



Bundesamt für  
Sicherheit im  
Gesundheitswesen  
**BASG**

BASG / AGES MEA  
Traiseng. 5, 1200 Wien,  
Österreich

**Datum:** 28.05.2018  
**Kontakt:** Ing. Veronika Heimlich, B.Sc.  
**T:** +43 505 55-36247  
**E-Mail:** pv-implementation@ages.at  
**Unser Zeichen:** PHV-10944483 -A-180525-EUIM  
**Ihr Zeichen:**

---

### **PHV-issue: Methotrexat**

Sehr geehrte Damen und Herren,

gemäß Durchführungsbeschluss der Kommission C(2018) 3158 vom 16. Mai 2018 betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Methotrexat“ hat die Europäische Kommission gemäß Artikel 107e der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates entschieden, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die Fach- und Gebrauchsinformation aller Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Methotrexat“ aufzunehmen.

(siehe: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho26567.htm#EndOfPage>)

## **Anhang**

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen  
Arzneimittel(s)**

Die aktuelle Aussage, dass „in einer aktuellen Studie nicht nachgewiesen werden konnte, dass eine Therapie mit Methotrexat die Inzidenz von Lymphomen erhöht“ **soll entfernt werden.**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen**  
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

#### - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Orale, Methotrexat enthaltende Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordert (z. B. rheumatische/dermatologische Erkrankungen oder Morbus Crohn):

Folgender Schlüsselwortlaut sollte in allen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels enthalten sein:

- Abschnitt 4.2:

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt/überarbeitet werden:

##### Dosierung

<Indikation(en), die eine Behandlung einmal wöchentlich erfordert/erfordern>

Ein umrahmter Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden (RAHMEN erforderlich):

**Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von <Bezeichnung des Arzneimittels> (Methotrexat)**  
**Bei der Behandlung von <Indikation(en), die eine Dosierung einmal wöchentlich erfordert/erfordern>, darf <Bezeichnung des Arzneimittels> (Methotrexat) nur einmal wöchentlich eingenommen werden. Eine fehlerhafte Dosierung von <Bezeichnung des Arzneimittels> (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und sogar zum Tod führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam durch.**

[Erläuternde Anmerkung: Die Überschrift „Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von <Bezeichnung des Arzneimittels> (Methotrexat)“ und der Text „darf nur einmal wöchentlich eingenommen werden“ sollten **fettgedruckt** werden.

<Indikationen, die eine Dosierung einmal wöchentlich erfordern>: anwendbare Indikationen (z. B. rheumatoide Arthritis, Psoriasis etc.) hier aufführen]

**Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf dem Rezept festlegen.**

...

- Abschnitt 4.4

Folgende Empfehlung bezüglich der Einnahme des Arzneimittels sollte hinzugefügt/überarbeitet werden:

<Indikation(en), die eine Behandlung einmal wöchentlich erfordert/erfordern>

**Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf dem Rezept festlegen.**

**Der Verordner sollte sicherstellen, dass die Patienten verstanden haben, dass <Bezeichnung des Arzneimittels> (Methotrexat) nur einmal wöchentlich eingenommen werden darf.**

**Patienten sollten darin unterwiesen werden, dass es wichtig ist, dieses Arzneimittel nur einmal wöchentlich einzunehmen.**

...

- Abschnitt 4.9

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt/überarbeitet werden:

**Es wurde über Fälle von Überdosierung, zum Teil mit tödlichem Ausgang, berichtet. In diesen Fällen wurde Methotrexat irrtümlicherweise täglich anstatt nur einmal wöchentlich eingenommen. Häufig auftretende Symptome in diesen Fällen waren hämatologische und gastrointestinale Reaktionen.**

...

