pankreatitis
- Selten: Darmentzündung, Blut im Stuhl, Zahnfleischentzündung
- Sehr selten: Bluterbrechen

Bei Auftreten von Durchfall oder Geschwüren im Mund- und Rachenbereich kann wegen der Gefahr von Magen-Darm-Durchbrüchen oder Magen-Darm-Entzündungen mit Blutverlusten eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden.

Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, Bluterbrechen, Blut im Stuhl und/oder eine Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, müssen Sie Lantarel absetzen und sofort den Arzt informieren.

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

- Gelegentlich: Entzündungen und Geschwüre im Bereich der Harnblase (Zystitis; evtl. mit Blut im Urin), Blasenentleerungsstörungen (Dysurie)
- Selten: Vermehrung stickstoffhaltiger Proteinstoffwechselprodukte im Blut (Azotämie)
- Nicht bekannt: Vermehrte Eiweißausscheidung mit dem Urin (Proteinurie)

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

- Sehr häufig: Anstieg der Leberwerte ALAT [GPT], ASAT [GOT], der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins
- Gelegentlich: Leberverfettung, chronische Leberfibrose (Vermehrung des Bindegewebes), Leberzirrhose (bindegewebige bzw. narbig-bindegewebige Umwandlung von Lebergewebe), Abfall des Serumalbumins (Serumeiweiß)
- Selten: Akute Leberentzündung (Hepatitis) und Leberschädigung (Hepatotoxizität).
- Sehr selten: Akuter Leberzerfall.
- Nicht bekannt: Leberversagen

Das Risiko für das Auftreten von Leberschäden ist vor allem bei einer Langzeitanwendung (über 2 Jahre) mit einer Gesamtdosis über 1,5 g Methotrexat erhöht (besonders gefährdet sind Patienten mit vorgeschädigter Leber, Diabetes mellitus, massivem Übergewicht, erhöhtem Alkoholkonsum, Psoriasis vulgaris und bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten,



die ebenfalls leberschädigend wirken können) [s. Abschnitt 2 *Was müssen Sie vor der Einnahme von Lantarel beachten?* - *Empfohlene Kontrolluntersuchungen*, Punkt 6: *Feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe (Leberbiopsie)*].

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

- Häufig: Unabhängig von Dosis und Dauer der Behandlung mit Methotrexat kann sich eine allergisch bedingte Entzündung des Lungengerüsts und der Lungenbläschen (interstitielle Pneumonitis/Alveolitis) entwickeln und zu Todesfällen führen.
- Gelegentlich: Bindegewebige Umwandlung des Lungengerüsts (Lungenfibrose), Pleuraerguss
- Selten: Entzündungen im Rachenbereich, Atemstillstand
- Sehr selten: Lungenentzündung, die durch den Erreger *Pneumocystis carinii* verursacht wird; Luftnot und erschwerte Ausatmung wie bei Asthma bronchiale; chronische obstruktive Lungenerkrankung (chronische verschließende Lungenerkrankung)

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

- Häufig: Hautrötung, Hautausschlag, Juckreiz
- Gelegentlich: Quaddelbildung (Urtikaria), erhöhte Empfindlichkeit der Haut bei Sonneneinstrahlung (Photosensibilität), verstärkte Pigmentierung der Haut, Haarausfall, schmerzhaftes Abschürfen von psoriatischer Plaque, Zunahme von Rheumaknoten; als schwere toxische (giftige) Erscheinungen: herpesähnliche Hautausstülpungen; lebensbedrohliche allergische Hautreaktionen, die mit einer schweren Störung des Allgemeinbefindens und Fieber einhergehen (Stevens-Johnson-Syndrom), toxische (giftige) blasige Ablösung von Oberhaut, Mund- und Nasenschleimhaut [epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)]
- Selten: Verstärkte Pigmentierung der Nägel, Akne, punktförmige Hautblutungen (Petechien), kleinflächige Hautblutungen (Ekchymosen), erythematöse Hautausschläge, Erythema multiforme (Hautrötung infolge Erweiterung und vermehrter Füllung der Blutgefäße)
- Sehr selten: Nagelumlauf (akute Paronychie), Auftreten von Furunkeln an verschiedenen Körperstellen (Furunkulose), bleibende Erweiterung kleiner oberflächlicher Hautgefäße (Teleangiektasie)
- Nicht bekannt: Wundheilungsstörungen

