

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ EMTHEXATE

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δισκία 2,5 mg/tab:

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5mg Methotrexate

Ενέσιμο διάλυμα 5mg/2ml VIAL, 50mg/2ml VIAL, 500mg/20ml VIAL, 1000mg/40ml VIAL:

Κάθε φιαλίδιο των 2 ml περιέχει 5 mg ή 50 mg Methotrexate

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 500 mg Methotrexate

Κάθε φιαλίδιο των 40 ml περιέχει 1000 mg Methotrexate

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

Ενέσιμο διάλυμα

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νεοπλασματικές νόσοι

Η μεθοτρεξάτη συνιστάται στη θεραπεία του χοριοκαρκινώματος, του καταστροφικού (destruens) χοριοαδενώματος, και της υδατιδικής μύλης. Στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, η μεθοτρεξάτη συνιστάται για την προφύλαξη από τη λευχαιμία των μηνίγγων και χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα. Επίσης η μεθοτρεξάτη ενδείκνυται στη θεραπεία της λευχαιμίας των μηνίγγων.

Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, των επιδερμοειδών καρκίνων της κεφαλής και του τραχήλου, στην προχωρημένη σπογγοειδή μυκητίαση, και στον καρκίνο του πνεύμονα, ειδικά στους τύπους μικροκυτταρικό και εκ πλακωδών κυττάρων, στα επιθηλιακά καρκινώματα του δέρματος, στους όγκους του εγκεφάλου, στο ραβδομυοσάρκωμα, στα μη Hodgkin λεμφώματα και το λέμφωμα Burkitt. Η μεθοτρεξάτη σε υψηλές δόσεις που συνοδεύεται από λευκοβορίνη και σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα είναι αποτελεσματική στην παράταση της επιβίωσης χωρίς υποτροπές σε ασθενείς με μη μεταστατικό οστεοσάρκωμα οι οποίοι έχουν υποστεί χειρουργική εκτομή του όγκου ή ακρωτηριασμό.

#### Ψωρίαση

Η μεθοτρεξάτη ενδείκνυται στο συμπτωματικό έλεγχο της βαριάς μορφής, ανθεκτικής ψωρίασης που προκαλεί αναπηρία και η οποία δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε άλλες μορφές θεραπείας, εφόσον η διάγνωση έχει επιβεβαιωθεί με βιοψία ή και μετά από δερματολογικό έλεγχο. Είναι σημαντικό να βεβαιωθεί ότι τυχόν "έξαρση" της ψωρίασης δεν οφείλεται σε μη διαγνωσμένη συνυπάρχουσα νόσο που επηρεάζει τις ανοσοποιητικές αντιδράσεις.

#### **Ρευματοειδής αρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας με πολυαρθρική προσβολή**

Η μεθοτρεξάτη συνιστάται στη θεραπεία ορισμένων ενηλίκων με βαριά, ενεργό, ρευματοειδή αρθρίτιδα (κριτήρια ARA) οι οποίοι παρουσίασαν μη επαρκή θεραπευτική απάντηση ή δυσανεξία σε

- i) θεραπεία πρώτης γραμμής με πλήρεις δόσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και
- ii) σε θεραπεία με ένα ή περισσότερα αντιρρευματικά φάρμακα που τροποποιούν ή επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου.

Η ασπιρίνη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή και τα στεροειδή σε χαμηλή δοσολογία μπορούν να συνεχιστούν, αν και η πιθανότητα αυξημένης τοξικότητας με την παράλληλη χρήση ΜΣΑΦ περιλαμβανομένων των σαλικυλικών δεν έχει ερευνηθεί πλήρως (βλέπε Προφυλάξεις,

Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων).

Τα στεροειδή μπορούν να μειωθούν σταδιακά σε ασθενείς που παρουσιάζουν ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη. Συνδυασμός μεθοτρεξάτης με χρυσό, πενικιλλαμίνη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, ή κυτταροτοξικά, δεν έχει μελετηθεί και μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ανάπαυση και η φυσιοθεραπεία μπορούν να συνεχιστούν, σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού.

Η μεθοτρεξάτη επίσης ενδείκνυται στη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα με πολυαρθρική προσβολή.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

**Η χορήγηση δισκίων από το στόμα προτιμάται συχνά όταν πρόκειται να χορηγηθούν χαμηλές δόσεις αφού η απορρόφηση είναι ταχεία και επιτυγχάνονται αποτελεσματικά επίπεδα στο πλάσμα. Παρεντερικά η μεθοτρεξάτη μπορεί να χορηγείται μέσω της ενδομυϊκής, ενδοφλέβιας, ενδάρτηριακής ή ενδορραχιαίας οδού. Τα ενέσιμα σκευάσματα που περιέχουν συντηρητικό δεν πρέπει να χορηγούνται ενδορραχιαία.**

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για παρεντερική χορήγηση πρέπει να εξετάζονται οπτικά για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων ή και αποχρωματισμό προτού χορηγηθούν, όταν το διάλυμα και η συσκευασία το επιτρέπει.

Στους συμπαγείς όγκους οι δόσεις ποικίλλουν σημαντικά σύμφωνα με τη διάγνωση, την κατάσταση του ασθενούς και το επιλεγέν χημειοθεραπευτικό σχήμα.

#### Νεοπλασματικές νόσοι

##### - Χοριοκαρκίνωμα και άλλες τροφοβλαστικές νόσοι:

Η μεθοτρεξάτη χορηγείται από το στόμα σε δόσεις από 15 έως 30 mg ημερησίως για διάστημα 5 ημερών. Τέτοιοι κύκλοι θεραπείας συχνά επαναλαμβάνονται για 3 έως 5 φορές, όπως απαιτείται, με διαστήματα μίας ή περισσότερων εβδομάδων ανάμεσα στους κύκλους, μέχρι να υποχωρήσουν τα τοξικά συμπτώματα.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας υπολογίζεται με ποσοτική ανάλυση της χοριακής γοναδοτροπίνης στα ούρα 24ώρου (hCG), η οποία πρέπει να επανέλθει στο φυσιολογικό, ή κάτω από 50 IU/24ώρο, συνήθως μετά από τον τρίτο ή τέταρτο κύκλο θεραπείας και συνήθως πρέπει να ακολουθείται από πλήρη εξαφάνιση των μετρήσιμων βλαβών μέσα σε 4 έως 6 εβδομάδες. Συνήθως συνιστώνται ένας με δύο κύκλοι θεραπείας ύστερα από την επάνοδο της hCG στο φυσιολογικό. Πριν από κάθε θεραπεία με το φάρμακο είναι απαραίτητη η προσεκτική κλινική αξιολόγηση. Ο κυκλικός συνδυασμός της μεθοτρεξάτης μαζί με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα θεωρείται ότι είναι ωφέλιμος. Επειδή η υδατιδική μύλη μπορεί να προηγείται του χοριοκαρκινώματος, συνιστάται προφυλακτική χημειοθεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το διηθητικό χοριοαδένωμα θεωρείται ότι είναι μία επιθετική μορφή υδατιδικής μύλης. Η μεθοτρεξάτη χορηγείται σε αυτά τα στάδια της νόσου σε δόσεις όμοιες με εκείνες που χορηγούνται στο χοριοκαρκίνωμα.

##### - Λευχαιμία:

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία στα παιδιά και σε έφηβους αποτελούν τις μορφές λευχαιμίας με τη μεγαλύτερη ανταπόκριση στις μέρες μας. Σε νεαρούς ενήλικες και πιο ηλικιωμένους ασθενείς, είναι πιο δύσκολο να επιτευχθεί η κλινική βελτίωση και είναι πιο συχνή η πρόιμη υποτροπή.

Η μεθοτρεξάτη μόνη ή σε συνδυασμό με στεροειδή χρησιμοποιήθηκε αρχικά για την επίτευξη ύφεσης σε περιπτώσεις οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας.

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα η θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με άλλα αντιλευχαιμικά φάρμακα περιλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης, φαίνεται να δίνει γρήγορη και αποτελεσματική βελτίωση. Όταν χρησιμοποιήθηκε για επίτευξη ύφεσης, η μεθοτρεξάτη σε δόσεις των 3,3 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με 60 mg/m<sup>2</sup> πρεδνιζόνη ημερησίως, επέφερε βελτίωση στο 50% των

ασθενών, συνήθως μέσα σε μία περίοδο 4 έως 6 εβδομάδων.

Η μεθοτρεξάτη σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα φαίνεται να είναι το φάρμακο εκλογής για τη διατήρηση της φαρμακευτικής επιτευχθείσας ύφεσης. Όταν επιτυγχάνεται η ύφεση της νόσου και η υποστηρικτική θεραπεία έχει δώσει γενικότερη κλινική βελτίωση, αρχίζει η θεραπεία συντήρησης, ως εξής: Η μεθοτρεξάτη χορηγείται σε συνολική δόση 30 mg/m<sup>2</sup> την εβδομάδα μοιρασμένη σε δύο χορηγήσεις από το στόμα. Έχει επίσης δοθεί σε δόσεις των 2,5 mg/kg ενδοφλέβια για 14 ημέρες. Εάν και όταν εμφανισθεί υποτροπή, η επίτευξη νέας ύφεσης μπορεί να γίνει με επανάληψη της αρχικής δοσολογίας.

Έχει χρησιμοποιηθεί ποικιλία συνδυασμών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, ως θεραπεία έναρξης και συντήρησης στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Ο γιατρός θα πρέπει να είναι γνώστης των νέων εξελίξεων στην αντιλευχαιμική θεραπεία.

#### - Λευχαιμική διήθηση των μηνίγγων:

Στη θεραπεία ή την προφύλαξη της λευχαιμικής διήθησης των μηνίγγων η μεθοτρεξάτη πρέπει να χορηγείται ενδορραχιαίως. Ένα σκεύασμα μεθοτρεξάτης χωρίς συντηρητικό χορηγείται σε αραιώση 1 mg/ml σε ένα κατάλληλο, αποστειρωμένο, χωρίς συντηρητικά μέσο, όπως το ενέσιμο 0,9% χλωριούχο νάτριο, USP.

Η ενδορραχιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης σε δόση 12 mg/m<sup>2</sup> (μέγιστη δόση 15 mg) έχει αναφερθεί ότι δίνει χαμηλές συγκεντρώσεις μεθοτρεξάτης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και χαμηλή αποτελεσματικότητα στα παιδιά ενώ αντίθετα φτάνει σε υψηλές συγκεντρώσεις και νευροτοξικότητα στους ενήλικες.

Το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα βασίζεται στην ηλικία και όχι στην επιφάνεια σώματος:

Ηλικία (έτη)	Δόση (mg)
<1	6
1	8
2	10
3 ή περισσότερο	12

Σε μία μελέτη σε ασθενείς κάτω από την ηλικία των 40, το παραπάνω δοσολογικό σχήμα φαίνεται ότι επέτυχε τις επιθυμητές συγκεντρώσεις μεθοτρεξάτης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό με μικρότερη νευροτοξικότητα.

Σε άλλη μία μελέτη σε παιδιά με οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία συγκρίθηκε το σχήμα αυτό με μία δόση 12 mg/m<sup>2</sup> (μέγιστη δόση 15 mg). Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στο ποσοστό υποτροπών από το κεντρικό νευρικό σύστημα στην ομάδα όπου η δόση χορηγήθηκε ανάλογα με την ηλικία. Επειδή ο όγκος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και η ποσότητα του μεταβολιζόμενου φαρμάκου μπορεί να μειώνεται με την ηλικία, μπορεί να κριθεί απαραίτητη μείωση της δόσης σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς.

Για τη θεραπεία της λευχαιμίας των μηνίγγων, η μεθοτρεξάτη μπορεί να χορηγηθεί ενδορραχιαίως με μεσοδιαστήματα 2 έως 5 ημερών. Η χορήγηση με μεσοδιαστήματα μικρότερα της μιας εβδομάδας μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της υποξείας τοξικότητας. Η μεθοτρεξάτη χορηγείται μέχρις ότου ο αριθμός των κυττάρων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό επανέλθει στο φυσιολογικό. Σε αυτό το σημείο προτείνεται μία επιπλέον δόση. Για την προφύλαξη από τη λευχαιμική διήθηση των μηνίγγων, η δόση είναι η ίδια με εκείνη της θεραπείας, εκτός από τα μεσοδιαστήματα χορήγησης. Γι' αυτό το θέμα, συνιστάται στο γιατρό να συμβουλευτεί την ιατρική βιβλιογραφία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να παρουσιαστούν με οποιαδήποτε ενδορραχιαία ένεση και συχνά είναι νευρολογικού χαρακτήρα. Υψηλές δόσεις μπορούν να προκαλέσουν σπασμούς. Η μεθοτρεξάτη που χορηγείται μέσω της ενδορραχιαίας οδού εμφανίζεται σε σημαντικά ποσά στη συστηματική κυκλοφορία και μπορεί να προκαλέσει συστηματική τοξικότητα.

Η συστηματική αντιλευχαιμική θεραπεία πρέπει να ρυθμίζεται κατάλληλα, να ελαττώνεται, ή να διακόπτεται.

Εστιακή εντόπιση της λευχαιμίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα ίσως δεν ανταποκριθεί στην ενδορραχιαία χημειοθεραπεία και αντιμετωπίζεται καλύτερα με ακτινοθεραπεία.

#### - Λεμφώματα:

Στο λέμφωμα Burkitt, στα στάδια I και II η χορήγηση μεθοτρεξάτης έχει επιφέρει παρατεταμένες υφέσεις σε μερικές περιπτώσεις. Η συνιστώμενη δόση είναι 10-25 mg ημερησίως από το στόμα για 4-8 ημέρες. Στο στάδιο III, η μεθοτρεξάτη συνήθως δίδεται παράλληλα με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Η θεραπεία σε όλα τα στάδια συνήθως περιλαμβάνει πολλαπλούς κύκλους θεραπείας με το φάρμακο, που διακόπτονται από διαστήματα 7-10 ημερών. Το λεμφοσάρκωμα στο στάδιο III μπορεί να ανταποκριθεί στη συνδυασμένη φαρμακοθεραπεία με μεθοτρεξάτη που δίνεται σε δόσεις 0,625-2,5 mg/kg ημερησίως.