Methotrexat enthaltende Arzneimittel ohne Indikation für die Onkologie oder extrauterine Schwangerschaft:

Folgende Gegenanzeige sollte hinzugefügt/überarbeitet werden:

- Abschnitt 4.3

**- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)**

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt/überarbeitet werden:

### **Fertilität und Fortpflanzung**

#### **Fertilität**

**Berichten zufolge verursacht Methotrexat beim Menschen während und für einen kurzen Zeitraum nach Absetzen der Behandlung Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö und beeinträchtigt während des Verabreichungszeitraums die Fertilität, da es die Spermatogenese und Oogenese beeinflusst. Nach Beendigung der Behandlung scheinen diese Auswirkungen reversibel zu sein.**

#### **Teratogenität – Risiko für die Fortpflanzung**

**Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Abort und fetalen Fehlbildungen. Daher sollte das potenzielle Risiko von Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Fehlgeburten und angeborene Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6). Vor der Anwendung von <BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS> muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Werden Frauen im gebärfähigen Alter behandelt, so ist während der Behandlung und für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden.**

**Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6.**

- Abschnitt 4.5

Folgender Text bezüglich einer Wechselwirkung sollte wie folgt aufgenommen/überarbeitet werden:

- **Die Anwendung von Distickstoffmonoxid (Lachgas) verstärkt die Wirkung von Methotrexat auf den Folatstoffwechsel und führt zu einer erhöhten Toxizität wie etwa einer schweren unvorhersehbaren Myelosuppression und Stomatitis. Auch wenn dieser**

Effekt durch die Gabe von Kalziumfolinat gemildert werden kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Distickstoffmonoxid vermieden werden.

#### Abschnitt 4.6

Folgender Text sollte hinzugefügt/überarbeitet werden:

##### 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 Sperma nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Begrenzte klinische Evidenz deutet nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten besteht, wenn der Vater Methotrexat in geringen Dosen erhalten hat (weniger als 30 mg/Woche). Für höhere Dosen liegen keine ausreichenden Daten vor, um das Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten nach väterlicher Exposition einzuschätzen.

Sexuell aktiven männlichen Patienten oder ihren Partnerinnen wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, während der Behandlung des männlichen Patienten sowie für mindestens 6 Monate nach dem Absetzen von Methotrexat eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männer sollten während der Therapie und während eines Zeitraums von 6 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 Trimenon (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 Teratogen für Menschen**, 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.

#### **Fertilität**

Methotrexat beeinträchtigt die Spermatogenese und die 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.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ mit der Häufigkeit „sehr selten“ hinzuzufügen: **Lymphoproliferative Erkrankungen (siehe „Beschreibung“ weiter unten)**

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen)**

Folgende Beschreibung sollte unter der Überschrift „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ hinzugefügt/überarbeitet werden:

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Lymphome / lymphoproliferative Erkrankungen: Es wurde von einzelnen Fälle von Lymphomen und anderen lymphoproliferativen Erkrankungen berichtet, die nach Beendigung der Behandlung mit Methotrexat in einigen Fällen abklingen.**

Methotrexat enthaltende Arzneimittel mit mindestens einer Indikation für die Onkologie:

Folgende Gegenanzeige sollte hinzugefügt/überarbeitet werden:

- Abschnitt 4.3

**- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)**

Zusätzlich für nicht-onkologische Indikationen

**- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)**

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt/überarbeitet werden:

**Fertilität**

**Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen während der Behandlung und während eines kurzen Zeitraums nach Beendigung der Behandlung Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht, indem es während des Verabreichungszeitraums die Spermatogenese und die Oogenese beeinträchtigt – bei Absetzen der Behandlung scheinen diese Auswirkungen 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, Fehlgeburten und angeborene Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6). Bei nicht-onkologischen Indikationen muss vor der Anwendung von <BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS> eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Werden Frauen im gebärfähigen Alter behandelt, so ist während der Behandlung und für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Absetzen der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden.**

**Siehe Abschnitt 4.6 zu Ratschlägen bezüglich Empfängnisverhütung für Männer.**

- Abschnitt 4.5

Folgende Wechselwirkung sollte wie folgt aufgenommen/überarbeitet werden:

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

- Abschnitt 4.6

Folgender Text sollte hinzugefügt/überarbeitet werden:

**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 Sperma nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Begrenzte klinische Evidenz deutet nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten besteht, wenn der Vater Methotrexat in geringen Dosen erhalten hat (weniger als 30 mg / Woche). Für höhere Dosen liegen keine ausreichenden Daten vor, um das Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten nach väterlicher Exposition einzuschätzen.

