

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metoject 50 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml διαλύματος περιέχει 50 mg μεθοτρεξάτη (ως δινατρικό άλας της μεθοτρεξάτης).

1 προγεμισμένη σύριγγα 0,15 ml περιέχει 7,5 mg μεθοτρεξάτη.

1 προγεμισμένη σύριγγα 0,20 ml περιέχει 10 mg μεθοτρεξάτη.

1 προγεμισμένη σύριγγα 0,30 ml περιέχει 15 mg μεθοτρεξάτη.

1 προγεμισμένη σύριγγα 0,40 ml περιέχει 20 mg μεθοτρεξάτη.

1 προγεμισμένη σύριγγα 0,50 ml περιέχει 25 mg μεθοτρεξάτη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα, προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, καστανοκίτρινο διάλυμα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Metoject 50 mg/ml ενδείκνυται για την αντιμετώπιση

- της ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς,
- της βαριάς, ανθεκτικής σε θεραπεία, εξουθενωτικής ψωρίασης α, η οποία δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε άλλες μορφές θεραπείας όπως η φωτοθεραπεία, PUVA, και τα ρετινοειδή, και της βαριάς ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Metoject 50 mg/ml πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς που είναι εξοικειωμένοι με τα διάφορα χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος και του τρόπου δράσης του. Το Metoject 50 mg/ml ενίεται μια φορά την εβδομάδα.

Ο ασθενής πρέπει αναλυτικά να ενημερώνεται για τον ασυνήθιστο τρόπο χορήγησης μια φορά την εβδομάδα. Συνιστάται να καθορίζεται μια σταθερή, κατάλληλη ημέρα της εβδομάδας ως ημέρα της ένεσης.

---

Η αποβολή της μεθοτρεξάτης μειώνεται σε ασθενείς με τρίτο χώρο κατανομής (ασκίτης, υπεζωκοτικές συλλογές). Σε τέτοιους ασθενείς απαιτείται ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση για τοξικότητα, και απαιτείται επίσης μείωση της δόσης ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, διακοπή της χορήγησης της μεθοτρεξάτης (βλ. παράγραφο 5.2 και 4.4).

Δοσολογία σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα:

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 7,5 mg μεθοτρεξάτη **μια φορά την εβδομάδα**, χορηγούμενη υποδορίως, ενδομυϊκά ή ενδοφλεβίως. Ανάλογα με την συγκεκριμένη δράση της νόσου και την ανεκτικότητα από τον ασθενή, η αρχική δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά κατά 2,5 mg την εβδομάδα. Δεν πρέπει να υπερβαίνεται μια εβδομαδιαία δόση των 25 mg. Όμως, δόσεις που υπερβαίνουν τα 20 mg/εβδομαδιαίως σχετίζονται με σημαντική αύξηση στην τοξικότητα, ιδιαίτερα την καταστολή του μυελού των οστών. Μπορεί να αναμένεται ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή μετά από περίπου 4 - 8 εβδομάδες. Όταν επιτευχθεί το θεραπευτικά επιθυμητό αποτέλεσμα, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά στη χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση συντήρησης.

Δοσολογία σε ασθενείς με κοινή ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα:

Συνιστάται να χορηγηθεί παρεντερικά δοκιμαστική δόση των 5 – 10 mg, μια εβδομάδα πριν τη θεραπεία ώστε να ανιχνευθούν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ιδιοσυγκρασία. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 7,5 mg μεθοτρεξάτης μια φορά την εβδομάδα, χορηγούμενη υποδορίως, ενδομυϊκά ή ενδοφλεβίως. Η δόση αυξάνεται σταδιακά αλλά, γενικά, δεν πρέπει να υπερβαίνεται μια εβδομαδιαία δόση των 25 mg μεθοτρεξάτης. Οι δόσεις που υπερβαίνουν τα 20 mg/εβδομαδιαίως μπορεί να σχετίζονται με σημαντική αύξηση στην τοξικότητα, ιδιαίτερα την καταστολή του μυελού των οστών. Γενικά, μπορεί να αναμένεται ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή μετά από περίπου 2 – 6 εβδομάδες. Όταν επιτευχθεί το θεραπευτικά επιθυμητό αποτέλεσμα, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά στη χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση συντήρησης.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:

Το Metoject 50 mg/ml πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Η δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται ως εξής:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/λεπτό) Δόση

> 50 100 %

20 – 50 50 %

< 20 Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το Metoject 50 mg/ml

Βλ. παράγραφο 4.3

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Η μεθοτρεξάτη πρέπει να χορηγείται με μεγάλη προσοχή, ή καθόλου, σε ασθενείς με σημαντική τρέχουσα ή προηγούμενη ηπατική νόσο, ιδιαίτερα αν αυτή οφείλεται στην αλκοόλη. Εάν η χολερυθρίνη είναι > 5 mg/dl (85,5 μmol/l), η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται.

Για πλήρη κατάλογο των αντενδείξεων, βλ. παράγραφο 4.3.

### Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς:

Πρέπει να μελετάται μείωση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς λόγω μειωμένης ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας καθώς και λόγω των χαμηλότερων αποθεμάτων σε φολικά τα οποία παρατηρούνται σε μεγάλη ηλικία.

### Χρήση σε ασθενείς με τρίτο χώρο κατανομής (υπεζωκοτικές συλλογές, ασκίτης):

Καθώς η ημιζωή της μεθοτρεξάτης μπορεί να παραταθεί στο 4πλάσιο της συνηθισμένης διάρκειας σε ασθενείς με τρίτο χώρο κατανομής, μπορεί να χρειάζεται μείωση της δόσης ή, σε μερικές περιπτώσεις διακοπή της χορήγησης της μεθοτρεξάτης (βλ. παράγραφο 5.2 και 4.4).

### Διάρκεια και τρόπος χορήγησης:

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι για μια μόνο χρήση.

Το Metoject 50 mg/ml ενέσιμο διάλυμα μπορεί να χορηγείται μέσω της ενδομυικής, ενδοφλέβιας ή υποδόριας οδού (στα παιδιά και τους έφηβους μόνο υποδορίως ή ενδομυικώς).

Η συνολική διάρκεια της θεραπείας αποφασίζεται από τον γιατρό.

### Σημείωση:

Σε περίπτωση αλλαγής από την από το στόμα εφαρμογή σε παρεντερική χορήγηση μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης λόγω της μεταβλητής βιοδιαθεσιμότητας της μεθοτρεξάτης μετά την από το στόμα χορήγηση.

Μπορεί να εξετασθεί η χορήγηση συμπληρωματικού φυλλικού οξέος σύμφωνα με τρέχουσες θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Το Metoject 50 mg/ml αντενδείκνυται σε περίπτωση

- υπερευαισθησίας στη μεθοτρεξάτη ή σε κάποιο από τα έκδοχα,
- ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.2),
- κατάχρησης αλκοόλης,
- βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 20 ml/λεπτό, βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4),
- προϋπαρχόντων δυσκρασιών του αίματος, όπως υποπλασία του μυελού των οστών, λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, ή σημαντική αναιμία,
- σοβαρών, οξέων ή χρόνιων λοιμώξεων όπως φυματίωση, HIV ή άλλα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας,
- ελκών της στοματικής κοιλότητας και γνωστής ενεργούς γαστρεντερικής ελκώδους νόσου,
- κήσης, γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.6),
- ταυτόχρονου εμβολιασμού με ενεργό εμβόλιο.

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

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σαφώς για το ότι η θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται **μια φορά την εβδομάδα** και όχι κάθε μέρα.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται στη θεραπεία πρέπει να έχουν την κατάλληλη επίβλεψη ούτως ώστε τυχόν σημεία τοξικών ενεργειών ή ανεπιθύμητων ενεργειών να ανιχνεύονται και να αξιολογούνται με την ελάχιστη δυνατή καθυστέρηση. Επομένως, η μεθοτρεξάτη πρέπει να χορηγείται μόνο από γιατρό ή υπό την επίβλεψη γιατρού, στις γνώσεις και την εμπειρία του οποίου περιλαμβάνεται και η χρήση θεραπείας με αντιμεταβολίτες. Λόγω της δυνατότητας σοβαρής μορφής ή ακόμα και θανατηφόρων τοξικών αντιδράσεων, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται πλήρως από τον γιατρό όσον αφορά τους ενεχόμενους κινδύνους και τα συνιστώμενα μέτρα ασφαλείας.

#### Συνιστώμενες εξετάσεις και μέτρα ασφαλείας

Πριν την έναρξη της θεραπείας με μεθοτρεξάτη ή πριν την επανέναρξή της μετά από περίοδο ανάπαυσης:

Πλήρες αιμοδιάγραμμα με διαφορικό αιμοδιάγραμμα και αιμοπετάλια, εξετάσεις ηπατικών ενζύμων, χολερυθρίνης, λευκωματίνης ορού, ακτινογραφία θώρακος και νεφρικής λειτουργίας. Αν ενδείκνυται κλινικώς, να αποκλεισθεί η φυματίωση και η ηπατίτιδα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον μια φορά τον μήνα κατά τους πρώτους έξι μήνες και στη συνέχεια κάθε τρεις μήνες):

Πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση αυξημένης συχνότητας παρακολούθησης και όταν αυξάνεται η δόση.