#### - Σπογγοειδής μυκητίαση (Δερματικό T- λέμφωμα):

Η θεραπεία με μεθοτρεξάτη φαίνεται να επιφέρει κλινική ανταπόκριση σε ποσοστό έως 50% των περιπτώσεων. Η δόση είναι συνήθως 2,5-10 mg ημερησίως από το στόμα για εβδομάδες ή μήνες. Τα επίπεδα της δόσης του φαρμάκου και η τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος με μείωση της δόσης ή διακοπή του φαρμάκου καθορίζονται από την ανταπόκριση του ασθενή και τον αιματολογικό έλεγχο. Η μεθοτρεξάτη έχει επίσης χορηγηθεί ενδομυϊκά σε δόσεις των 50 mg εφάπαξ εβδομαδιαίως ή 25 mg δύο φορές την εβδομάδα.

#### - Οστεοσάρκωμα:

Ένα αποτελεσματικό σχήμα συμπληρωματικής χημειοθεραπείας απαιτεί τη χορήγηση αρκετών κυτταροτοξικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Παράλληλα με την υψηλή δόση μεθοτρεξάτης μαζί με λευκοβορίνη, στα φάρμακα αυτά μπορεί να συμπεριλαμβάνονται doxorubicin, cisplatin και ένας συνδυασμός bleomycin, cyclophosphamide και dactinomycin (BCD) σε δοσολογικό σχήμα που φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί. Η αρχική δόση για θεραπεία με υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης είναι 12 g/m<sup>2</sup>. Εάν η δόση αυτή δεν επαρκεί για να εμφανισθεί η μέγιστη συγκέντρωση μεθοτρεξάτης στο πλάσμα των 1000 mmol/l (10<sup>-3</sup> mol/l) στο τέλος της έγχυσης της μεθοτρεξάτης, η δόση μπορεί να διαβαθμιστεί στα 15 g/m<sup>2</sup> στις επόμενες θεραπείες. Εάν ο ασθενής παρουσιάσει εμέτους ή δεν μπορεί να ανεχθεί την αγωγή από το στόμα, η λευκοβορίνη δίδεται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά στην ίδια δοσολογία και σχήμα (βλ. επόμενο πίνακα).

Φάρμακο *	Δόση *	Εβδομάδες θεραπείας μετά την επέμβαση
Methotrexate	12 g/m <sup>2</sup> ενδοφλέβια με 4ωρη έγχυση (δόση έναρξης)	4, 5, 6, 7, 11, 12, 15, 16, 29, 30, 44, 45
Leucovorin (φυλλινικό οξύ)	15 mg από το στόμα κάθε 6 ώρες για 10 δόσεις που χορηγούνται 24 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης methotrexate	
Doxorubicin (μονοθεραπεία)	30 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα IV για 3 ημέρες	8, 17
Doxorubicin Cisplatin	50 mg/m <sup>2</sup> IV 100 mg/m <sup>2</sup> IV	20, 23, 33, 36 20, 23, 33, 36
Bleomycin Cyclophosphamide Dactinomycin	15 μονάδες/m <sup>2</sup> IV για 2 ημέρες 600 mg/m <sup>2</sup> IV για 2 ημέρες 0,6 mg/m <sup>2</sup> IV για 2 ημέρες	2, 13, 26, 39, 42 2, 13, 26, 39, 42 2, 13, 26, 39, 42

Όταν πρόκειται να χορηγηθούν αυτές οι υψηλότερες δόσεις μεθοτρεξάτης, οι ακόλουθες οδηγίες ασφάλειας θα πρέπει να τηρούνται προσεκτικά.

#### ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ METHOTREXATE ΜΑΖΙ ΜΕ ΔΙΑΣΩΣΗ ΜΕ ΛΕΥΚΟΒΟΡΙΝΗ

1. Η χορήγηση της μεθοτρεξάτης θα πρέπει να καθυστερεί εάν:

- \* Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι λιγότερος από 1.500/μl.
- \* Ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι λιγότερος από 200/μl.
- \* Ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι λιγότερος από 75.000/μl.
- \* Τα επίπεδα χολερυθρίνης του πλάσματος είναι μεγαλύτερα από 1,2 mg/dl.
- \* Τα επίπεδα SGPT είναι μεγαλύτερα από 450 I.U./L
- \* Παρουσία βλεννογονίτιδας έως ότου αποδράμει.
- \* Παρουσία επιμένουσας υπεζωκοτικής συλλογής, η οποία πρέπει να παρακεντάται και να αφαιρείται πλήρως το υγρό, πριν από την έγχυση.

2. Θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί η επαρκής νεφρική λειτουργία.

- α. Η κρεατινίνη του πλάσματος πρέπει να είναι φυσιολογική, και η κάθαρση της κρεατινίνης πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 60 ml/min, πριν την έναρξη της θεραπείας.
- β. Η κρεατινίνη του πλάσματος πρέπει να μετράται πριν από κάθε κύκλο θεραπείας. Εάν η κρεατινίνη του πλάσματος έχει αυξηθεί κατά 50% ή περισσότερο συγκρινόμενη με προηγούμενη μέτρηση, η κάθαρση της κρεατινίνης πρέπει να μετράται και να είναι μεγαλύτερη από 60 ml/min (ακόμη και αν η κρεατινίνη του πλάσματος βρίσκεται μέσα σε φυσιολογικά πλαίσια).

3. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται καλά και πρέπει να τους χορηγείται διττανθρακικό νάτριο για αλκαλοποίηση των ούρων.

- α. Χορηγούνται ενδοφλεβίως 1000 ml/m<sup>2</sup> υγρού περιέχοντος 10 mEq διττανθρακικού Νατρίου και 20 mEq KCl/L για περισσότερο από 6 ώρες προ της έναρξης της έγχυσης της μεθοτρεξάτης. Η ενυδάτωση συνεχίζεται με ρυθμό 125 ml/m<sup>2</sup>/ώρα (3 λίτρα/m<sup>2</sup>/ημέρα) κατά τη διάρκεια της έγχυσης της μεθοτρεξάτης, και για 2 ημέρες αφού συμπληρωθεί η έγχυση.
- β. Τα ούρα αλκαλοποιούνται ώστε να διατηρούν το pH μεγαλύτερο από 7 κατά τη διάρκεια της έγχυσης της μεθοτρεξάτης και της θεραπείας με λευκοβορίνη. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση του διττανθρακικού νατρίου από το στόμα ή με τη διάλυσή του μέσα σε ξεχωριστό ενδοφλέβιο διάλυμα.

4. Οι μετρήσεις των συγκεντρώσεων της κρεατινίνης πλάσματος και της μεθοτρεξάτης πλάσματος επαναλαμβάνονται σε 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας με μεθοτρεξάτη και τουλάχιστον για μία φορά ημερησίως, μέχρι τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης να είναι κάτω από  $5 \times 10^{-8}$  mol/l (0,05 micromolar).

5. Ο παρακάτω πίνακας παρέχει κατευθυντήριες γραμμές για τη δοσολογία της λευκοβορίνης που βασίζεται στα επίπεδα μεθοτρεξάτης του πλάσματος.

#### **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΜΕ ΛΕΥΚΟΒΟΡΙΝΗ ΠΟΥ ΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΥΨΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗΣ**

#### **ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΥΚΟΒΟΡΙΝΗΣ**

<b>Κλινική κατάσταση</b>	<b>Εργαστηριακά ευρήματα</b>	<b>Δόση λευκοβορίνης και διάρκεια θεραπείας</b>
Φυσιολογική αποβολή της μεθοτρεξάτης	Επίπεδα μεθοτρεξάτης στον ορό περίπου 10 micromolar 24 ώρες μετά τη χορήγηση, 1 micromolar μετά 48 ώρες, και λιγότερο από 0,2 micromolar στις 72 ώρες.	15 mg από το στόμα, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια κάθε 6 ώρες για διάστημα 60 ωρών (10 δόσεις που ξεκινούν 24 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης της μεθοτρεξάτης).
Όψιμη καθυστέρηση στην αποβολή της μεθοτρεξάτης	Επίπεδα μεθοτρεξάτης στον ορό άνω των 0,2 micromolar στις 72 ώρες και άνω των 0,05 micromolar στις 96 ώρες μετά τη χορήγηση.	Συνεχίζεται η χορήγηση 15 mg από το στόμα, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια κάθε 6 ώρες, μέχρι τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στον ορό να πέσουν

		κάτω από τα 0,05 micromolar.
Πρώιμη καθυστέρηση στην αποβολή της μεθοτρεξάτης ή και ένδειξη οξείας νεφρικής βλάβης	Επίπεδα μεθοτρεξάτης στον ορό 50 micromolar ή και περισσότερο στις 24 ώρες, ή 5 micromolar ή και περισσότερο στις 48 ώρες μετά τη χορήγηση. 100% αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό ή και περισσότερο 24 ώρες μετά τη χορήγηση της μεθοτρεξάτης (π.χ. αύξηση από 0,5 mg/dl στο 1 mg/dl ή περισσότερο).	150 mg ενδοφλέβια κάθε 3 ώρες μέχρι τα επίπεδα μεθοτρεξάτης να είναι μικρότερα από 1 micromolar. Η χορήγηση συνεχίζεται με 15 mg ενδοφλέβια κάθε 3 ώρες, μέχρι τα επίπεδα μεθοτρεξάτης να είναι μικρότερα από 0,05 micromolar.

Ασθενείς που παρουσιάζουν πρώιμη καθυστέρηση στην ταχεία (ενωρίς) αποβολή της μεθοτρεξάτης είναι πιθανόν να αναπτύξουν μη αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια.

Στους ασθενείς αυτούς, εκτός από την κατάλληλη θεραπεία με λευκοβορίνη, απαιτείται συνεχής ενυδάτωση και αλκαλοποίηση των ούρων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών, μέχρι τα επίπεδα μεθοτρεξάτης στον ορό να πέσουν κάτω από 0,05 micromolar, και να παρέλθει η νεφρική ανεπάρκεια.

Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές στην αποβολή της μεθοτρεξάτης ή τη νεφρική λειτουργία μετά από χορήγηση μεθοτρεξάτης, οι οποίες είναι σημαντικές αλλά λιγότερο σοβαρές από εκείνες που περιγράφηκαν στον πιο πάνω πίνακα. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να σχετίζονται ή όχι με σημαντική κλινική τοξικότητα. Εάν παρατηρηθεί σοβαρή κλινική τοξικότητα, η διάσωση με λευκοβορίνη πρέπει να παραταθεί για 24 ώρες επιπλέον (συνολικά 14 δόσεις σε 84 ώρες).

Πάντοτε πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ο ασθενής να λαμβάνει άλλα φάρμακα που αλληλεπιδρούν με τη μεθοτρεξάτη (π.χ. φάρμακα που επεμβαίνουν στην κάθαρση της μεθοτρεξάτης ή συνδέονται με τις λευκωματίνες του ορού) όταν παρατηρούνται εργαστηριακές διαταραχές ή κλινική τοξικότητα.

- **Ψωρίαση και ρευματοειδής αρθρίτιδα:**

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται πλήρως για τους κινδύνους που υπάρχουν και θα πρέπει να βρίσκεται κάτω από συνεχή παρακολούθηση από το γιατρό του. Η εκτίμηση της αιματολογικής, ηπατικής, νεφρικής, και πνευμονικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση, και τις εργαστηριακές εξετάσεις πριν από την έναρξη, περιοδικά κατά τη διάρκεια, και πριν από την επανέναρξη της θεραπείας με μεθοτρεξάτη (βλέπε Προφυλάξεις). Θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα έτσι ώστε να αποφευχθεί η εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη (βλέπε Προφυλάξεις και Αντενδείξεις).

Όλα τα δοσολογικά σχήματα θα πρέπει συνεχώς να προσαρμόζονται σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Μια αρχική δοκιμαστική δόση πρέπει να χορηγείται πριν δοθεί το κανονικό σχήμα θεραπείας για να αποκαλυφθεί τυχόν υπερευαισθησία ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Η μέγιστη μυελοκαταστολή συνήθως επέρχεται μέσα σε 7 έως 10 ημέρες.

- **Ψωρίαση:** Συνιστώμενα Εναρκτήρια Δοσολογικά Σχήματα

1. Εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα για χορήγηση είτε από το στόμα, είτε ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια: 10-25 mg ανά εβδομάδα μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ανταπόκριση.
2. Σχήμα διαιρεμένων δόσεων από το στόμα: 2,5 mg κάθε 12 ώρες για 3 δόσεις που επαναλαμβάνονται εβδομαδιαία.

Οι δοσολογίες σε κάθε σχήμα είναι δυνατόν σταδιακά να προσαρμόζονται έτσι ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη κατά το δυνατόν κλινική ανταπόκριση. Κανονικά δεν θα πρέπει να γίνει υπέρβαση των 30 mg ανά εβδομάδα.

Εφόσον έχει επιτευχθεί η καλύτερη κατά το δυνατόν κλινική ανταπόκριση, το κάθε δοσολογικό

σχήμα πρέπει να ρυθμίζεται στη λιγότερη δυνατή ποσότητα του φαρμάκου και στη μεγαλύτερη δυνατή περίοδο ανάπαυσης.

Η χρήση της μεθοτρεξάτης μπορεί να επιτρέψει την επιστροφή στη συμβατική τοπική θεραπεία, η χρήση της οποίας πρέπει να ενθαρρύνεται.