Sexuell aktiven männlichen Patienten oder ihren Partnerinnen wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, während der Behandlung des männlichen Patienten sowie für mindestens 6 Monate nach dem Absetzen von Methotrexat eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männer sollten während der Therapie und während eines Zeitraums von 6 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 Trimenon (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 Teratogen für Menschen, 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.



**[Da derzeit keine offizielle Übersetzung des folgenden Abschnitts vorliegt, erfolgt die Übersetzung durch den Zulassungsinhaber]**

**Insufficient data is available for methotrexate exposure during pregnancy higher than 30 mg/week, but higher rates of spontaneous abortions and congenital malformations are expected, in particular at doses commonly used in oncologic indications**

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

Bei Anwendung in onkologischen Indikationen sollte Methotrexat nicht während der Schwangerschaft und insbesondere nicht im ersten Trimenon der Schwangerschaft verabreicht werden. Der Nutzen der Behandlung muss in jedem einzelnen Fall gegen das potenzielle Risiko für den Fetus abgewogen werden. Falls das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird, oder wenn die Patientin während der Behandlung mit Methotrexat schwanger wird, sollte sie über das potenzielle Risiko für den Fetus informiert werden.

#### Fertilität

Methotrexat beeinflusst die Spermatogenese und Oogenese und kann die Fertilität mindern. Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht. Diese Auswirkungen scheinen nach Absetzen der Behandlung in den meisten Fällen reversibel zu sein. In onkologischen Indikationen wird Frauen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, geraten, möglichst noch vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle zu konsultieren und Männer sollten sich bezüglich der Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten lassen, bevor sie mit der Therapie beginnen, da Methotrexat in höheren Dosen genotoxisch sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ mit der Häufigkeit „sehr selten“ hinzuzufügen: **Lymphoproliferative Erkrankungen**

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Osteonekrose des Kiefers (sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

## Packungsbeilage

Orale, Methotrexat enthaltende Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die nur eine einmal wöchentliche Behandlung erfordert (z. B. rheumatische/dermatologische Erkrankungen oder Morbus Crohn):

Folgender Schlüsselwortlaut sollte in allen Packungsbeilagen enthalten sein:

- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Bezeichnung des Arzneimittels> beachten?

Ein umrahmter Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt/überarbeitet werden:

**Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von <Bezeichnung des Arzneimittels> (Methotrexat):**

**Diese Lösung zum Einnehmen enthält 2 mg Methotrexat in 1 ml Lösung, und die Dosierspritze ist in ml, nicht in mg skaliert. \***

**Nehmen Sie <Bezeichnung des Arzneimittels> nur einmal wöchentlich für die Behandlung von <Indikation(en), die eine Dosierung einmal wöchentlich erfordert/erfordern> ein.**

**Wenn Sie zu viel <Bezeichnung des Arzneimittels> (Methotrexat) einnehmen, kann dies zum Tod führen.**

**Bitte lesen Sie Abschnitt 3 dieser Packungsbeilage sehr aufmerksam durch.**

**Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.**

[Erläuternde Anmerkung: Die Überschrift „Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von <Bezeichnung des Arzneimittels> (Methotrexat)“ und der Text „nur einmal wöchentlich“ sollte **fettgedruckt** werden.

**\***Der Text „Diese Lösung zum Einnehmen enthält 2 mg Methotrexat in 1 ml Lösung, und die Dosierspritze ist in ml, nicht in mg skaliert.“ bezieht sich nur auf Methotrexat-Lösungen zum Einnehmen und sollte **fettgedruckt** werden.

<Indikationen, die eine Dosierung einmal wöchentlich erfordern>: anwendbare Indikationen (z. B. rheumatoide Arthritis, Psoriasis etc.) in allgemein verständlicher Sprache hier aufführen]

- 3. Wie ist <Bezeichnung des Arzneimittels> einzunehmen?

### **Empfohlene Dosis:**

**Dosis bei <Indikationen, die eine Dosierung einmal wöchentlich erfordern>:**

**Nehmen Sie <Bezeichnung des Arzneimittels> nur einmal wöchentlich ein.**

...

Methotrexat enthaltende Arzneimittel ohne Indikation für die Onkologie oder extrauterine Schwangerschaft:

- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS] beachten?

Folgende Gegenanzeige sollte hinzugefügt/überarbeitet werden:

**Nehmen Sie [BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS] nicht ein.**

- **wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).**

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt/überarbeitet werden:

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

...

**Spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Behandlung mit [BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS]**

**Methotrexat beeinträchtigt vorübergehend die Produktion von Spermien und Eizellen, was in den meisten Fällen reversibel ist. Methotrexat kann Fehlgeburten und schwere Geburtsfehler auslösen. Sie müssen vermeiden, während der Anwendung von Methotrexat und für mindestens sechs Monate nach Beendigung der Behandlung schwanger zu werden. Siehe auch Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“.**

...

### **Schwangerschaft**

**Wenden Sie [BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS] während der Schwangerschaft oder wenn Sie versuchen, schwanger zu werden, nicht an. Methotrexat kann zu Geburtsfehlern führen, das ungeborene Kind schädigen oder Fehlgeburten auslösen. Es wird mit Fehlbildungen des Schädels, des Gesichts, des Herzens und der Blutgefäße, des Gehirns und der Gliedmaßen in Verbindung gebracht. Daher ist es sehr wichtig, dass Methotrexat Schwangeren oder Patientinnen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, nicht verabreicht wird. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft vor dem Beginn der Therapie durch geeignete Maßnahmen, wie z. B. einem Schwangerschaftstest, sicher ausgeschlossen werden. Sie müssen vermeiden, während der Behandlung mit Methotrexat und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung schwanger zu werden, indem Sie in diesem Zeitraum eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).**

**Falls Sie während der Behandlung doch schwanger werden oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten, wenden Sie so schnell wie möglich an Ihren Arzt. Sie sollten im Hinblick auf das Risiko schädlicher Wirkungen auf das Kind während der Behandlung beraten werden.**

**Falls Sie schwanger werden möchten, sollten Sie Ihren Arzt konsultieren, der Sie vor dem geplanten Beginn der Behandlung an einen Spezialisten überweisen kann.**

### **Männliche Fortpflanzungsfähigkeit**

**Die verfügbaren Daten weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko an Fehlbildungen oder Fehlgeburten hin, wenn der Vater wöchentlich mit weniger als 30 mg Methotrexat behandelt wird. Allerdings kann ein Risiko nicht vollständig ausgeschlossen werden. Methotrexat kann**

genotoxisch sein. Das bedeutet, dass das Arzneimittel genetische Mutationen verursachen kann. Methotrexat kann die Produktion von Spermien beeinträchtigen, mit der Möglichkeit, Geburtsfehler zu verursachen. Daher müssen sollten Sie vermeiden, während der Behandlung mit Methotrexat und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung ein Kind zu zeugen.

- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Folgende mögliche Nebenwirkungen sollten hinzugefügt werden:

**Sehr selten: Lymphoproliferative Erkrankungen (übermäßiges Wachstum der weißen Blutkörperchen)**

**Nicht bekannt: Knochenschädigung im Kiefer (sekundär zum übermäßigen Wachstum der weißen Blutkörperchen)**

Methotrexat enthaltende Arzneimittel mit mindestens einer Indikation für die Onkologie:

- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS] beachten?

Folgende Gegenanzeige sollte hinzugefügt/überarbeitet werden:

**Nehmen Sie [BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS] nicht ein,**

- **wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).**

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt/überarbeitet werden:

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

**Methotrexat beeinträchtigt vorübergehend die Produktion von Spermien und Eizellen. Methotrexat kann Fehlgeburten und schwerwiegende Geburtsfehler auslösen. Sie und Ihr(e) Partner(in) müssen während der Behandlung mit Methotrexat und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung eine Schwangerschaft bzw. die Zeugung von Kindern vermeiden. Siehe auch Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“.**

...