1. Εξέταση του στόματος και του λαιμού για τυχόν αλλαγές στους βλενογόννους
2. Πλήρες αιμοδιάγραμμα με διαφορικό αιμοδιάγραμμα και αιμοπετάλια. Μπορεί να σημειωθεί ξαφνικά αιμοποιητική καταστολή προκαλούμενη από τη μεθοτρεξάτη και με προφανώς ασφαλείς δόσεις. Η όποια σημαντική πτώση στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων ή στον αριθμό των αιμοπεταλίων είναι ενδεικτική άμεσης διακοπής της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος και κατάλληλης θεραπείας υποστήριξης. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να αναφέρουν όλα τα σημεία και συμπτώματα υποδηλωτικά λοίμωξης. Ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα και αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. λεφλουνομίδη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά με αιμοδιάγραμμα και αιμοπετάλια.
3. Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας: Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην εμφάνιση ηπατικής τοξικότητας. Εάν υπάρχουν ή παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας τυχόν ανωμαλίες στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας ή σε βιοψία του ήπατος, η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινήσει ή πρέπει να διακόπτεται. Τέτοιες ανωμαλίες θα πρέπει να επιστρέψουν στο φυσιολογικό εντός δύο εβδομάδων, μετά την πάροδο των οποίων μπορεί να ξαναρχίσει η θεραπεία κατά την κρίση του θεράποντα γιατρού. Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποστηρίζουν τη χρήση βιοψίας του ήπατος για την παρακολούθηση της ηπατικής τοξικότητας σε ρευματολογικές ενδείξεις.  
Στην περίπτωση ασθενών με ψωρίαση, η ανάγκη βιοψίας του ήπατος πριν τη θεραπεία και

κατά τη διάρκειά της είναι αμφιλεγόμενη. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να εξακριβωθεί αν σειριακές χημικές εξετάσεις του ήπατος ή των προπεπτιδίων κολλαγόνου τύπου III μπορούν να ανιχνεύσουν επαρκώς την ηπατοτοξικότητα. Η αξιολόγηση πρέπει να γίνεται κατά περίπτωση και να γίνεται διαφοροποίηση μεταξύ ασθενών χωρίς παράγοντες κινδύνου

---

και ασθενών με παράγοντες κινδύνου όπως προηγούμενη υπερβολική κατανάλωση αλκοόλης, επίμονη αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ιστορικό ηπατικής νόσου, οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής ηπατικής νόσου, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, και ιστορικό σημαντικής έκθεσης σε ηπατοτοξικά φάρμακα ή χημικές ουσίες καθώς και παρατεταμένη θεραπεία με τη μεθοτρεξάτη ή αθροιστικές δόσεις της των 1,5 g ή μεγαλύτερες.

Έλεγχος των ενζύμων που σχετίζονται με το ήπαρ, στον ορό: Έχουν αναφερθεί από ασθενείς προσωρινές αυξήσεις τρανσαμινασών στο διπλάσιο ή τριπλάσιο του ανώτερου ορίου των φυσιολογικών με συχνότητα 13 – 20 %. Στην περίπτωση σταθερής αύξησης στα ένζυμα που σχετίζονται με το ήπαρ, θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης ή η διακοπή της θεραπείας.

Λόγω της δυνητικά τοξικής του ενέργειας στο ήπαρ, κατά τη διάρκεια θεραπείας με τη μεθοτρεξάτη, δεν πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα εκτός εάν αυτό είναι σαφώς απαραίτητο και η κατανάλωση αλκοόλης πρέπει να αποφεύγεται ή να μειώνεται σημαντικά (βλ. παράγραφο 4.5). Πρέπει να γίνεται πιο στενή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα και άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. λεφλουνομίδη). Το ίδιο θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη με την ταυτόχρονη χορήγηση αιματοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. λεφλουνομίδη).

4. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται με εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας και ανάλυση ούρων (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.3). Καθώς η μεθοτρεξάτη αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, πρέπει να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό στην περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, πράγμα που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα βαριές ανεπιθύμητες ενέργειες. Όπου η νεφρική λειτουργία μπορεί να είναι επηρεασμένη (π.χ. στους ηλικιωμένους), πρέπει η παρακολούθηση να γίνεται πιο συχνά. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν την αποβολή της μεθοτρεξάτης, προκαλούν νεφρική βλάβη (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα) ή τα οποία μπορούν δυνητικά να οδηγήσουν σε διαταραχή της αιμοποίησης. Η αφυδάτωση μπορεί επίσης να επιτείνει την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης.
5. Αξιολόγηση του αναπνευστικού συστήματος: Εγρήγορη για συμπτώματα διαταραχής της λειτουργίας των πνευμόνων και, αν χρειάζεται, εξέταση της πνευμονικής λειτουργίας. Στην περίπτωση πνευμονικής πάθησης απαιτείται ταχύτατη διάγνωση και διακοπή της μεθοτρεξάτης. Πνευμονικά συμπτώματα (ιδιαίτερα ξηρός, μη παραγωγικός βήχας) ή μη ειδική πνευμονίτιδα που σημειώνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη μπορεί να είναι ενδεικτικά μιας δυνητικά επικίνδυνης αλλοίωσης και απαιτείται διακοπή της θεραπείας και προσεκτική διερεύνηση. Μπορεί να παρουσιαστεί οξεία ή χρόνια διάμεσος πνευμονίτιδα, συχνά συσχετιζόμενη με ηωσινοφιλία του αίματος και έχουν αναφερθεί θάνατοι. Παρόλο που είναι κλινικά μεταβλητή, θα πρέπει να αποκλείεται η λοίμωξη στον τυπικό ασθενή με πνευμονοπάθεια προκαλούμενη από τη μεθοτρεξάτη που παρουσιάζει

---

πυρετό, βήχα, δύσπνοια, υποξαιμία και διήθημα στην ακτινογραφία θώρακα. Στην περίπτωση πνευμονικής πάθησης απαιτείται ταχεία διάγνωση και η διακοπή της θεραπείας με μεθοτρεξάτη. Αυτή η αλλοίωση μπορεί να σημειωθεί σε όλες τις δοσολογίες.