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα: Συνιστώμενα Δοσολογικά Σχήματα Έναρξης

1. Δόσεις από το στόμα / παρεντερικά των 7,5 έως 15 mg μία φορά την εβδομάδα.
2. Διαιρεμένες δόσεις από το στόμα των 2,5 mg ανά 12 ώρες για τρεις δόσεις, που επαναλαμβάνονται εβδομαδιαία.

Οι δοσολογίες σε κάθε σχήμα θα πρέπει να προσαρμόζονται σταδιακά έτσι ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη ανταπόκριση, αλλά κανονικά η συνολική εβδομαδιαία δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνάει τα 20 mg.

Η περιορισμένη εμπειρία δείχνει μία σημαντική αύξηση στη συχνότητα και βαρύτητα των σοβαρών τοξικών αντιδράσεων, ιδιαίτερα της καταστολής του μυελού των οστών, σε δόσεις μεγαλύτερες από 20 mg ανά εβδομάδα.

Εφόσον έχει επιτευχθεί ανταπόκριση, το κάθε σχήμα θα πρέπει να ελαττώνεται εάν αυτό είναι δυνατό, στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία συνήθως αρχίζει μέσα σε 3 έως 6 εβδομάδες και ο ασθενής μπορεί να συνεχίσει να βελτιώνεται για ακόμη 12 εβδομάδες ή περισσότερο.

Η ιδανική διάρκεια της θεραπείας δεν είναι γνωστή. Τα περιορισμένα στοιχεία που είναι διαθέσιμα από μακροχρόνιες μελέτες δείχνουν ότι η αρχική κλινική βελτίωση διατηρείται για τουλάχιστον δύο χρόνια με τη συνέχιση της θεραπείας. Όταν η μεθοτρεξάτη διακοπεί, συνήθως η αρθρίτιδα επιδεινώνεται μέσα σε 3 έως 6 εβδομάδες.

- Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα με πολυαρθρική προσβολή

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία είναι 10 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενο μια φορά την εβδομάδα.

Σε δημοσιευμένες κλινικές μελέτες παιδιατρικών ασθενών με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα με πολυαρθρική προσβολή, η δοσολογία μεθοτρεξάτης που αναφέρθηκε κυμαίνεται από 4 έως 17 mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα ή 0,1 έως 1,1 mg/kg/εβδομάδα. Η διάρκεια κυμάνθηκε από 1 μήνα έως 7,3 χρόνια. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες η μεθοτρεξάτη χορηγήθηκε από το στόμα. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις χορηγήθηκε ενδομυϊκώς.

Χορήγηση σε ηλικιωμένους

Λόγω μειωμένης ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας καθώς και ελαττωμένων αποθεμάτων φυλλικού σε αυτή την ομάδα του πληθυσμού, θα πρέπει να χορηγούνται σχετικά χαμηλές δόσεις και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για πρώιμα σημεία τοξικότητας.

Χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Προσαρμογή δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	% της κανονικής δόσης που πρέπει να χορηγηθεί
> 80	Πλήρης δόση
80	75
60	63
50	56
<50	Να χρησιμοποιηθεί εναλλακτική θεραπεία

**Χορήγηση σε παιδιά**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στα παιδιά έχει τεκμηριωθεί μόνο στη χημειοθεραπεία του καρκίνου και στη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα με πολυαρθρική προσβολή.

Δημοσιευμένες κλινικές μελέτες αξιολόγησης της χρήσης της μεθοτρεξάτης σε παιδιά και εφήβους (δηλ. ασθενείς ηλικίας 2 έως 16 ετών) με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα με πολυαρθρική προσβολή, παρουσίασαν ασφάλεια παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλέπε παρ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης, 4.9 Υπερδοσολογία και 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

Σοβαρή νευροτοξικότητα, συχνά εκδηλούμενη με τη μορφή γενικευμένων ή εστιακών επιληπτικών κρίσεων έχει αναφερθεί με απροσδόκητη αυξανόμενη συχνότητα ανάμεσα σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία που ελάμβαναν ενδοφλέβια θεραπεία με ενδιάμεση δόση μεθοτρεξάτης (1 gm/m<sup>2</sup>) (βλέπε παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, Νευρικό).

### **Συμπληρώματα φυλλικού οξέως**

Στους ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας με πολυαρθρική προσβολή ή ψωρίαση, το φυλλικό ή το φυλλινικό οξύ δύνανται να μειώσουν την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης όπως συμπτώματα από το γαστρεντερικό, στοματίτις, αλωπεκία και αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων (βλέπε παρ.4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης, Βιταμίνες).

Πριν τη λήψη κάποιου συμπληρώματος φυλλικού οξέως, συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης B12, ιδιαίτερα στους ενήλικες άνω των 50 ετών, δεδομένου ότι η χορήγηση του φυλλικού οξέως μπορεί να επικαλύψει τα συμπτώματα της ανεπάρκειας βιταμίνης B12.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Κύηση και γαλουχία (βλέπε παρ. 4.6 Κύηση και γαλουχία).

Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη μεθοτρεξάτη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα αυτού του φαρμάκου δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο.

Ασθενείς με ψωρίαση ή με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αλκοολισμό, νόσο του ήπατος από αλκοολισμό ή άλλες χρόνιες παθήσεις του ήπατος, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν μεθοτρεξάτη.

Ασθενείς με ψωρίαση ή ρευματοειδή αρθρίτιδα που έχουν κλινικά ή εργαστηριακά στοιχεία συνδρόμου ανοσοανεπάρκειας δεν θα πρέπει να λαμβάνουν μεθοτρεξάτη.

Ασθενείς με ψωρίαση ή ρευματοειδή αρθρίτιδα που έχουν προϋπάρχουσα δυσκρασία του αίματος, όπως υποπλασία του μυελού των οστών, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία ή σοβαρή αναιμία, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν μεθοτρεξάτη (βλέπε παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, Αίμα).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### **Προειδοποιήσεις**

Η μεθοτρεξάτη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ιατρούς, οι οποίοι έχουν γνώση και εμπειρία στη χρήση των αντιμεταβολιτών.

Εξαιτίας της πιθανότητας σοβαρών τοξικών αντιδράσεων (οι οποίες μπορεί να είναι και θανατηφόρες) η μεθοτρεξάτη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε επικίνδυνες για τη ζωή νεοπλασίες ή σε ασθενείς με ψωρίαση ή ρευματοειδή αρθρίτιδα όταν η νόσος είναι βαριά, ανθεκτική, επιφέρει αναπηρία και δεν έχει ανταποκριθεί επαρκώς σε άλλα είδη θεραπείας.

Έχουν αναφερθεί θάνατοι κατά τη χρήση της μεθοτρεξάτης στη θεραπεία κακόηθων νοσημάτων, ψωρίασης, και ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για τυχόν τοξικότητα στο μυελό των οστών, το ήπαρ, τους πνεύμονες και τους νεφρούς.

Εξαιτίας της πιθανότητας σοβαρών τοξικών αντιδράσεων, ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται από το γιατρό για τους πιθανούς κινδύνους και πρέπει να βρίσκεται κάτω από συνεχή ιατρική παρακολούθηση.



Η χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης που συνιστάται στο οστεοσάρκωμα απαιτεί εντατική φροντίδα (βλέπε Δοσολογία και Χορήγηση). Η χορήγηση υψηλών δόσεων για άλλες νεοπλασματικές νόσους βρίσκεται σε ερευνητικό στάδιο και δεν έχει αποδειχθεί κανένα θεραπευτικό πλεονέκτημα.

Έχει αναφερθεί ότι η μεθοτρεξάτη προκαλεί θάνατο του εμβρύου ή/και συγγενείς ανωμαλίες. Έτσι λοιπόν, δεν συνιστάται για τη θεραπεία νεοπλασματικών νόσων σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός εάν υπάρχουν σαφή ιατρικά στοιχεία ότι τα προσδοκώμενα οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους. Έγκυες ασθενείς με ψωρίαση ή ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν πρέπει να λαμβάνουν μεθοτρεξάτη (βλέπε παρ.4.3 Αντενδείξεις).

Όπως και άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η μεθοτρεξάτη μπορεί να προκαλέσει «σύνδρομο λύσεως όγκου» σε ασθενείς με ταχέως αυξανόμενους όγκους. Κατάλληλα υποστηρικτικά και φαρμακολογικά μέτρα μπορεί να προλάβουν ή να ελαφρύνουν αυτή την επιπλοκή (βλέπε παρ. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Έχουν αναφερθεί σοβαρές, σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρες, δερματικές αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), μετά από εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις μεθοτρεξάτης (βλέπε παρ. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Επί θεραπείας με μεθοτρεξάτη μπορεί να συμβούν δυνητικά θανατηφόρες ευκαιριακές λοιμώξεις, περιλαμβανομένης της πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* (βλέπε παρ.4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Η αποβολή της μεθοτρεξάτης ελαττώνεται σε ασθενείς με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας, ασκίτη ή υπεζωκοτική συλλογή. Οι ασθενείς αυτοί απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση της τοξικότητας και έχουν ανάγκη ελαττωμένης δοσολογίας ή σε ορισμένες περιπτώσεις διακοπή της χορήγησης της μεθοτρεξάτης.

Έχουν αναφερθεί απροσδόκητα βαριά (μερικές φορές θανατηφόρα) περιστατικά καταστολής του μυελού των οστών, απλαστικής αναιμίας και γαστρεντερική τοξικότητα σε χορήγηση μεθοτρεξάτης (συνήθως σε υψηλές δόσεις) μαζί με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (βλέπε παρ.4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, Προφυλάξεις, παρ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Η μεθοτρεξάτη προκαλεί ηπατοτοξικότητα, ίνωση του ήπατος και κίρρωση αλλά κατά κανόνα μόνο μετά από παρατεταμένη χρήση. Παρατηρείται συχνά οξεία αύξηση ηπατικών ενζύμων. Τα φαινόμενα αυτά είναι συνήθως παροδικά και ασυμπτωματικά, και δεν είναι ενδεικτικά υποκείμενης ηπατικής νόσου.

Η βιοψία του ήπατος μετά από παρατεταμένη χρήση του φαρμάκου, συχνά δείχνει ιστολογικές αλλοιώσεις, και έχουν αναφερθεί ίνωση και κίρρωση. Αυτές οι τελευταίες βλάβες συνήθως δεν εμφανίζουν από πριν συμπτώματα ή αύξηση των ηπατικών ενζύμων και άλλων εργαστηριακών παραμέτρων της ηπατικής βιολογίας σε ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση. Για το λόγο αυτό συχνά συνιστάται περιοδική διενέργεια βιοψιών ήπατος στους ασθενείς με ψωρίαση που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία. Επίμονες υψηλές τιμές των ηπατικών ενζύμων και άλλων εργαστηριακών παραμέτρων της ηπατικής βιολογίας μπορεί να προηγηθούν της ίνωσης ή της κίρρωσης στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλέπε παρ.4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, Προφυλάξεις).

Η νόσος των πνευμόνων που οφείλεται στη μεθοτρεξάτη περιλαμβανομένης της οξείας ή χρόνιας διάμεσης πνευμονίτιδας είναι μία δυνητικά επικίνδυνη βλάβη, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η οποία έχει αναφερθεί σε χαμηλές δόσεις τόσο χαμηλές όσο αυτές των 7,5 mg ανά εβδομάδα. Δεν είναι πάντοτε εντελώς αναστρέψιμη και έχουν αναφερθεί θάνατοι.

Τα συμπτώματα από τους πνεύμονες (ειδικά ένας ξηρός, μη-παραγωγικός βήχας) μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας και προσεκτική έρευνα (βλέπε παρ.4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, Προφυλάξεις και παρ.4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Η διάρροια και η ελκώδης στοματίτιδα απαιτούν διακοπή της θεραπείας, διαφορετικά, μπορεί να εμφανιστούν αιμορραγική εντερίτιδα και θάνατος από διάτρηση του εντέρου. Η μεθοτρεξάτη πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή παρουσία πεπτικού έλκους ή ελκώδους κολίτιδας.

Κακόηθες λέμφωμα, το οποίο μπορεί να υποστρέψει με τη διακοπή της μεθοτρεξάτης, μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλή δοσολογία μεθοτρεξάτης και συνεπώς να μην χρειάζονται κυτταροτοξική θεραπεία.

Πρέπει να διακόπτεται η μεθοτρεξάτη και αν το λέμφωμα δεν υποστρέψει πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία.

Η χορήγηση μεθοτρεξάτης κατά τη διάρκεια ακτινοθεραπείας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης νεκρώσεως των μαλακών ιστών και οστεονεκρώσεως.

Η μεθοτρεξάτη εξέρχεται βραδέως από διαμερίσματα τρίτου χώρου (π.χ. πλευριτικές συλλογές, ασκίτης). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα παράταση του τελικού χρόνου ημιζωής και απρόβλεπτη τοξικότητα. Σε ασθενείς με σημαντική συσσώρευση υγρών σε τρίτο χώρο, συνιστάται να απομακρύνεται το υγρό πριν τη θεραπεία και να παρακολουθούνται τα επίπεδα μεθοτρεξάτης στο πλάσμα (βλέπε 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια, παρ. 6.2 Ασυμβατότητες).

Η θεραπεία με μεθοτρεξάτη σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία πρέπει να εφαρμόζεται με εξαιρετική προσοχή και με μειωμένη δοσολογία, γιατί λόγω εξασθένησης της νεφρικής λειτουργίας θα ελαττωθεί η αποβολή της μεθοτρεξάτης.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναστρέψιμες εάν διαπιστωθούν έγκαιρα. Όταν επισυμβούν πρέπει να μειωθεί η δόση ή να διακοπεί η χορήγηση της μεθοτρεξάτης και να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα αντιμετώπισής τους. Εάν κριθεί αναγκαίο μπορεί να χορηγηθεί λευκοβορίνη και να εφαρμοσθεί επείγουσα περιοδική αιμοδιύλιση με διαλύτες υψηλής ροής.