### **Gefäßerkrankungen**

- Gelegentlich: Blutgefäßentzündung (Vaskulitis) als schwere toxische Erscheinung
- Selten: Thromboembolische Ereignisse (Verschluss von Gefäßen durch Blutgerinnsel, einschließlich arterieller Thrombose, zerebraler Thrombose, Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombose, Retina-Venenthrombose und Lungenembolie)

### **Psychiatrische Erkrankungen**

- Gelegentlich: Depressionen
- Selten: Stimmungsschwankungen, vorübergehende Wahrnehmungsstörungen

### **Erkrankungen des Nervensystems**

- Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit und Benommenheit (treten vor allem am Tag nach der Anwendung von Lantarel auf), Parästhesie (Missempfindungen/Kribbeln)
- Gelegentlich: Halbseitige Lähmung (Hemiparese), Schwindel, Verwirrtheit
- Selten: Lähmung (Parese), Sprachstörungen, einschließlich Dysarthrie und Aphasie, Leukenzephalopathie
- Sehr selten: Muskelschwäche, Schmerzen in Armen und Beinen, metallischer Geschmack im Mund, Meningismus (Zeichen einer Hirnhautentzündung mit starken Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Lähmungen, Nackensteifigkeit und Bewusstseinstörung), akute Hirnhautentzündung (aseptische Meningitis)

### **Augenerkrankungen**

- Selten: Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Schleiersehen), schwerwiegende Sehstörungen unbekannter Ursache
- Sehr selten: Bindehautentzündung (Konjunktivitis)

### **Herzkrankungen**

- Selten: Erniedrigter Blutdruck (Hypotonie)
- Sehr selten: Herzbeutelentzündung (Perikarditis), Behinderung der Herzfüllung durch Erguss im Herzbeutel (Perikardtampnade), Flüssigkeitsansammlung zwischen den Herzbeutelblättern (Perikarderguss)

### **Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen**

- Gelegentlich: Missbildungen des Fötus
- Selten: Fehlgeburt
- Sehr selten: Tod des Fötus

### **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

- Gelegentlich: Entzündungen und Geschwüre im Bereich der Scheide
- Selten: Verminderung der Spermienzahl (Oligospermie) sowie Störungen des weiblichen Zyklus, die sich jedoch nach Ende der Behandlung zurückbilden
- Sehr selten: Gestörte Bildung von Ei- und Samenzellen (Oogenese/Spermatogenese), Verlust des sexuellen Interesses (Libidoverlust), Impotenz, Unfruchtbarkeit, Scheidenausfluss

### **Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen**

- Gelegentlich: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Verminderung der Knochenmasse (Osteoporose)
- Selten: Knochenbruch durch Belastung

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

- Gelegentlich: Schwere Nierenschädigung (Nephropathie), Nierenversagen
- Sehr selten: Ungewöhnliche kraniale Sinneswahrnehmungen, vorübergehende Erblindung/Sehverlust

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## 5. WIE IST LANTAREL AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

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

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Behältnis nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25°C lagern.

Es sind die jeweils geltenden örtlichen Abfallsatzungen zu beachten.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Lantarel enthält:

Der Wirkstoff ist: Methotrexat-Dinatrium

#### Lantarel 2,5 mg

1 Tablette enthält 2,74 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 2,5 mg Methotrexat.

#### Lantarel 7,5 mg

1 Tablette enthält 8,22 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 7,5 mg Methotrexat.

#### Lantarel 10 mg

1 Tablette enthält 10,96 mg Methotrexat-Dinatrium, entsprechend 10 mg Methotrexat.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Laktose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat

### Wie Lantarel aussieht und Inhalt der Packung:

#### Lantarel 2,5 mg

Runde, konvexe, gelbe und leicht gesprenkelte Tabletten, auf einer Seite mit der Gravur „2.5“, auf der anderen Seite oberhalb bzw. unterhalb einer Kerbe mit der Gravur „M“ bzw. „1“.

#### Lantarel 7,5 mg

Runde, bikonvexe, gelbe und leicht gesprenkelte Tabletten, auf einer Seite mit der Gravur „7,5“.

#### Lantarel 10 mg

Runde, konvexe, gelbe und leicht gesprenkelte Tabletten, auf einer Seite mit der Gravur „10“, auf der anderen Seite mit einer Bruchkerbe.

Lantarel ist in Packungen mit 10 (N1), 20 (N2) oder 30 (N3) Tabletten erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer:

PFIZER PHARMA GmbH

Linkstr. 10

10785 Berlin

Tel.: 030/550055-51000

Fax: 030/550054-10000



Gebrauchsinformation Lantarel 2,5 mg; 7,5 mg; 10 mg Tabletten

---

**Hersteller:**

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im November 2010.**