6. Λόγω της επίδρασής της στο ανοσοποιητικό σύστημα, η μεθοτρεξάτη μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση στα αποτελέσματα εμβολιασμών και να επηρεάσει το αποτέλεσμα ανοσολογικών εξετάσεων. Χρειάζεται επίσης ιδιαίτερη προσοχή εάν συντρέχουν ανενεργείς, χρόνιες λοιμώξεις (π.χ. έρπητας ζωστήρας, φυματίωση, ηπατίτιδα Β ή C) για λόγους ενδεχόμενης ενεργοποίησης. Κατά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, δεν πρέπει να γίνεται εμβολιασμός κάνοντας χρήση ενεργών εμβολίων.

Σε ασθενείς που παίρνουν χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης μπορεί να σημειωθούν κακοήθη λεμφώματα, οπότε, σε τέτοια περίπτωση, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Εάν το λέμφωμα δεν επιδείξει σημεία αυτόματης υποχώρησης απαιτείται έναρξη κυτταροτοξικής θεραπείας. Η ταυτόχρονη χορήγηση φολικών ανταγωνιστών όπως η τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη έχει αναφερθεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να προκαλεί οξεία μεγαλοβλαστική πανκυτοπενία.

Δερματίτιδα προκαλούμενη από ακτινοβολία και ηλιακά εγκαύματα μπορεί να εμφανιστεί εκ νέου κατά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη (αντίδραση ανάκλησης). Ψωριασικές βλάβες μπορεί να επιδεινωθούν κατά την ακτινοβολία με υπεριώδεις ακτίνες (UV) και ταυτόχρονη χορήγηση της μεθοτρεξάτης.

Η αποβολή της μεθοτρεξάτης είναι μειωμένη σε ασθενείς με τρίτο χώρο κατανομής (ασκίτης, υπεζωκοτικές συλλογές). Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση για τοξικότητα, και απαιτείται μείωση της δοσολογίας ή, σε ορισμένες περιπτώσεις και διακοπής της χορήγησης της μεθοτρεξάτης. Πρέπει να γίνεται παροχέτευση των υπεζωκοτικών συλλογών και του ασκίτη πριν την έναρξη της θεραπείας με μεθοτρεξάτη (βλ. παράγραφο 5.2).

Η διάρροια και η ελκώδης στοματίτιδα μπορεί να είναι τοξικές ενέργειες και να απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας, άλλως μπορεί να σημειωθεί αιμορραγική εντερίτιδα και θάνατος από εντερική διάτρηση.

Σκευάσματα βιταμινών ή άλλα προϊόντα που περιέχουν φυλλικό οξύ, φυλλινικό οξύ ή τα παράγωγά τους μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης.

Για τη θεραπεία της ψωρίασης, η μεθοτρεξάτη πρέπει να περιορίζεται στη βαριά και ανθεκτική στη θεραπεία εξουθενωτική ψωρίαση η οποία δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε άλλες μορφές θεραπείας, αλλά μόνο όταν η διάγνωση έχει διαπιστωθεί με βιοψία και-ή μετά από τη συμβουλή δερματολόγου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Πριν τη χορήγηση του Metoject 50 mg/ml, πρέπει να επιβεβαιώνεται η απουσία εγκυμοσύνης. Η μεθοτρεξάτη προκαλεί εμβρυοτοξικότητα, αποβολή και εμβρυικές ανωμαλίες στον άνθρωπο. Η μεθοτρεξάτη επηρεάζει τη σπερματογένεση και ωογένεση κατά την περίοδο χορήγησής της,

---

πράγμα που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη γονιμότητα. Αυτές οι ενέργειες φαίνονται να είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας. Πρέπει να γίνεται χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης στους άντρες και τις γυναίκες κατά τη θεραπεία και στη συνέχεια για τουλάχιστον έξι μήνες. Με τους ασθενείς που είναι ικανοί για τεκνοποίηση πρέπει να συζητούνται οι πιθανοί κίνδυνοι των ενεργειών στην αναπαραγωγή και οι σύντροφοί τους πρέπει να ενημερώνονται σχετικά (βλ. παράγραφο 4.6).