#### ***Τοξικότητα των οργανικών συστημάτων***

***Γαστρεντερικό:*** Αν υπάρξει έμετος, διάρροια, ή στοματίτιδα, που μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση, πρέπει να διακοπεί η χορήγηση της μεθοτρεξάτης μέχρι την επάνοδο στο φυσιολογικό. Η μεθοτρεξάτη πρέπει να χρησιμοποιείται με πολύ προσοχή παρουσία πεπτικού έλκους και ελκώδους κολίτιδας.

***Αίμα:*** Η μεθοτρεξάτη μπορεί να καταστείλει την αιμοποίηση και να προκαλέσει αναιμία, απλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, και/ή θρομβοκυττοπενία.

Σε ασθενείς με κακοήθεια και προϋπάρχουσα βλάβη του αιμοποιητικού συστήματος, το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή εάν αποφασισθεί η χορήγηση του (βλέπε παρ.4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (N=128), έχει παρατηρηθεί λευκοπενία (λευκά αιμοσφαίρια < 3.000/mm<sup>3</sup>) σε δύο ασθενείς, θρομβοκυττοπενία (αιμοπετάλια < 100.000/mm<sup>3</sup>) σε 6 ασθενείς, και πανκυτταροπενία σε 2 ασθενείς.

Στην ψωρίαση και ρευματοειδή αρθρίτιδα, η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως εάν υπάρχει σημαντική αλλοίωση στην αιματολογική εικόνα. Στην αντιμετώπιση των νεοπλασματικών νόσων, η μεθοτρεξάτη πρέπει να συνεχίζεται μόνο αν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον κίνδυνο της βαριάς μυελοκαταστολής. Ασθενείς με βαριά κοκκιοκυτταροπενία και πυρετό πρέπει να αξιολογούνται αμέσως και οι ασθενείς αυτοί συνήθως απαιτούν παρεντερική αντιβιοτική θεραπεία ευρέος φάσματος.

***Ήπαρ:*** Η μεθοτρεξάτη είναι δυνατόν να προκαλέσει οξεία ηπατίτιδα και χρόνια (ίνωση και κίρρωση) ηπατοτοξικότητα. Η χρόνια τοξικότητα μπορεί να είναι θανατηφόρα. Έχει παρατηρηθεί γενικά μετά από παρατεταμένη χρήση (κατά κανόνα 2 χρόνια ή περισσότερο) και μετά από μία ολική αθροιστική δόση τουλάχιστον 1,5 g. Σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ψωριασικούς ασθενείς, η ηπατοτοξικότητα εμφανιζόταν ως αποτέλεσμα της ολικής αθροιστικής δόσης, και επιδεινώνονταν από τον αλκοολισμό, την παχυσαρκία, το διαβήτη και την προχωρημένη ηλικία. Δεν έχει καθοριστεί η ακριβής συχνότητα πρόκλησης ηπατοτοξικότητας (βλέπε παρ.4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Παροδικές ανωμαλίες των ηπατικών παραμέτρων παρατηρούνται συχνά μετά τη χορήγηση μεθοτρεξάτης και συνήθως δεν απαιτούν τροποποίηση της θεραπείας με μεθοτρεξάτη. Επίμονες διαταραχές ηπατικής λειτουργίας και/ή ελάττωση των λευκωμάτων του ορού μπορεί να είναι δείκτες σοβαρής ηπατοτοξικότητας. Το ποσοστό προόδου και αναστρεψιμότητας των βλαβών δεν είναι γνωστό. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε προϋπάρχουσα βλάβη του ήπατος ή ελάττωση της ηπατικής λειτουργίας.

Στην ψωρίαση πρέπει να διεξάγονται ηπατικές εξετάσεις περιλαμβανομένων των λευκωμάτων του ορού και του χρόνου προθρομβίνης περιοδικά αρκετές φορές και πριν από τη χορήγηση, αλλά πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οι εξετάσεις αυτές να είναι φυσιολογικές πριν την ανάπτυξη ίνωσης ή κίρρωσης. Οι προαναφερθείσες βλάβες μπορεί να τεκμηριωθούν μόνο με βιοψία. Η συνήθης σύσταση είναι η λήψη ηπατικής βιοψίας:

- 1) πριν από τη θεραπεία ή λίγο μετά την έναρξη της (2-4 μήνες)
- 2) μετά από ολική αθροιστική δόση 1,5 g και
- 3) μετά από κάθε αύξηση δόσης κατά 1-1,5 g.

Η μέτρια ίνωση ή η κίρρωση οποιουδήποτε βαθμού οδηγεί στη διακοπή του φαρμάκου. Η ελαφρά ίνωση απαιτεί επανάληψη της βιοψίας σε 6 μήνες. Ηπιότερα ιστολογικά ευρήματα όπως η λιπώδης διήθηση και η χαμηλού βαθμού φλεγμονή των πυλαίων διαστημάτων είναι σχετικά συχνά ευρήματα πριν από τη θεραπεία. Παρόλο που αυτές οι ήπιες αλλοιώσεις δεν αποτελούν συνήθως λόγο για αποφυγή ή διακοπή της θεραπείας με μεθοτρεξάτη, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η ηλικία κατά την πρώτη χρήση της μεθοτρεξάτης και η διάρκεια της θεραπείας έχουν αναφερθεί ως παράγοντες κινδύνου για ηπατοτοξικότητα. Και άλλοι παράγοντες κινδύνου, παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν στην ψωρίαση, μπορεί να υπάρχουν στη ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί έως σήμερα.

Επιμένουσες παθολογικές μετρήσεις της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να προηγηθούν της εμφάνισης ίνωσης ή κίρρωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Υπάρχει εμπειρία με 217 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με βιοψίες ήπατος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας (μετά από αθροιστική δόση τουλάχιστον 1,5 g) και με 714 ασθενείς με βιοψία μόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Υπήρξαν 64 (7%) περιπτώσεις ίνωσης, και 1 (0,1%) περίπτωση κίρρωσης. Από τις 64 περιπτώσεις ίνωσης, 60 χαρακτηρίστηκαν ήπιες. Η χρώση reticulín είναι πιο ευαίσθητη στα αρχικά στάδια ίνωσης και η χρήση της μπορεί να αυξήσει τα ανωτέρω αποτελέσματα. Δεν είναι γνωστό εάν πιο παρατεταμένη χορήγηση μεγαλώνει αυτούς τους κινδύνους.

Μετρήσεις της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να γίνονται πριν την έναρξη της θεραπείας και ανά διαστήματα 4-8 εβδομάδων στους ασθενείς που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη για ρευματοειδή αρθρίτιδα. Βιοψία ήπατος προ της θεραπείας πρέπει να διενεργείται στους ασθενείς με μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ, με επιμένουσες παθολογικές τιμές της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας ή κατά την περίπτωση της χρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, βιοψία ήπατος πρέπει να διενεργείται εάν υπάρχουν επιμένουσες παθολογικές τιμές της ηπατικής λειτουργίας ή πτώση των λευκωμάτων του ορού κάτω των φυσιολογικών ορίων (εάν δεν είναι επιθυμητό να διακοπεί η μεθοτρεξάτη, επειδή η ρευματοειδής αρθρίτιδα ελέγχεται καλά). Εάν τα αποτελέσματα της βιοψίας του ήπατος δείξουν ήπιες αλλοιώσεις (Στάδιο Roenigk I, II, IIIa), η μεθοτρεξάτη μπορεί να συνεχιστεί και ο ασθενής να βρίσκεται υπό παρακολούθηση σύμφωνα με τα παραπάνω.

Η μεθοτρεξάτη πρέπει να διακοπεί όταν ο ασθενής εμφανίζει παθολογικές τιμές της ηπατικής λειτουργίας που επιμένουν και αρνείται τη βιοψία ήπατος, ή όταν η βιοψία ήπατος δείχνει μέτριες έως σοβαρές αλλοιώσεις (Στάδιο Roenigk IIIb ή IV).

Λοίμωξη ή ανοσολογικές καταστάσεις: Η μεθοτρεξάτη πρέπει να χρησιμοποιείται με υπερβολική προσοχή παρουσία ενεργού λοίμωξης, και συνήθως αντενδείκνυται σε ασθενείς με συμπτώματα ή εργαστηριακές ενδείξεις συνδρόμου ανοσοανεπάρκειας (βλέπε παρ.4.3 Αντενδείξεις).

### Ανοσοποίηση

Ο εμβολιασμός μπορεί να είναι αναποτελεσματικός εάν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη. Γενικά, δεν συνιστάται ο εμβολιασμός με εμβόλια από ζωντανούς ιούς. Έχουν υπάρξει αναφορές πρόκλησης διάχυτης λοίμωξης από εμβόλιο μετά από εμβολιασμό για ευλογία ασθενών που λάμβαναν θεραπεία μεθοτρεξάτης. Σπάνια έχει αναφερθεί υπογαμμασφαιριναιμία.

### Λοίμωξη

Είναι πιθανό να εμφανισθεί πνευμονία (η οποία σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια).

Ευκαιριακές λοιμώξεις που μπορεί να αποβούν θανατηφόρες, περιλαμβανομένης της πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Όταν ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα από το αναπνευστικό θα πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα λοίμωξης από *Pneumocystis carinii*.

Νευρικό: Έχουν υπάρξει αναφορές λευκοεγκεφαλοπάθειας μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μεθοτρεξάτης σε ασθενείς που είχαν δεχτεί κρανιο-νωτιαία ακτινοθεραπεία. Σοβαρή νευροτοξικότητα η οποία συχνά εκδηλώνεται με γενικευμένες ή εστιακές κρίσεις, έχει αναφερθεί με απροσδόκητα αυξημένη συχνότητα στους παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια μεθοτρεξάτη σε ενδιάμεση δόση (1 g/m<sup>2</sup>). Σε ασθενείς με αυτά τα συμπτώματα παρατηρήθηκε συχνή λευκοεγκεφαλοπάθεια και/ή μικροαγγειοπάθεια με ασβέστωση σε μελέτες διαγνωστικής απεικόνισης.

Επίσης χρόνια λευκοεγκεφαλοπάθεια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις μεθοτρεξάτης σε υψηλή δόση, με διάσωση λευκοβορίνης ακόμα και χωρίς κρανιακή ακτινοθεραπεία. Επίσης υπάρχουν αναφορές για λευκοεγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη από του στόματος

Η διακοπή της μεθοτρεξάτης δεν οδηγεί πάντα σε πλήρη ίαση (βλέπε παρ.4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης, Χορήγηση σε παιδιά και παρ.4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Παροδικό οξύ νευρολογικό σύνδρομο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπευτικά σχήματα με υψηλή δοσολογία. Οι εκδηλώσεις αυτής της εγκεφαλοπάθειας μπορεί να περιλαμβάνουν διαταραχές συμπεριφοράς, εστιακά αισθητικά και κινητικά σημεία, περιλαμβανομένης πρόσκαιρης τύφλωσης, και παθολογικά αντανακλαστικά. Η ακριβής αιτία δεν είναι γνωστή.

Μετά από ενδορραχιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης, η τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος που μπορεί να προκληθεί ταξινομείται ως εξής: οξεία χημική αραχνοειδίτιδα που παρουσιάζεται με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, οσφυαλγία, αυχενική δυσκαμψία, και πυρετός. Υποξεία μυελοπάθεια που χαρακτηρίζεται από παραπάρεση/παραπληγία που σχετίζεται με συμμετοχή μίας ή περισσότερων νευρικών ριζών της σπονδυλικής στήλης.

Επίσης μπορεί να υπάρξει χρόνια λευκοεγκεφαλοπάθεια η οποία να εκδηλώνεται με σύγχυση, ευερεθιστότητα, υπνηλία, αταξία, άνοια, σπασμούς και κώμα.

Αυτή η τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να εξελιχθεί και να αποβεί θανατηφόρα. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η συνδυασμένη χρήση κρανιακής ακτινοβολίας και μεθοτρεξάτης χορηγούμενης ενδορραχιαίως αυξάνει την εμφάνιση λευκοεγκεφαλοπάθειας. Μετά την ενδορραχιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης πρέπει να παρακολουθούνται οι ασθενείς για σημεία νευροτοξικότητας (ερεθισμός των μηνίγγων, παροδική ή μόνιμη πάρεση, εγκεφαλοπάθεια).

Η ενδορραχιαία και η ενδοφλέβια χορήγηση της μεθοτρεξάτης ενδέχεται επίσης να οδηγήσουν σε οξεία εγκεφαλίτιδα και οξεία εγκεφαλοπάθεια με θανατηφόρο κατάληξη.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με περικοιλιακό λέμφωμα του ΚΝΣ οι οποίοι με τη χορήγηση μεθοτρεξάτης ανέπτυξαν εγκεφαλικό εγκολεασμό.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες κυμάνθησαν από κεφαλαλγία έως παράλυση, κώμα και επεισόδια που μοιάζουν με εγκεφαλικό, κυρίως σε εφήβους και ενήλικες που έλαβαν μεθοτρεξάτη σε συνδυασμό με κυταραβίνη.

Αναπνευστικό: Συμπτώματα από τους πνεύμονες, π.χ. ξηρός μη παραγωγικός βήχας, πυρετός, βήχας, πόνος στο στήθος, δύσπνοια, υποξαιμία, και διήθηση στην ακτινογραφία θώρακος, ή μια μη ειδική

πνευμονίτιδα που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη, μπορεί να δείχνουν την ύπαρξη μιας δυνητικά επικίνδυνης βλάβης οπότε απαιτείται διακοπή της θεραπείας και προσεκτική διερεύνηση. Η βλάβη αυτή μπορεί να εμφανιστεί με όλες τις δοσολογίες. Θα πρέπει να αποκλειστεί η λοίμωξη (περιλαμβανομένης της πνευμονίας).