### **Schwangerschaft**

**Wenden Sie [BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS] während der Schwangerschaft nicht an, es sei denn, dass Ihr Arzt es für eine onkologische Behandlung verschrieben hat. Methotrexat kann zu Geburtsfehlern führen, das ungeborene Kind schädigen oder Fehlgeburten auslösen. Es wird mit Fehlbildungen des Schädels, des Gesichts, des Herzens und der Blutgefäße, des Gehirns und der Gliedmaßen in Verbindung gebracht. Daher ist es sehr wichtig, dass Methotrexat Schwangeren oder Patientinnen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, nicht verabreicht wird, es sei denn, es wird für eine onkologische Behandlung angewendet.**

**Bei nicht-onkologischen Indikationen muss daher bei Frauen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn eine Schwangerschaft mit geeigneten Methoden, wie z. B. einem Schwangerschaftstest, ausgeschlossen werden.**

Wenden Sie [BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS] nicht an, wenn Sie versuchen, schwanger zu werden. Sie müssen vermeiden, während der Anwendung von Methotrexat und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung schwanger zu werden. Daher müssen Sie während dieses gesamten Zeitraums sicherstellen, dass Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Falls Sie während der Behandlung doch schwanger werden oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten, wenden Sie so schnell wie möglich an Ihren Arzt. Falls Sie während der Behandlung doch schwanger werden, sollten Sie im Hinblick auf das Risiko schädlicher Wirkungen auf das Kind während der Behandlung beraten werden.

Falls Sie schwanger werden möchten, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden, der Sie vor dem geplanten Beginn der Behandlung an einen Spezialisten überweisen kann.

#### **Männliche Fortpflanzungsfähigkeit**

Die verfügbaren Daten weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko an Fehlbildungen oder Fehlgeburten hin, wenn der Vater wöchentlich mit weniger als 30 mg Methotrexat behandelt wird. Allerdings kann ein Risiko nicht vollständig ausgeschlossen werden und es gibt keine Informationen im Hinblick auf Methotrexat in höheren Dosen. Methotrexat kann genotoxisch wirken. Das bedeutet, dass das Arzneimittel genetische Mutationen verursachen kann. Methotrexat kann die Produktion von Spermien beeinträchtigen, was mit der Möglichkeit verbunden ist, Geburtsfehler zu verursachen.

Sie sollten vermeiden, während der Behandlung mit Methotrexat und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung ein Kind zu zeugen oder Samen zu spenden. Da die für die Therapie von Krebserkrankungen übliche Behandlung mit Methotrexat in höheren Dosen zu Unfruchtbarkeit und genetischen Mutationen führen kann, kann es für männliche Patienten, die mit Methotrexat in Dosen behandelt werden, die 30 mg /Woche überschreiten, ratsam sein, vor dem Beginn der Behandlung eine Spermakonservierung in Erwägung zu ziehen (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Folgende mögliche Nebenwirkungen sollten hinzugefügt werden:

Sehr selten: Lymphoproliferative Erkrankungen (übermäßiges Wachstum der weißen Blutkörperchen)

Nicht bekannt: Knochenschädigung im Kiefer (sekundär zum übermäßigen Wachstum der weißen Blutkörperchen)

## **Anhang**

### **Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## Bedingung(en) der Genehmigungen für das Inverkehrbringen national zugelassener Arzneimittel

Der/die Zulassungsinhaber für:

- Orale, Methotrexat enthaltende Arzneimittel, die nur in Indikationen angewendet werden, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordern (z. B. orale Formulierungen, die nur für rheumatische/dermatologische Erkrankungen oder Morbus Crohn angewendet werden); und

- Orale, Methotrexat enthaltende Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordert und mindestens einer Indikation, die ein anderes Behandlungsschema erfordert (z. B. orale Formulierungen, die für rheumatische/dermatologische Erkrankungen/Morbus Crohn und die Onkologie angewendet werden)

sollte/n innerhalb der angegebenen Frist die nachstehenden Bedingungen erfüllen, und die zuständigen Behörden müssen sicherstellen, dass die nachstehende Bedingung erfüllt wird:

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p>Auf der äußeren Umhüllung und auf der Primärverpackung sollte eine visuelle Anmerkung mit dem Schlüsselement angebracht werden, um die Patienten zu ermahnen, in denjenigen Indikationen, die eine Dosierung einmal wöchentlich erfordern, das Arzneimittel einmal wöchentlich einzunehmen.</p> <p><u>Die Einzelheiten der visuellen Anmerkung sollten auf nationaler Ebene vereinbart werden.</u> Der Prüfplan sollte bei den zuständigen nationalen Behörden eingereicht werden:</p> | <p>Innerhalb von einem Monat nach Entscheidung der Kommission.</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|