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

##### Αλκοόλη, ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η πιθανότητα να επιδειξεί η μεθοτρεξάτη ηπατοτοξικές ενέργειες αυξάνεται από την τακτική κατανάλωση αλκοόλης και όταν, κατά τον ίδιο χρόνο, λαμβάνονται και άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα και άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. λεφλουνομίδη) πρέπει να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή. Το ίδιο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη με την συγχορήγηση αιματοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. λεφλουνομίδη, αζαθειοπρίνη, ρετινοειδή, σουλφασαζίνη). Η συχνότητα πανκυτοπενίας και ηπατοτοξικότητας μπορεί να αυξάνεται όταν η λεφλουνομίδη συνδυάζεται με τη μεθοτρεξάτη.

Η συνδυασμένη θεραπεία με μεθοτρεξάτη και ρετινοειδή, όπως είναι η ακιτρετίνη ή η ετρετινάτη, αυξάνει τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας.

##### Από το στόμα αντιβιοτικά

Τα από το στόμα αντιβιοτικά, όπως οι τετρακυκλίνες, η χλωραμφαινικόλη και τα μη απορροφήσιμα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, μπορεί να παρεμβαίνουν στην εντεροηπατική κυκλοφορία, με την αναστολή της εντερικής χλωρίδας ή την καταστολή του βακτηριακού μεταβολισμού.

##### Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά, όπως οι πενικιλίνες, τα γλυκοπεπτίδια, τα σουλφοναμίδια, η σιπροφλοξασίνη και η κεφαλοτίνη, μπορεί, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, να μειώσουν την νεφρική κάθαρση της μεθοτρεξάτης, και έτσι μπορεί να σημειωθούν αυξημένες συγκεντρώσεις της μεθοτρεξάτης στον ορό με ταυτόχρονη αιματολογική και γαστρεντερική τοξικότητα.

##### Φαρμακευτικά προϊόντα με υψηλή δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος

Η μεθοτρεξάτη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και μπορεί να εκτοπιστεί από άλλα φάρμακα που δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες, όπως τα σαλικυλικά, υπογλυκαιμικά, διουρητικά, οι σουλφοναμίδες, διφαινυλδαντοΐνες, τετρακυκλίνες, χλωραμφαινικόλες και το p-αμινοβενζοϊκό οξύ, και οι όξινοι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

##### Προβενεκίδη, ασθενή οργανικά οξέα, πυραζόλες και μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

Η προβενεκίδη, τα ασθενή οργανικά οξέα όπως τα διουρητικά της αγκύλης, και οι πυραζόλες (φαινυλβουταζόνη) μπορούν να μειώσουν την αποβολή της μεθοτρεξάτης και μπορεί να αναμένονται υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό, προκαλώντας υψηλότερη αιματολογική τοξικότητα. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα αυξημένης τοξικότητας όταν συνδυάζονται χαμηλές

---

δόσεις μεθοτρεξάτης και μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμακευτικών προϊόντων ή σαλικυλικών.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα με ανεπιθύμητες ενέργειες στον μυελό των οστών

Στην περίπτωση θεραπευτικής αγωγής με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες στον μυελό των οστών (π.χ. σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη, χλωραμφαινικόλη, πυριμεθαμίνη) απαιτείται προσοχή στην πιθανότητα έντονης διαταραχής της αιμοποίησης.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν φολική ανεπάρκεια

Η ταυτόχρονη χορήγηση προϊόντων που προκαλούν φολική ανεπάρκεια (π.χ. σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα μεθοτρεξάτης. Επομένως, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε περίπτωση υπάρχουσας ανεπάρκειας φυλλικού οξέος.

#### Προϊόντα που περιέχουν φυλλικό οξύ ή φυλλινικό οξύ

Σκευάσματα βιταμινών ή άλλα προϊόντα που περιέχουν φυλλικό οξύ, φυλλινικό οξύ ή τα παράγωγά τους μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης.

#### Άλλα αντιρευματικά φαρμακευτικά προϊόντα

Γενικά, δεν αναμένεται αύξηση των τοξικών ενεργειών της μεθοτρεξάτης όταν το Metoject 50 mg/ml χορηγείται ταυτοχρόνως με άλλα αντιρευματικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. ενώσεις χρυσού, πενικιλαμίνη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη).

#### Σουλφασαλαζίνη

Παρόλο που ο συνδυασμός μεθοτρεξάτης και σουλφασαλαζίνης μπορεί να προκαλέσει αύξηση στην αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης και ως αποτέλεσμα περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω αναστολής της σύνθεσης του φυλλικού οξέος μέσω της σουλφασαλαζίνης, τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν μόνο σε σπάνιες συγκεκριμένες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια διάφορων μελετών.

#### Μερκαπτοπουρίνη

Η μεθοτρεξάτη αυξάνει τα επίπεδα της μερκαπτοπουρίνης στο πλάσμα. Ο συνδυασμός μεθοτρεξάτης και μερκαπτοπουρίνης μπορεί επομένως να απαιτεί ρύθμιση της δοσολογίας.

#### Αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων όπως η ομεπραζόλη ή η παντοπραζόλη μπορεί να οδηγήσει σε αλληλεπιδράσεις: Η ταυτόχρονη χορήγηση της μεθοτρεξάτης και της ομεπραζόλης έχει οδηγήσει σε καθυστερημένη νεφρική αποβολή της μεθοτρεξάτης. Σε συνδυασμό με την παντοπραζόλη, σε μια περίπτωση αναφέρθηκε αναστολή της νεφρικής αποβολής του μεταβολίτη 7-υδροξυμεθοτρεξάτη με μυαλγία και ρίγη.

#### Θεοφυλλίνη

Η μεθοτρεξάτη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της θεοφυλλίνης. Τα επίπεδα θεοφυλλίνης πρέπει να παρακολουθούνται όταν αυτή χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με τη μεθοτρεξάτη.



---

#### Ροφήματα που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη

Υπερβολική κατανάλωση ροφημάτων που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη (καφές, αναψυκτικά που περιέχουν καφεΐνη, μαύρο τσάι) πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Το Metoject 50 mg/ml αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Μελέτες σε ζώα επέδειξαν τοξικότητα της μεθοτρεξάτης στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Έχει επιδειχθεί ότι η μεθοτρεξάτη είναι τερατογόνος στον άνθρωπο. Έχει αναφερθεί ότι προκαλεί το θάνατο του εμβρύου-και συγγενείς ανωμαλίες. Η έκθεση περιορισμένου αριθμού εγκύων γυναικών (42) είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα (1:14) δυσμορφιών (του κρανίου, καρδιαγγειακών και των άκρων). Σε περιπτώσεις διακοπής της μεθοτρεξάτης πριν τη σύλληψη, έχουν αναφερθεί φυσιολογικές κυήσεις. Οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Στην περίπτωση γυναικών που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να επιζητούνται ιατρικές συμβουλές όσον αφορά τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών για το παιδί που συσχετίζονται με τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Επομένως, ασθενείς (άντρες και γυναίκες) σε σεξουαλικά ώριμη ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Metoject 50 mg/ml και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να αποκλείεται με βεβαιότητα τυχόν υπάρχουσα εγκυμοσύνη με τη λήψη κατάλληλων μέτρων, π.χ. τεστ εγκυμοσύνης, πριν την έναρξη της θεραπείας.

Καθώς η μεθοτρεξάτη μπορεί να είναι γονοτοξική, συνιστάται σε όλες οι γυναίκες που επιθυμούν να μείνουν έγκυες να συμβουλευθούν ένα κέντρο γενετικής συμβουλευτικής, αν είναι δυνατό, ήδη πριν από τη θεραπεία. Οι άντρες πρέπει να ζητούν συμβουλές όσον αφορά τη δυνατότητα διατήρησης σπέρματος πριν την έναρξη της θεραπείας.

Γαλουχία: Η μεθοτρεξάτη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε τέτοιες συγκεντρώσεις ώστε να υπάρχει κίνδυνος για το νήπιο και, επομένως ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν και καθόλη τη χορήγηση .

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

Συμπτώματα του κεντρικού συστήματος όπως κούραση και ζάλη μπορεί να σημειωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Metoject 50 mg/ml έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η καταστολή του αιμοποιητικού συστήματος και οι γαστρεντερικές διαταραχές.

---

Χρησιμοποιούνται οι παρακάτω όροι για τη διοργάνωση των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά σειρά συχνότητας:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές : Στοματίτιδα, δυσπεψία, ναυτία, απώλεια όρεξης.

Συχνές : Στοματικά έλκη, διάρροια.

Όχι συχνές: Φαρυγγίτιδα, εντερίτιδα, έμετος.

Σπάνιες: Γαστρεντερικά έλκη.

Πολύ σπάνιες: Αιματέμεση, αιμόρροια, τοξικό megacolon.

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές : Εξάνθημα, ερύθημα, κνησμός.

Όχι συχνές: Φωτοευαισθησία, τριχόπτωση, αύξηση στα ρευματικά οζίδια, έρπητας ζωστήρας, αγγειίτιδα, ερπητοειδές εξάνθημα του δέρματος, κνίδωση.

Σπάνιες: Αυξημένη μελάγχρωση, ακμή, εκχύμωση.

Πολύ σπάνιες: Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), αυξημένες χρωστικές αλλαγές των ονύχων, οξεία παρωνυχία, δοθεινώση, τηλαγγειεκτασία.

#### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνιες: Αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλακτικό σοκ, αλλεργική αγγειίτιδα, πυρετός, επιπεφυκίτιδα, λοίμωξη, σήψη, διαταραχή της επούλωσης τραυμάτων, υπογαμμασφαιριναιμία.

Πολύ σπάνιες: Τοπική βλάβη (σχηματισμός αποστήματος στείρου μικροβίων, λιποδυστροφία) στο σημείο ένεσης μετά από ενδομυική ή υποδόριο χορήγηση.

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές: Επίσπευση σακχαρώδη διαβήτη.

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές : Κεφαλαλγία, κούραση, καρηβαρία.

Όχι συχνές: Ζάλη, σύγχυση, κατάθλιψη.