Νεφροί: Η μεθοτρεξάτη μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη που να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφροτοξικότητα οφείλεται κυρίως στην καθίζηση της μεθοτρεξάτης και της 7-υδροξυμεθοτρεξάτης στα νεφρικά σωληνάκια. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και επαρκής ενυδάτωση, αλκαλοποίηση των ούρων, μέτρηση της μεθοτρεξάτης στον ορό και εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Ο κίνδυνος της νεφρικής ανεπάρκειας υπάρχει και στους ασθενείς που εμφανίζουν καθυστέρηση στην πρόιμη αποβολή της μεθοτρεξάτης. Στους ασθενείς αυτούς μπορεί εκτός των άλλων να βοηθήσει η χορήγηση λευκοβορίνης και αν κριθεί αναγκαίο η επείγουσα περιοδική αιμοδιύλιση με διαλύτες υψηλής ροής.

Δέρμα: Έχουν αναφερθεί σοβαρές, κατά περίπτωση θανατηφόρες, δερματολογικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (σύνδρομο Lyell), σύνδρομο Stevens-Johnson, και πολύμορφο ερύθημα, εντός ημερών μετά τη χορήγηση μεθοτρεξάτης από το στόμα, ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, ή ενδορραχιαίως (βλέπε παρ.4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ψωριασικές βλάβες μπορεί να επιδεινωθούν με ταυτόχρονη έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία. Η δερματίτιδα από ακτινοβολία και το ηλιακό έγκαυμα μπορεί να επανεμφανισθούν με τη χρήση μεθοτρεξάτης.

### **Προφυλάξεις**

Η μεθοτρεξάτη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή τοξικότητα. Τα τοξικά αποτελέσματα μπορεί να έχουν σχέση με τη δόση ή τη συχνότητα χορήγησης όσον αφορά στη συχνότητά τους και τη βαρύτητά τους, όμως έχουν παρατηρηθεί σε όλες τις δόσεις. Λόγω του ότι μπορούν να συμβούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, είναι απαραίτητο να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς που παίρνουν μεθοτρεξάτη. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναστρέψιμες αν διαγνωστούν νωρίς. Όταν τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανιστούν, η δόση του φαρμάκου πρέπει να ελαττωθεί ή να μην συνεχιστεί η χορήγηση και να ληφθούν τα κατάλληλα προστατευτικά μέτρα. Αν είναι αναγκαίο, αυτά θα πρέπει να περιλαμβάνουν τη χρήση φυλλινικού οξέος (βλέπε παρ.4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Σε περίπτωση επανέναρξης της θεραπείας με μεθοτρεξάτη αυτή πρέπει να γίνεται με προσοχή, με επαρκή εκτίμηση της ανάγκης για περαιτέρω χρήση του φαρμάκου και με αυξημένη επαγρύπνηση λόγω της πιθανότητας επανεμφάνισης τοξικότητας.

Η κλινική φαρμακολογία της μεθοτρεξάτης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε πιο ηλικιωμένα άτομα. Λόγω της ελαττωμένης ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας καθώς και των ελαττωμένων αποθεμάτων φυλλινικού οξέος στην ομάδα αυτή, πρέπει να χρησιμοποιούνται σχετικά χαμηλές δόσεις, και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πρώιμα συμπτώματα τοξικότητας.

### **Πληροφορίες για τους ασθενείς**

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα πιθανά οφέλη και κινδύνους από τη χρήση μεθοτρεξάτης (περιλαμβανομένων των πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων τοξικότητας), για την ανάγκη να δουν το γιατρό τους αμέσως μόλις παρουσιαστούν και για την ανάγκη στενής παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των περιοδικών εργαστηριακών εξετάσεων για έλεγχο της τοξικότητας. Τόσο ο γιατρός όσο και ο φαρμακοποιός πρέπει να τονίσουν στον ασθενή ότι στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και την ψωρίαση η συνιστώμενη δόση λαμβάνεται 1 φορά την εβδομάδα, και ότι αν κατά λάθος πάρει το φάρμακο στη συνιστώμενη δόση κάθε μέρα αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα θανατηφόρα τοξικότητα.

Πρέπει επίσης να συζητηθούν οι κίνδυνοι που μπορεί να έχει το φάρμακο στην αναπαραγωγή τόσο σε άνδρες όσο και γυναίκες ασθενείς που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη.

Η χρήση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης που συνιστάται για το οστεοσάρκωμα, απαιτεί σχολαστικό έλεγχο (βλέπε παρ.4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Η χρήση υψηλών δόσεων για άλλες νεοπλασματικές νόσους βρίσκεται σε ερευνητικό στάδιο και δεν έχει επιβεβαιωθεί η θεραπευτική της υπεροχή.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης μπορεί να παρουσιαστούν κακοήθη λεμφώματα, τα οποία μπορεί να υποχωρήσουν με τη διακοπή της μεθοτρεξάτης, και έτσι μπορεί να μην απαιτηθεί κυτταροτοξική θεραπεία. Πρέπει πρώτα να διακοπεί η θεραπεία με μεθοτρεξάτη και εάν το λέμφωμα δεν υποχωρήσει πρέπει να εφαρμοστεί κατάλληλη θεραπεία.

Σε κατάσταση ανεπάρκειας φυλλικού και φυλλινικού οξέος, μπορεί να αυξηθεί η τοξικότητα της μεθοτρεξάτης.

### **Εργαστηριακές εξετάσεις**

#### **Γενικές**

Οι ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη πρέπει να παρακολουθούνται στενά έτσι ώστε να ανιχνευτούν έγκαιρα πιθανές τοξικές επιδράσεις. Στη βασική αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνεται γενική αίματος με τύπο και μετρήσεις αιμοπεταλίων, εξετάσεις ηπατικών ενζύμων, νεφρικής λειτουργίας, και ακτινογραφία θώρακα.

#### **Ψωρίαση, ρευματοειδής αρθρίτιδα**

Κατά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωρίασης, συνιστάται παρακολούθηση των παρακάτω παραμέτρων: Αιματολογικές παράμετροι τουλάχιστον μία φορά το μήνα και νεφρική λειτουργία και επίπεδα ηπατικών ενζύμων κάθε 1 έως 2 μήνες. Συνήθως ενδείκνυται πιο συχνή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια αντινεοπλασματικής θεραπείας. Κατά τις αρχικές δόσεις ή κατά την περίοδο αλλαγής δοσολογίας, ή κατά τις περιόδους που υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υψηλών επιπέδων μεθοτρεξάτης στον ορό (π.χ. αφυδάτωση), μπορεί επίσης να χρειάζεται πιο συχνή παρακολούθηση.

Ανωμαλίες στις εξετάσεις των ηπατικών λειτουργιών ή και πτώση των λευκωμάτων του ορού μπορεί να σημαίνουν σοβαρή ηπατοτοξικότητα και χρειάζονται αξιολόγηση.

Δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ των παθολογικών ηπατικών δοκιμασιών και της ίνωσης ή κίρρωσης του ήπατος σε ασθενείς με ψωρίαση. Επιμένουσες παθολογικές τιμές των ηπατικών ενζύμων μπορεί να προηγηθούν της ανάπτυξης ίνωσης ή κίρρωσης στους ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα.

#### **Εξετάσεις αναπνευστικής λειτουργίας**

Οι εξετάσεις της αναπνευστικής λειτουργίας μπορεί να είναι χρήσιμες αν υπάρχει υποψία πνευμονικής νόσου, ειδικά αν είναι διαθέσιμες οι αρχικές μετρήσεις πριν τη θεραπεία.

#### **Επίπεδα μεθοτρεξάτης**

Η παρακολούθηση των επιπέδων μεθοτρεξάτης στον ορό μπορεί να μειώσει σημαντικά την τοξικότητα και θνησιμότητα από μεθοτρεξάτη.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις, έχουν προδιάθεση να παρουσιάσουν αυξημένα ή παρατεταμένα επίπεδα μεθοτρεξάτης και ωφελούνται από την τακτική παρακολούθηση των επιπέδων μεθοτρεξάτης: Υπεζωκοτική συλλογή, ασκίτης, απόφραξη γαστρεντερικής οδού, προηγούμενη θεραπεία με cisplatin, αφυδάτωση, όξινα ούρα, εξασθένηση νεφρικής λειτουργίας.

Κάποιοι ασθενείς μπορεί να έχουν επιβράδυνση στην κάθαρση μεθοτρεξάτης απουσία αυτών των καταστάσεων. Είναι σημαντικό να εντοπίζονται αυτοί οι ασθενείς εντός 48 ωρών γιατί η τοξικότητα από μεθοτρεξάτη μπορεί να μην είναι αναστρέψιμη εάν η κατάλληλη θεραπεία διάσωσης με λευκοβορίνη καθυστερήσει περισσότερο από 24 έως 48 ώρες.

Η μέθοδος παρακολούθησης των συγκεντρώσεων μεθοτρεξάτης ποικίλλει από νοσοκομείο σε νοσοκομείο. Η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων μεθοτρεξάτης θα πρέπει να περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της μεθοτρεξάτης στο αίμα σε 24, 48, ή 72 ώρες και την αξιολόγηση του βαθμού ελάττωσης των συγκεντρώσεων (ώστε να καθοριστεί για πόσο χρόνο θα συνεχιστεί η θεραπεία διάσωσης με λευκοβορίνη).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)**

Πριν ή συγχρόνως με τη χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης όπως αυτές που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του οστεοσαρκώματος, δεν πρέπει να χορηγούνται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Έχει αναφερθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ με τη θεραπεία υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης, αυξάνει και παρατείνει τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στον ορό, έχοντας ως αποτέλεσμα το θάνατο από βαριά αιματολογική και γαστρεντερική τοξικότητα (βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, Προειδοποιήσεις). Προσοχή χρειάζεται όταν ΜΣΑΦ και σαλικυλικά χορηγούνται ταυτόχρονα ακόμη και με χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης. Τα φάρμακα αυτά μειώνουν τη σωληναριακή απέκκριση της μεθοτρεξάτης στα ζώα και μπορεί να αυξήσουν την τοξικότητά της.

Κατά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με μεθοτρεξάτη, μπορεί να συνεχισθεί η λήψη ασπιρίνης, ΜΣΑΦ και/ή μικρών δόσεων στεροειδών.

Παρά τις πιθανές αλληλεπιδράσεις, μελέτες με μεθοτρεξάτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, περιλάμβαναν συνήθως παράλληλη χρήση ΜΣΑΦ σε σταθερή δοσολογία χωρίς προφανή προβλήματα.

Πρέπει παρόλα αυτά να αναγνωρίσουμε ότι οι δόσεις που χρησιμοποιούνται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (7,5-15 mg/εβδομάδα) είναι κατά τι μικρότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ψωρίαση και ότι υψηλότερες δόσεις θα μπορούσαν να προκαλέσουν απροσδόκητη τοξικότητα.

Η πιθανότητα αυξημένης τοξικότητας κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των σαλικυλικών, δεν έχει διερευνηθεί πλήρως.

Τα στεροειδή μπορεί να ελαττωθούν σταδιακά σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη μεθοτρεξάτη. Η ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης με ενώσεις χρυσού, πενικιλλαμίνη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη ή κυτταροτοξικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί, και μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

### **Λεφλουνομίδη**

Η ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης με λεφλουνομίδη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πανκυτταροπενίας.

### **Φάρμακα που δεσμεύονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος**

Η μεθοτρεξάτη συνδέεται εν μέρει με τα λευκώματα του ορού και η τοξικότητα της μπορεί να αυξηθεί λόγω της εκτόπισης της από τις πρωτεΐνες του ορού από φάρμακα όπως είναι τα σαλικυλικά, φαινυλβουταζόνη, φαινυτοΐνη, και σουλφοναμίδες.

### **Προβενεσίδη**

Η νεφρική σωληναριακή απέκκριση ελαττώνεται από την προβενεσίδη. Η χρήση της μεθοτρεξάτης με το φάρμακο αυτό επιβάλλει προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς.

### **Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες**

Θα πρέπει να δίδεται μεγάλη προσοχή αν γίνεται χορήγηση υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης σε συνδυασμό με ένα πιθανώς νεφροτοξικό χημειοθεραπευτικό σκεύασμα (π.χ. σισπλατίνη) γιατί μπορεί να παρουσιαστεί αυξημένη νεφροτοξικότητα.

### **Μερκαπτοπουρίνη**

Η μεθοτρεξάτη αυξάνει τα επίπεδα της μερκαπτοπουρίνης στο πλάσμα. Συνδυασμός μεθοτρεξάτης και μερκαπτοπουρίνης μπορεί κατά συνέπεια να απαιτεί ρύθμιση της δοσολογίας.

### **Από του στόματος αντιβιοτικά**

Τα από του στόματος αντιβιοτικά όπως είναι η τετρακυκλίνη, χλωραμφαινικόλη, και τα μη απορροφούμενα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος μπορεί να μειώσουν την εντερική απορρόφηση της μεθοτρεξάτης ή να διαταράξουν την εντεροηπατική κυκλοφορία επειδή διαταράσσουν την ανάπτυξη της χλωρίδας του εντέρου και μειώνουν το μεταβολισμό του φαρμάκου από τα μικρόβια.

Σπάνια έχει αναφερθεί ότι ο συνδυασμός τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλης αυξάνει την καταστολή

του μυελού των οστών σε ασθενείς που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη, πιθανώς μέσω της ελάττωσης της σωληναριακής έκκρισης και/ή της άσκησης αθροιστικής αντιφυλλινικής δράσης.

#### *Πενικιλίνες και σουλφοναμίδες*

Οι πενικιλίνες και οι σουλφοναμίδες μπορούν να ελαττώσουν τη νεφρική κάθαρση της μεθοτρεξάτης. Έχουν αναφερθεί αυξημένες συγκεντρώσεις της μεθοτρεξάτης στον ορό με τις επακόλουθες αιματολογικές και γαστρεντερικές τοξικότητες κατά τη χορήγηση υψηλών ή και χαμηλών δόσεων μεθοτρεξάτης. Η χρήση της μεθοτρεξάτης με πενικιλίνες πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή.

#### **Ηπατοτοξικοί παράγοντες**

Η πιθανότητα αυξημένης ηπατοτοξικότητας όταν η μεθοτρεξάτη χορηγείται μαζί με άλλους ηπατοτοξικούς παράγοντες δεν έχει αξιολογηθεί. Εν τούτοις, έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα σε τέτοιες περιπτώσεις. Δια τούτο οι ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα μεθοτρεξάτη και άλλα δυνητικώς ηπατοτοξικά φάρμακα, όπως αζαθειοπρίνη, λεφλουνομίδη, σουλφασαλαζίνη, ετρετινάτη ή άλλα ρετινοειδή, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου ηπατοτοξικότητας.

#### **Θεοφυλλίνη**

Η μεθοτρεξάτη μπορεί να ελαττώσει την κάθαρση της θεοφυλλίνης. Τα επίπεδα της θεοφυλλίνης πρέπει να παρακολουθούνται κατά την παράλληλη χρήση μεθοτρεξάτης.

#### **Βιταμίνες**

Βιταμινούχα σκευάσματα που περιέχουν φυλλικό οξύ ή παράγωγα του μπορεί να μειώσουν την ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη που χορηγείται συστηματικά, ωστόσο καταστάσεις ανεπάρκειας φυλλικού οξέος μπορούν να αυξήσουν την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης.

#### **Λευκοβορίνη**

Προκαταρκτικές μελέτες στα ζώα και τον άνθρωπο έδειξαν ότι μικρές ποσότητες λευκοβορίνης που χορηγείται ενδοφλεβίως, εισέρχονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κυρίως ως 5-methyltetrahydrofolate και, στους ανθρώπους, παραμένει 1-3 τάξεις μεγέθους χαμηλότερα από τις συνήθεις συγκεντρώσεις μεθοτρεξάτης μετά από ενδορραχιαία χορήγηση.

Καταστάσεις στέρησης φυλλικού οξέος μπορεί να αυξήσουν την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης.

#### **Ακτινοθεραπεία**

Η μεθοτρεξάτη που χορηγείται ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης και νέκρωσης των μαλακών μορίων.

#### **Κυταραβίνη**

Όταν η μεθοτρεξάτη χορηγείται ταυτόχρονα με κυταραβίνη μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος για σοβαρές νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κεφαλαλγία, παράλυση, κώμα, και επεισόδια που μοιάζουν με εγκεφαλικό. Βλέπε. παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, Νευρικό.

#### **Επίδραση της τροφής**

Η βιοδιαθεσιμότητα της χορηγούμενης από το στόμα μεθοτρεξάτης δεν ελαττώνεται με την τροφή και η μεθοτρεξάτη μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τα γεύματα.

### **4.6 Κύηση και Γαλουχία**

#### *Κύηση*

Η μεθοτρεξάτη μπορεί να προκαλέσει θάνατο του εμβρύου, εμβρυοτοξικότητα, αποβολή ή τερατογένεση όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται σε έγκυες ασθενείς με ψωρίαση ή ρευματοειδή αρθρίτιδα και πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία των νεοπλασματικών νόσων μόνο όταν τα πιθανά πλεονεκτήματα αντισταθμίζουν τον κίνδυνο για το έμβryo (βλέπε παρ. 4.3 Αντενδείξεις).



Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας δεν θα πρέπει να αρχίσουν τη μεθοτρεξάτη μέχρι να αποκλεισθεί η εγκυμοσύνη και θα πρέπει να τους γίνει ενημέρωση για τους σοβαρούς κινδύνους στο έμβρυο (βλέπε παρ.4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, Προφυλάξεις) σε περίπτωση που μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποφεύγεται εάν ένας από τους συντρόφους παίρνει μεθοτρεξάτη.

Το βέλτιστο χρονικό διάστημα μεταξύ της διακοπής της θεραπείας με μεθοτρεξάτη από κάποιον από τους δύο συντρόφους και της κύησης δεν έχει σαφώς προσδιορισθεί. Με βάση δημοσιευμένα βιβλιογραφικά στοιχεία τα προτεινόμενα χρονικά διαστήματα ποικίλλουν από 3 μήνες έως 1 έτος.

#### Γαλουχία

Η μεθοτρεξάτη έχει ανιχνευτεί στο μητρικό γάλα και αντενδείκνυται σε θηλάζουσες μητέρες. Ο υψηλότερος λόγος της συγκέντρωσης μεθοτρεξάτης στο μητρικό γάλα προς τη συγκέντρωση μεθοτρεξάτης στο πλάσμα, που μετρήθηκε, ήταν 0,08:1.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Μερικές από τις επιδράσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες, όπως είναι η ζάλη και η κόπωση μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Γενικά, η συχνότητα και βαρύτητα των οξέων ανεπιθύμητων ενεργειών σχετίζεται με τη δοσολογία και τη συχνότητα χορήγησης. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στην παράγραφο “Τοξικότητα των οργανικών συστημάτων”, στο κεφάλαιο των Προφυλάξεων. Το κεφάλαιο αυτό θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη όταν μελετώνται οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθοτρεξάτης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι ελκώδης στοματίτιδα, λευκοπενία, ναυτία και δυσφορία στην περιοχή της κοιλίας. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί αρκετά συχνά είναι κακουχία, αδικαιολόγητη κόπωση, ρίγη και πυρετός, αίσθημα ζάλης και μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τη μεθοτρεξάτη αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία συστήματος οργάνων. Σε ογκολογικές παθήσεις, η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων και η υποκείμενη νόσος μπορεί να δυσκολέψουν την απόδοση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας στη μεθοτρεξάτη και μόνο.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατατάσσονται ακολούθως ως προς τη συχνότητα κατά CIOMS:

Πολύ συχνές	$\geq 1/10$
Συχνές	$\geq 1/100$ και $< 1/10$
Όχι συχνές	$\geq 1/1.000$ και $< 1/100$
Σπάνιες	$\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$
Πολύ σπάνιες	$< 1/10.000$

Μη γνωστές (Απροσδιόριστης συχνότητας) δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

#### **Κατηγορία οργάνου συστήματος**

**Ανεπιθύμητη ενέργεια (βλέπε παρ.4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, Τοξικότητα των οργανικών συστημάτων, για περαιτέρω ανάπτυξη)**

#### **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις**

Όχι συχνές

Ευκαιριακές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων θανατηφόρων λοιμώξεων

Σπάνιες

Σηψαιμία, κοκκιδιοειδομυκητίαση

Μη γνωστές

Λοιμώξεις περιλαμβανομένης πνευμονίας, πνευμονία από *Pneumocystis carinii*, νοκαρδίαση, ιστοπλάσμωση, κρυπτοκόκκωση, έρπηξ ζωστήρας, ηπατίτιδα από τον ιό του απλού έρπητα, γενικευμένος απλός έρπηξ, θανατηφόρα σηψαιμία, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό περιλαμβανομένης πνευμονίας από κυτταρομεγαλοϊό

#### **Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)**

Όχι συχνά

Λέμφωμα, περιλαμβανομένου αναστρέψιμου λεμφώματος

Πολύ σπάνια	Σύνδρομο λύσεως όγκου (μόνο σε περίπτωση παρεντερικής χρήσης)
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	Αναιμία, κατεσταλμένη αιμοποίηση, θρομβοκυτταροπενία
Πολύ σπάνιες	Απλαστική αναιμία
Μη γνωστές	Λεμφαδενοπάθεια και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (περιλαμβανομένων και αναστρέψιμων), πανκυτταροπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, ηωσινοφιλία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις
Πολύ σπάνιες	Υπογαμμασφαιριναιμία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Σπάνιες	Διαβήτης
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Σπάνιες	Αλλαγές της διάθεσης, παροδική νοητική δυσλειτουργία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	Σπασμοί (μόνο σε περίπτωση παρεντερικής χορήγησης), Εγκεφαλοπάθεια/λευκοεγκεφαλοπάθεια (μόνο σε περίπτωση παρεντερικής χορήγησης), κεφαλαλγία, ημιπάρεση
Σπάνιες	Υπνηλία, πάρεση, διαταραχές στο λόγο περιλαμβανομένης δυσαρθρίας και αφασίας, λευκοεγκεφαλοπάθεια (στην από του στόματος χορήγηση)
Πολύ σπάνιες	Ασυνήθεις αισθητικές διαταραχές στην περιοχή του κρανίου
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Σπάνιες	Θάμβος όρασης, σοβαρές οπτικές διαταραχές άγνωστης αιτιολογίας
Πολύ σπάνιες	Επιπεφυκίτις, παροδική τύφλωση/απώλεια όρασης
Μη γνωστές	Αμφιβληστροειδοπάθεια
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Σπάνιες	Υπόταση
Πολύ σπάνιες	Συλλογή υγρού στον περικαρδιακό χώρο, περικαρδίτιδα
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Σπάνιες	Θρομβοεμβολικά επεισόδια (περιλαμβανομένης θρομβοφλεβίτιδας, αρτηριακής θρόμβωσης, εγκεφαλικής θρόμβωσης, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής, θρόμβωσης αμφιβληστροειδικής φλέβας)
Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Όχι συχνές	Διάμεση πνευμονίτιδα, περιλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης
Σπάνιες	Φαρυγγίτιδα, πνευμονική ίνωση
Πολύ σπάνιες	Χρόνια διάμεση αποφρακτική πνευμονοπάθεια
Μη γνωστές	Κυψελιδίτιδα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Όχι συχνές	Ανορεξία, διάρροια, στοματίτιδα, έμετος, παγκρεατίτιδα
Σπάνιες	Εντερίτιδα, έλκη γαστρεντερικού και αιμορραγία, ουλίτιδα, μέλαινα
Πολύ σπάνιες	Αιματέμεση
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Όχι συχνές	Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων
Σπάνιες	Όξεία ηπατίτιδα, χρόνια ίνωση και κίρρωση, ηπατοτοξικότητα
Πολύ σπάνιες	Πτώση λευκωματίνης ορού
Μη γνωστές	Ηπατική ανεπάρκεια
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	

Όχι συχνές	Αλωπεκία, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell)
Σπάνιες	Ακμή, εκχυμώσεις, πολύμορφο ερύθημα, ερυθματώδη εξανθήματα, οζίδια, επώδυνη διάβρωση ψωριασικών πλακών, φωτοευαισθησία, μελαγχρωστικές αλλοιώσεις, κνησμός, εξέλκωση δέρματος, κνίδωση
Πολύ σπάνιες	Δοθιήνωση, τελαγγειεκτασία
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Σπάνιες	Αρθραλγία/μυαλγία, οστεοπόρωση, κατάγματα από υπερβολική καταπόνηση
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Όχι συχνές	Βαριά νεφροπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια
Σπάνιες	Δυσουρία
Πολύ σπάνιες	Αζωθαιμία, κυστίτιδα, αιματουρία.
Μη γνωστές	Πρωτεϊνουρία
<b>Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου</b>	
Όχι συχνές	Εμβρυϊκές ανωμαλίες
Σπάνιες	Αποβολή
Μη γνωστές	Εμβρυϊκός θάνατος
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Σπάνιες	Δυσλειτουργία εμμηνορρυσίας
Πολύ σπάνιες	Ατελής ωογένεση/σπερματογένεση, ανικανότητα, στειρότητα, απώλεια libido, παροδική ολιγοσπερμία, κολπικό έκκριμα.
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ σπάνιες	Αιφνίδιος θάνατος

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες στην ψωρίαση

Δεν υπάρχουν πρόσφατες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με placebo σε ασθενείς με ψωρίαση. Υπάρχουν δύο βιβλιογραφικές αναφορές (Roeningk, 1969 και Nyfors, 1978) που περιγράφουν μεγάλες ομάδες (N=204, 248) ασθενών με ψωρίαση που αντιμετωπίστηκαν με μεθοτρεξάτη. Οι δόσεις έφτασαν στα 25 mg ανά εβδομάδα και η θεραπεία χορηγήθηκε μέχρι 4 χρόνια. Με εξαίρεση την αλωπεκία, φωτοευαισθησία, και "καύσο των δερματικών βλαβών" (η κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια σε ποσοστό 3%-10%), το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτές τις αναφορές ήταν ίδιο με αυτό των μελετών της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Σπάνια έχουν αναφερθεί επώδυνες διαβρώσεις των ψωριασικών πλακών.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες στις διπλά τυφλές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδίδονται στη μεθοτρεξάτη (τα ποσοστά των placebo έχουν αφαιρεθεί) στις διπλά τυφλές μελέτες ασθενών (N=128) διάρκειας 12 έως 18 εβδομάδων με ρευματοειδή αρθρίτιδα και που έλαβαν χαμηλή δόση από το στόμα (7,5 έως 15 mg/εβδομάδα) μεθοτρεξάτη, δίδονται πιο κάτω. Σχεδόν όλοι αυτοί οι ασθενείς βρίσκονταν σε παράλληλη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και μερικοί ελάμβαναν επίσης χαμηλές ποσότητες κορτικοστεροειδών.

Συχνότητα > 10%: αυξημένες τιμές δεικτών ηπατικής λειτουργίας (15%), ναυτία/έμετοι (10%).

Συχνότητα από 3%-10%: Στοματίτιδα, θρομβοκυτοπενία, (μετρήσεις αιμοπεταλίων < 100.000/mm<sup>3</sup>).

Συχνότητα 1%-3%: Ερυθρότητα/κνησμός/δερματίτιδα, διάρροια, αλωπεκία, λευκοπενία (λευκά αιμοσφαίρια < 3.000/mm<sup>3</sup>), πανκυτταροπενία, ζάλη.