Πολύ σπάνιες: Διαταραγμένη όραση, άλγος, μυική ασθένια ή παραισθησία στα άκρα, μεταβολές στην αίσθηση της γεύσης (μεταλλική γεύση), σπασμοί, μηνιγγισμός, παράλυση.

#### Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες: Οπτικές διαταραχές.

Πολύ σπάνιες: Αμφιβληστροειδοπάθεια.

#### Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων (βλ. παράγραφο 4.4)

Πολύ συχνές : Αύξηση τρανσαμινασών.

Όχι συχνές: Κίρρωση, ίνωση και λιπώδης εκφύλιση του ήπατος, μείωση λευκοματίνης ορού.

Σπάνιες: Οξεία ηπατίτιδα.

Πολύ σπάνιες: Ηπατική ανεπάρκεια.

### Καρδιακές διαταραχές

Σπάνιες: Περικαρδίτιδα, περικάρδια συλλογή, περικάρδιος επιπωματισμός.

### Αγγειακές διαταραχές

Σπάνιες: Υπόταση, θρομβοεμβολικά επεισόδια.

### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Συχνές : Πνευμονία, διάμεση κυψελίτιδα /πνευμονίτιδα συχνά συσχετιζόμενη με ηωσινοφιλία. Τα συμπτώματα που είναι ενδεικτικά δυνητικά βαριάς πνευμονικής βλάβης (διάμεση πνευμονίτιδα) είναι: ξηρός, μη παραγωγικός βήχας, δύσπνοια και πυρετός.

Σπάνιες: Πνευμονική ίνωση, πνευμονία *Pneumocystis carinii*, δύσπνοια και βρογχικό άσθμα, υπεζωκοτική συλλογή.

### Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές : Λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία.

Όχι συχνές: Πανκυτοπενία.

Πολύ σπάνιες: Ακοκκιοκυτταραιμία, σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών.

### Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: Φλεγμονή και εξέλκωση της ουροδόχου κύστης, νεφρική διαταραχή, διαταραχή της ούρησης.

Σπάνιες: Νεφρική ανεπάρκεια, ολιγουρία, ανουρία, διαταραχές των ηλεκτρολυτών.

### Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: Φλεγμονή και εξέλκωση του κόλπου.

Πολύ σπάνιες: Απώλεια του λίμπιντο, ανικανότητα, γυναικομαστία, ολιγοσπερμία, διαταραχή της εμμηνορυσίας, κολπικό έκκριμα.

### Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: Αρθραλγία, μυαλγία, οστεοπόρωση.

### Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Πολύ σπάνιες: Υπήρξαν αναφορές συγκεκριμένων περιπτώσεων λεμφώματος το οποίο υπεχώρησε σε έναν αριθμό περιπτώσεων αφού διεκόπη η θεραπεία με τη μεθοτρεξάτη. Σε μια πρόσφατη μελέτη, δεν ήταν δυνατό να εξακριβωθεί ότι η θεραπεία με μεθοτρεξάτη αυξάνει τη συχνότητα λεμφωμάτων.

Η εμφάνιση και ο βαθμός σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών εξαρτάται από το επίπεδο της δοσολογίας και τη συχνότητα χορήγησης. Καθώς, όμως, μπορούν να σημειωθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ακόμα και σε χαμηλότερες δόσεις, είναι απολύτως απαραίτητο να γίνεται παρακολούθηση των ασθενών από τον γιατρό τακτικά σε μικρά διαστήματα.

Όταν η μεθοτρεξάτη χορηγείται μέσω της ενδομυϊκής οδού, μπορεί να σημειωθούν συχνά τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες (αίσθηση καύσου) ή βλάβη (σχηματισμός αποστήματος στείρου μικροβίων, καταστροφή λιπώδους ιστού) στο σημείο της ένεσης. Η υποδόρια εφαρμογή της

μεθοτρεξάτης είναι καλά ανεκτή τοπικά. Παρατηρήθηκαν μόνο ελαφρές τοπικές δερματικές αντιδράσεις, οι οποίες μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

α) Συμπτώματα υπερδοσολογίας

Η τοξικότητα της μεθοτρεξάτης επηρεάζει κυρίως το αιμοποιητικό σύστημα.

β) Μέτρα αντιμετώπισης σε περίπτωση υπερδοσολογίας

Το φολινικό ασβέστιο είναι το ειδικό αντίδοτο για την εξουδετέρωση των τοξικών ανεπιθύμητων ενεργειών της μεθοτρεξάτης.

Σε περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας, πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως ή ενδομυκίως, εντός μιας ώρας, μια δόση φολινικού ασβεστίου ίση με ή υψηλότερη από τη δόση της μεθοτρεξάτης που ελήφθη και οι δόσεις πρέπει να συνεχιστούν έως ότου τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στον ορό να είναι κάτω από  $10^{-7}$  mol/l.