Δεν έχει αναφερθεί πνευμονική τοξικότητα στις δύο αυτές μελέτες. Έτσι, η συχνότητα είναι πιθανώς μικρότερη από 2,5%. Η ηπατική ιστολογία δεν εξετάστηκε σε αυτές τις βραχυχρόνιες μελέτες. Άλλες λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν πτώση του αιματοκρίτη, κεφαλαλγία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, ανορεξία, αρθραλγίες, πόνο στο στήθος, βήχα, δυσουρία, διαταραχές της όρασης, επίσταξη, πυρετό, λοίμωξη, εφίδρωση, εμβοές, και κολπική υπερέκκριση.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μελέτες νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Οι εκδηλώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε παιδιά με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα με πολυαρθρική προσβολή τα οποία ελάμβαναν θεραπεία με μεθοτρεξάτη από του

στόματος σε εβδομαδιαίες δόσεις (5 έως 20 mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα ή 0,1 έως 1,1 mg/kg/εβδομάδα) ήταν ως ακολούθως (σχεδόν όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν ταυτόχρονα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και κάποιοι ελάμβαναν επίσης χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών): αυξημένα αποτελέσματα στις μετρήσεις ηπατικής λειτουργίας 14%, γαστρεντερικές αντιδράσεις (π.χ. ναυτία, έμετος διάρροια) 11%, στοματίτιδα 2%, λευκοπενία 2% κεφαλαλγία 1,2%, αλωπεκία 0,5%, ζάλη 0,2%, εξάνθημα 0,2%.

Παρότι υπάρχει εμπειρία με δοσολογία έως 30 mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα στη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα δημοσιευμένα στοιχεία για δόσεις άνω των 20 mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα είναι πολύ περιορισμένα για να προσφέρουν αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπερδοσολογία με μεθοτρεξάτη έχει κυρίως παρατηρηθεί με χορήγηση από του στόματος και ενδορραχιαία αν και έχει επίσης αναφερθεί και υπερδοσολογία από ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση.

Οι αναφορές υπερδοσολογίας από του στόματος αφορούν εσφαλμένη χορήγηση καθημερινώς αντί εβδομαδιαίως (εφάπαξ ή διαιρεμένες δόσεις). Τα συμπτώματα που αναφέρονται συχνά μετά την υπερδοσολογία από του στόματος περιλαμβάνουν τα ίδια συμπτώματα και σημεία που αναφέρονται στις φαρμακολογικές δόσεις, κυρίως αιματολογικές και γαστρεντερικές αντιδράσεις. Παραδείγματα χάρη, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία, αναιμία, πανκυτταροπενία, μυελοκαταστολή, βλεννογονίτιδα, στοματίτιδα, στοματική εξέλκωση, ναυτία, έμετος, γαστρεντερική εξέλκωση, γαστρεντερική αιμορραγία. Σε μερικές περιπτώσεις δεν αναφέρθηκαν συμπτώματα. Υπήρξαν αναφορές θανάτων μετά από υπερδοσολογία. Σε αυτές τις περιπτώσεις έχουν αναφερθεί επίσης περιστατικά όπως σηψαιμία, ή σηπτικό σοκ, νεφρική ανεπάρκεια και απλαστική αναιμία.

Τα συμπτώματα από την ενδορραχιαία υπερδοσολογία είναι γενικά συμπτώματα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), περιλαμβανομένων πυρετού, ναυτίας, εμέτου, κρίσεων ή σπασμών, και οξείας τοξικής εγκεφαλοπάθειας. Σε μερικές περιπτώσεις δεν αναφέρθηκαν συμπτώματα. Υπήρξαν αναφορές θανάτων μετά από ενδορραχιαία υπερδοσολογία. Σε αυτές τις περιπτώσεις αναφέρθηκαν επίσης κήλη παρεγκεφαλίτιδας που σχετίζεται με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, και οξεία τοξική εγκεφαλοπάθεια.

#### **Συνιστώμενος τρόπος αντιμετώπισης**

Η λευκοβορίνη ενδείκνυται για την αντιστάθμιση της τοξικότητας και την εξουδετέρωση των τοξικών δράσεων από την υπερδοσολογία της μεθοτρεξάτης. Η χορήγηση της λευκοβορίνης πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν. Όσο αυξάνει το χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης της μεθοτρεξάτης και της έναρξης της λευκοβορίνης, μειώνεται η αποτελεσματικότητα της λευκοβορίνης, όσον αφορά στην καταπολέμηση της τοξικότητας. Η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της μεθοτρεξάτης στον ορό είναι απαραίτητη για να καθοριστεί η ιδανική δόση καθώς και η ιδανική διάρκεια θεραπείας με λευκοβορίνη.

Σε περιπτώσεις μεγάλης υπερδοσολογίας, μπορεί να χρειαστεί ενυδάτωση και αλκαλοποίηση των ούρων για να προληφθεί η καθίζηση της μεθοτρεξάτης ή/και των μεταβολιτών της στα νεφρικά σωληνάκια. Η αιμοδιάλυση και η περιτοναϊκή διάλυση δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την απομάκρυνση της μεθοτρεξάτης, όμως έχει αναφερθεί αποτελεσματική κάθαρση της μεθοτρεξάτης με επείγουσα, περιοδική αιμοδιύλιση με χρήση διαλυτών υψηλής ροής.

Τυχαία ενδορραχιαία υπερδοσολογία μπορεί να απαιτήσει εντατική συστηματική υποστήριξη, υψηλές δόσεις λευκοβορίνης συστηματικώς, αλκαλική διούρηση και ταχεία παροχέτευση εγκεφαλονωτιαίου υγρού και κοιλιο-οσφυϊκή έγχυση.

Υπάρχουν δημοσιευμένες αναφορές θεραπείας με ενδοφλέβια και ενδορραχιαία χορήγηση καρβοξυπεπτιδάσης G2 ώστε να επιταχυνθεί η κάθαρση της μεθοτρεξάτης σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικά – ανοσοκατασταλτικά φάρμακα**

## Κωδικός ATC: L01BA01

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η μεθοτρεξάτη αναστέλλει την αναγωγή του διϋδροφυλλικού οξέος. Οι διϋδροφυλλικές ρίζες πρέπει να αναχθούν σε τετραϋδροφυλλικές ρίζες με το παραπάνω ένζυμο προτού μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν σαν μεταφορείς των μονοανθρακικών ομάδων για τη σύνθεση των πουρινικών νουκλεοτιδίων και ριζών θυμιδίνης. Με αυτόν τον τρόπο η μεθοτρεξάτη παρεμβάλλεται στη σύνθεση του DNA, την επιδιόρθωση και αντιγραφή των νουκλεοτιδίων. Έντονα πολλαπλασιαζόμενοι ιστοί όπως τα κακοήθη κύτταρα, ο μυελός των οστών, τα εμβρυϊκά κύτταρα, ο στοματικός και εντερικός βλεννογόνος, και τα κύτταρα της ουροδόχου κύστης, είναι σε γενικές γραμμές πιο ευαίσθητα σε αυτή τη δράση της μεθοτρεξάτης. Όταν ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός στους κακοήθεις ιστούς είναι μεγαλύτερος από ότι στους περισσότερους φυσιολογικούς ιστούς, η μεθοτρεξάτη, μπορεί να ελαττώσει εκλεκτικά τον πολλαπλασιασμό των κακοηθών κυττάρων χωρίς να προκαλέσει μόνιμες βλάβες σε φυσιολογικούς ιστούς.

Ο μηχανισμός δράσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι άγνωστος, μπορεί να επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες. Η μεθοτρεξάτη χαρακτηρίζεται ως αντιρευματικό φάρμακο που τροποποιεί τη νόσο στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Στην ψωρίαση, ο ρυθμός παραγωγής των επιθηλιακών κυττάρων στο δέρμα είναι αυξημένος, σε σύγκριση με το φυσιολογικό δέρμα. Η διαφορά αυτή στους ρυθμούς αύξησης είναι η βάση για τη χρήση της μεθοτρεξάτης στον έλεγχο της ψωριασικής διεργασίας.

Η χορήγηση μεθοτρεξάτης σε υψηλές δόσεις, που ακολουθείται από τη διάσωση με λευκοβορίνη, χρησιμοποιείται σαν ένα μέρος της θεραπείας ασθενών με μη μεταστατικό οστεοσάρκωμα. Η βασική αρχή για τη θεραπεία με υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης βασίστηκε στην ιδέα της επιλεκτικής διάσωσης φυσιολογικών ιστών με λευκοβορίνη. Πιο πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης μπορούν επίσης να υπερνικήσουν την αντοχή στη μεθοτρεξάτη που προκαλείται από μείωση της ενεργητικής μεταφοράς, μείωση της συγγένειας με το ένζυμο "αναγωγή του διϋδροφυλλικού οξέος", αυξημένα επίπεδα της αναγωγής του διϋδροφυλλικού οξέος που είναι αποτέλεσμα γενετικής ενίσχυσης, ή μείωση της πολυγλουταμίνισης της μεθοτρεξάτης. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός.

Δύο μελέτες σε παιδιά με όγκους (μία τυχαιοποιημένη και μία μη τυχαιοποιημένη) έδειξαν σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς υποτροπές σε ασθενείς με μη μεταστατικό οστεοσάρκωμα, όταν υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης και θεραπεία διάσωσης με λευκοβορίνη χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα μετά τη χειρουργική εκτομή του αρχικού όγκου. Οι μελέτες αυτές δεν σχεδιάστηκαν για να αποδείξουν την ειδική συνεισφορά της θεραπείας με υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης/διάσωσης με λευκοβορίνη στην αποτελεσματικότητα του συνδυασμού. Παρόλα αυτά, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι υπάρχει τέτοια συνεισφορά από τις αναφορές αντικειμενικής ανταπόκρισης στη θεραπεία, ασθενών με μεταστατικό οστεοσάρκωμα, και από τις αναφορές εκτεταμένης νέκρωσης του όγκου μετά από προεγχειρητική χορήγηση της θεραπείας αυτής σε ασθενείς με μη μεταστατικό οστεοσάρκωμα (βλέπε παρ.5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Αποβολή).

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

#### Απορρόφηση

Σε ενήλικες, η απορρόφηση από το στόμα φαίνεται να είναι δόσο-εξαρτώμενη. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε μία έως δύο ώρες. Σε δόσεις 30 mg/m<sup>2</sup> ή λιγότερο, η μεθοτρεξάτη απορροφάται γενικά καλά με μέση βιοδιαθεσιμότητα περίπου 60%. Η απορρόφηση των δόσεων που υπερβαίνουν τα 80 mg/m<sup>2</sup> είναι σημαντικά λιγότερη, πιθανώς λόγω κορεσμού.

Στα παιδιά με λευχαιμία, η απορρόφηση από το στόμα φαίνεται ότι είναι δόσο-εξαρτώμενη και ποικίλλει πολύ (23%-95%). Έχει αναφερθεί 20πλάσια διαφορά μεταξύ των υψηλότερων και χαμηλότερων επιπέδων (C<sub>max</sub>: 0,11 έως 2,3 micromolar, μετά από δόση 20 mg/m<sup>2</sup>). Έχει επίσης αναφερθεί σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων όσον αφορά στο χρόνο που κάνει το φάρμακο για

να φτάσει στη μεγαλύτερη συγκέντρωση ( $T_{max}$ : 0,67-4 ώρες μετά από μία δόση 15 mg/m<sup>2</sup>) και στο κλάσμα της δόσης που απορροφήθηκε. Έχει αναφερθεί ότι η απορρόφηση δόσεων μεγαλύτερων από 40 mg/m<sup>2</sup> είναι σημαντικά μικρότερη από την απορρόφηση χαμηλότερων δόσεων.

Η τροφή καθυστερεί την απορρόφηση και ελαττώνει τα επίπεδα της μέγιστης συγκέντρωσης. Γενικά, η μεθοτρεξάτη απορροφάται εντελώς από την παρεντερική οδό χορήγησης. Μετά από ενδομυϊκή ένεση, τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα εμφανίζονται σε 30-60 λεπτά.

Όπως και στα παιδιά με λευχαιμία, έχει αναφερθεί μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ατόμων, στις συγκεντρώσεις μεθοτρεξάτης στο πλάσμα, σε παιδιά με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μετά τη χορήγηση μεθοτρεξάτης από του στόματος σε δόσεις από 6,4 έως 11,2 mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα σε παιδιά με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι μέσες τιμές των συγκεντρώσεων στο ορό ήταν 0,59 micromolar (διακύμανση από 0,03 έως 1,40) σε 1 ώρα, 0,44 micromolar (διακύμανση από 0,01 έως 1,00 σε 2 ώρες), και 0,29 micromolar (διακύμανση 0,06 έως 0,58) σε 3 ώρες. Σε παιδιά που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη για οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (6,3 έως 30 mg/m<sup>2</sup>) ή για νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα (3,75 έως 26,2 mg/m<sup>2</sup>) ο τελικός χρόνος ημιζωής αναφέρθηκε να κυμαίνεται από 0,7 έως 5,8 ώρες ή από 0,9 έως 2,3 ώρες αντίστοιχα.

#### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο αρχικός όγκος κατανομής είναι περίπου 0,18 l/kg (18% του βάρους σώματος) και ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου 0,4-0,8 l/kg (40%-80% του βάρους σώματος).

Η μεθοτρεξάτη ανταγωνίζεται τις αναχθείσες ρίζες του φυλλικού οξέος για την ενεργητική μεταφορά δια μέσου των κυτταρικών μεμβρανών μέσω μίας ενεργούς διαδικασίας μεταφοράς με ένα μόνο μεταφορέα. Σε συγκέντρωση στο πλάσμα μεγαλύτερη από 100 micromolar, η παθητική διάχυση είναι η σημαντικότερη διαδικασία με την οποία μπορούν να επιτευχθούν αποτελεσματικές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις. Η μεθοτρεξάτη στον ορό είναι συνδεδεμένη με πρωτεΐνες κατά 50% περίπου. Εργαστηριακές μελέτες αποδεικνύουν ότι μπορεί να εκτοπισθεί από τα λευκώματα του πλάσματος και από ποικίλες ενώσεις όπως σουλφοναμίδες, σαλικυλικά, τετρακυκλίνες, γλωραμφαινικόλη, και φαινυτοΐνη.

Η μεθοτρεξάτη σε θεραπευτικές δόσεις δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό όταν δίνεται από το στόμα ή παρεντερικά. Υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μπορεί να επιτευχθούν με ενδορραχιαία χορήγηση.

Στους σκύλους, οι συγκεντρώσεις στο ενδοαρθρικό υγρό ύστερα από χορήγηση της δόσης από το στόμα ήταν υψηλότερες στις αρθρώσεις με φλεγμονή, από ότι σε αυτές χωρίς. Αν και τα σαλικυλικά δεν εμποδίζουν αυτή τη διαπερατότητα, προηγούμενη θεραπεία με πρεδνιζόνη ελάττωσε τη διαπερατότητα στις αρθρώσεις με φλεγμονή στο επίπεδο των φυσιολογικών αρθρώσεων.

#### Μεταβολισμός

Μετά από την απορρόφηση, η μεθοτρεξάτη υφίσταται ηπατικό και ενδοκυτταρικό μεταβολισμό σε πολυγλουταμικές μορφές οι οποίες μπορούν να μετατραπούν σε μεθοτρεξάτη με υδρολυτικά ένζυμα. Αυτά τα πολυγλουταμικά δρουν ως αναστολείς της διϋδροφυλλικής αναγωγής και της θυμιδυλικής συνθετάσης. Μικρές ποσότητες των πολυγλουταμικών της μεθοτρεξάτης μπορεί να παραμείνουν στους ιστούς για παρατεταμένες περιόδους. Η κατακράτηση και η παρατεταμένη φαρμακευτική δράση των ενεργών αυτών μεταβολιτών ποικίλλουν μεταξύ των διάφορων κυττάρων, ιστών και όγκων.

Ένα μικρό ποσοστό μπορεί να μεταβληστεί σε 7-υδροξυμεθοτρεξάτη στις δόσεις που συνήθως χορηγούνται. Η συσσώρευση αυτού του μεταβολίτη μπορεί να είναι σημαντική στη θεραπεία υψηλών δόσεων που χρησιμοποιούνται στο οστεογενές σάρκωμα. Η διαλυτότητα της 7-υδροξυμεθοτρεξάτης στο νερό είναι 3-5 φορές χαμηλότερη από την αρχική ουσία. Η μεθοτρεξάτη μεταβολίζεται εν μέρει από την εντερική χλωρίδα μετά από χορήγηση από το στόμα.

#### Ημιπερίοδος ζωής

Η τελική ημιπερίοδος ζωής που έχει αναφερθεί για τη μεθοτρεξάτη είναι περίπου 3 έως 10 ώρες για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για ψωρίαση, ή ρευματοειδή αρθρίτιδα ή χαμηλή δόση

αντινεοπλασματικής θεραπείας (λιγότερο από 30 mg/m<sup>2</sup>). Για ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, η τελική ημιπερίοδος ζωής είναι 8 έως 15 ώρες.

Σε παιδιά που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη για οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (6,3 έως 30 mg/m<sup>2</sup>) ή για νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα (3,75 έως 26,2 mg/m<sup>2</sup>) ο τελικός χρόνος ημιζωής αναφέρθηκε ότι κυμαίνεται από 0,7 έως 5,8 ώρες ή 0,9 έως 2,3 ώρες αντίστοιχα.

#### Αποβολή

Η αποβολή από τους νεφρούς είναι η σημαντικότερη οδός αποβολής και εξαρτάται από τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης. Με την ενδοφλέβια χορήγηση, αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα μέσα σε 24 ώρες το 80%-90% της χορηγούμενης δόσης. Υπάρχει περιορισμένη αποβολή από τα χοληφόρα που υπολογίζεται σε 10% ή λιγότερο της χορηγούμενης δόσης. Θεωρείται ότι υπάρχει εντεροηπατική κυκλοφορία της μεθοτρεξάτης.

Η απέκκριση δια των νεφρών γίνεται με σπειραματική διήθηση και ενεργητική σωληνιακή απέκκριση. Μη-γραμμική μείωση λόγω κορεσμού από την επαναρρόφηση από το νεφρό έχει παρατηρηθεί σε ψωριασικούς ασθενείς σε δόσεις 7,5-30 mg. Μείωση της νεφρικής λειτουργίας, και παράλληλη χρήση φαρμάκων όπως τα ασθενή οργανικά οξέα που επίσης υφίστανται σωληνιακή απέκκριση, μπορούν να αυξήσουν σημαντικά τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα. Έχει αναφερθεί άριστη συσχέτιση μεταξύ της κάθαρσης της μεθοτρεξάτης και της κάθαρσης της ενδογενούς κρεατινίνης.

Ο ρυθμός κάθαρσης της μεθοτρεξάτης ποικίλλει πολύ και σε υψηλότερες δόσεις είναι γενικά μειωμένος. Η καθυστερημένη κάθαρση του φαρμάκου έχει αναγνωριστεί σαν ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την τοξικότητά του. Εκτιμάται ότι η τοξικότητα της μεθοτρεξάτης στους φυσιολογικούς ιστούς εξαρτάται περισσότερο από τη διάρκεια της έκθεσης στο φάρμακο παρά από τα μέγιστα επίπεδα που επιτυγχάνονται. Όταν ένας ασθενής έχει επιβράδυνση της απέκκρισης του φαρμάκου λόγω κατασταλαμμένης νεφρικής λειτουργίας, διήθησης σε τρίτους χώρους, ή από άλλες αιτίες, οι συγκεντρώσεις της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα μπορεί να παραμείνουν αυξημένες για παρατεταμένες περιόδους (βλ. και παρ.5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Απορρόφηση).

Η πιθανότητα τοξικότητας λόγω χορήγησης μεγάλης δόσης ή επιβράδυνσης της αποβολής ελαττώνεται με τη χορήγηση λευκοβορίνης κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης της απέκκρισης της μεθοτρεξάτης από το πλάσμα.

Ο φαρμακοκινητικός έλεγχος των συγκεντρώσεων της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα μπορεί να βοηθήσει στο να αναγνωριστούν οι ασθενείς εκείνοι που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για τοξικότητα από μεθοτρεξάτη και να βοηθήσει στον κατάλληλο καθορισμό της δόσης της λευκοβορίνης.

Κατευθυντήριες γραμμές για έλεγχο των επιπέδων της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα, και για ρύθμιση της δοσολογίας της λευκοβορίνης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος της τοξικότητας της μεθοτρεξάτης, παρατίθενται στο κεφάλαιο “Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης”.

Η μεθοτρεξάτη έχει ανευρεθεί στο μητρικό γάλα. Η μεγαλύτερη συγκέντρωση που βρέθηκε ποτέ στο ανθρώπινο γάλα έναντι του πλάσματος ήταν 0,08:1.

#### Επίδραση της τροφής

Η βιοδιαθεσιμότητα της χορηγούμενης από το στόμα μεθοτρεξάτης ελαττώνεται με την τροφή και ιδιαίτερα με τα γαλακτοκομικά προϊόντα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση και γονιδιοτοξικότητα

Καρκινογένεση: Δεν υπάρχουν στοιχεία από ελεγχόμενες μελέτες στον άνθρωπο, σχετικά με τον κίνδυνο νεοπλασίας από τη μεθοτρεξάτη.

Η μεθοτρεξάτη έχει αξιολογηθεί σε αρκετές μελέτες με ζώα για καρκινογόνο δυναμικό με αποτελέσματα μη επαρκή.

Παρόλο που υπάρχουν ενδείξεις ότι η μεθοτρεξάτη προκαλεί χρωμοσωμική βλάβη στα σωματικά

κύτταρα των ζώων και στα κύτταρα του μυελού των οστών του ανθρώπου, η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών παραμένει ασαφής.

Μη Hodgkin λέμφωμα και άλλα νεοπλάσματα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης από το στόμα. Υπάρχουν όμως περιστατικά όπου κακοήθες λέμφωμα εμφανίστηκε κατά τη θεραπεία με χαμηλή δοσολογία μεθοτρεξάτης και το οποίο υποχώρησε τελείως με τη διακοπή της μεθοτρεξάτης χωρίς να χρειαστεί θεραπεία κατά του λεμφώματος.

Η μεθοτρεξάτη προκαλεί εμβρυοτοξικότητα, έκτρωση, και βλάβες στο έμβρυο του ανθρώπου. Έχει επίσης αναφερθεί ότι προκαλεί υπογονιμότητα, ολιγοσπερμία και διαταραχή της εμμηνορρυσίας σε ενήλικες ασθενείς, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για μία σύντομη περίοδο μετά τη διακοπή της. Για τους λόγους αυτούς πρέπει να υπολογιστεί το όφελος έναντι των πιθανών κινδύνων πριν χρησιμοποιηθεί η μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, ειδικά στα παιδιά και τους νεαρούς ενήλικες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Δισκία 2,5 mg/tab:

Λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο γεωμήλων, πολυβιδόνη (K-25), κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, μαγνήσιο στεατικό, πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές, νατρίου υδροξείδιο.

#### Ενέσιμο διάλυμα 5mg/2ml VIAL, 50mg/2ml VIAL, 500mg/20ml VIAL, 1000mg/40ml VIAL:

Νατρίου υδροξείδιο, νάτριο χλωριούχο, ύδωρ για ενέσιμα.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Έχει αναφερθεί ότι η μεθοτρεξάτη είναι ασύμβατη με cytarabine, fluorouracil και prednisolone sodium phosphate. Ωστόσο η ασυμβατότητα της με την fluorouracil έχει αμφισβητηθεί. Έχει αναφερθεί ότι το διάλυμα μεθοτρεξάτης sodium με cytarabine και hydrocortisone sodium succinate σε διάφορα υγρά έγχυσης είναι συμβατό από οπτικής πλευράς για τουλάχιστον 8 ώρες στους 25°C, παρότι παρατηρήθηκε ίζημα κατά την αποθήκευση για πολλές ημέρες.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Δισκία 2,5 mg/tab:

60 μήνες

#### Ενέσιμο διάλυμα 5mg/2ml VIAL, 50mg/2ml VIAL, 500mg/20ml VIAL, 1000mg/40ml VIAL:

24 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

#### Δισκία 2,5 mg/tab:

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία 15°C-25°C, προφυλαγμένο από το φως.

#### Ενέσιμο διάλυμα 5mg/2ml VIAL, 50mg/2ml VIAL, 500mg/20ml VIAL, 1000mg/40ml VIAL:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μετά την αραιώση σε διάλυμα 0,9% χλωριούχου νατρίου ή 5% δεξτρόζης διατηρείται επί 72 ώρες σε θερμοκρασία ≤ 25°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### Δισκία 2,5 mg/tab:

Χάρτινο κουτί που περιέχει 10 κυψέλες (blisters) από PVC/Αλουμίνιο των 10 δισκίων.

#### Ενέσιμο διάλυμα 5mg/2ml VIAL, 50mg/2ml VIAL:

Χάρτινο κουτί που περιέχει 1 ή 25 γυάλινα φιαλίδια των 2 ml.

#### Ενέσιμο διάλυμα 500mg/20ml VIAL

Χάρτινο κουτί που περιέχει 1 ή 10 γυάλινα φιαλίδια των 20 ml.

#### Ενέσιμο διάλυμα 1000mg/40ml VIAL:

Χάρτινο κουτί που περιέχει 1 ή 10 γυάλινα φιαλίδια των 40 ml.

### **6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**



### Χειρισμός

Τα άτομα που έρχονται σε επαφή με αντικαρκινικά φάρμακα ή εργάζονται σε χώρους όπου γίνεται χρήση τέτοιων φαρμάκων μπορεί να υποστούν έκθεση στα σκευάσματα αυτά μέσω του αέρα ή μέσω απευθείας επαφής με μολυσμένα από τα φάρμακα αντικείμενα. Οι δυνητικές αρνητικές συνέπειες για την υγεία μπορούν να περιορισθούν με τη συμμόρφωση με τις διαδικασίες των ιδρυμάτων όπου διακινούνται τα φάρμακα αυτά, με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες και με τους ισχύοντες τοπικούς κανονισμούς για την παρασκευή, χορήγηση, μεταφορά και απόρριψη επικίνδυνων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Δεν υπάρχει γενική συμφωνία για το κατά πόσο όλες οι ενδεικνυόμενες από τους κανονισμούς διαδικασίες είναι απαραίτητες ή κατάλληλες.

### Αραίωση των ενέσιμων διαλυμάτων

Εάν είναι επιθυμητό το διάλυμα μπορεί να αραιωθεί πριν τη χρήση με ένα κατάλληλο στείρο μέσο χωρίς συντηρητικά όπως 5% Dextrose Solution, ή ενέσιμο NaCl.

## **7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

CHEMIPHARM Σ. Γ. ΝΤΕΤΣΑΒΕΣ & ΣΙΑ Ε.Ε.

Καποδιστρίου 42, 10432 Αθήνα,

Ελλάδα

Τηλέφωνο: 210 52 24 115

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ & ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Δισκία 2,5 mg/tab: 37822/22-6-09

Ενέσιμο διάλυμα 5mg/2ml VIAL: 39051/09/25-1-10

Ενέσιμο διάλυμα 50mg/2ml VIAL: 4918/25-1-10

Ενέσιμο διάλυμα 500mg/20ml VIAL: 4919/25-1-10

Ενέσιμο διάλυμα 1000mg/40ml VIAL: 4920/25-1-10

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

13/10/2009