Σε περίπτωση τεράστιας υπερδοσολογίας, μπορεί να είναι απαραίτητη η ενυδάτωση και η αλκαλοποίηση των ούρων προς αποφυγή καθίζησης της μεθοτρεξάτης ή-και των μεταβολιτών της στα νεφρικά σωληνάκια. Ούτε η αιμοκάθαρση ούτε η περιτοναϊκή διύλιση δεν έχουν επιδειχθεί να βελτιώνουν την αποβολή της μεθοτρεξάτης. Έχει αναφερθεί αποτελεσματική κάθαρση της μεθοτρεξάτης με οξεία, διακοπτόμενη αιμοκάθαρση χρησιμοποιώντας συσκευή κάθαρσης υψηλής ροής.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανάλογα φυλλικού οξέος

Κωδικός ATC: L01BA01

Αντιρευματικό φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία χρόνιων, φλεγμονοδών ρευματικών νόσων.

Η μεθοτρεξάτη είναι ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος που ανήκει στην κατηγορία των κυτταροτοξικών παραγόντων γνωστών ως αντιμεταβολίτες. Δρα με τη συναγωνιστική αναστολή του ενζύμου διυδροφολική ρεδουκτάση και με τον τρόπο αυτό αναστέλλει τη σύνθεση του DNA. Δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί ως προς το εάν η αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης, στην αντιμετώπιση της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της χρόνιας πολυαρθρίτιδας, οφείλεται σε αντιφλεγμονώδη ή ανοσοκατασταλτική ενέργεια και την έκταση στην οποία η αύξηση στη συγκέντρωση της εξωκυττάριας αδενοσίνης που προκαλείται από τη μεθοτρεξάτη στα φλεγμαίνοντα σημεία συνεισφέρει σ' αυτές τις ενέργειες.

#### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά την από το στόμα χορήγηση, η μεθοτρεξάτη απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Στην περίπτωση χορήγησης χαμηλών δόσεων (δοσολογία μεταξύ 7,5 mg/m<sup>2</sup> και 80 mg/m<sup>2</sup>

---

επιφάνεια σώματος), η μέση βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70 %, αλλά είναι δυνατές σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ ατόμων και στο ίδιο το άτομο (25 – 100 %). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται μετά από 1 – 2 ώρες.

Η βιοδιαθεσιμότητα υποδόριας, ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής ένεσης είναι συγκρίσιμη και σχεδόν 100 %.

Περίπου 50 % της μεθοτρεξάτης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του ορού. Κατά την κατανομή της στους ιστούς του σώματος, ανευρίσκονται υψηλές συγκεντρώσεις υπό τη μορφή πολυγλουταμινικών στο ήπαρ, στους νεφρούς και ιδιαίτερα στη σπλήνα, που μπορεί να παραμείνουν για εβδομάδες ή μήνες. Όταν χορηγείται σε μικρές δόσεις, η μεθοτρεξάτη περνά στο υγρό σε ελάχιστες ποσότητες. Η τερματική ημιζωή είναι κατά μέσον όρο 6 – 7 ώρες και επιδεικνύει σημαντική διακύμανση (3 – 17 ώρες). Η ημιζωή μπορεί να παραταθεί στο 4πλάσιο της κανονικής διάρκειας σε ασθενείς οι οποίοι διαθέτουν τρίτο χώρο κατανομής (υπεζωοκοτική συλλογή, ασκίτης).

Περίπου 10 % της χορηγούμενης δόσης της μεθοτρεξάτης μεταβολίζεται ενδοηπατικά. Ο κύριος μεταβολίτης είναι η 7-υδροξυμεθοτρεξάτη.

Η απέκκριση λαμβάνει χώρα κυρίως σε αναλλοίωτη μορφή, κυρίως νεφρική μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργούς έκκρισης στο εγγύς σωληνάριο.

Περίπου 5 – 20 % μεθοτρεξάτης και 1 – 5 % 7-υδροξυμεθοτρεξάτης αποβάλλονται μέσω της χολής. Υπάρχει έντονη εντεροηπατική κυκλοφορία.

Στην περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, η αποβολή καθυστερεί σημαντικά. Δεν είναι γνωστή διαταραγμένη αποβολή σχετιζόμενη με ηπατική ανεπάρκεια.

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

Από μελέτες σε ζώα προκύπτει ότι η μεθοτρεξάτη διαταράσσει τη γονιμότητα, είναι εμβρυοτοξική και τερατογόνος. Η μεθοτρεξάτη είναι μεταλλαξιογόνος *in vivo* και *in vitro*. Καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί συμβατικές μελέτες καρκινογόνου δράσης και τα στοιχεία από μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε τρωκτικά είναι ασυνεπή, η μεθοτρεξάτη θεωρείται ως **μη ταξινομήσιμη** ως προς την καρκινογόνο δράση της στον άνθρωπο.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Sodium chloride  
Sodium hydroxide για ρύθμιση του pH  
Ενέσιμο νερό

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

---

### 6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C. Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

#### Φύση του περιέκτη:

Προγεμισμένες σύριγγες από άχρωμο γυαλί (τύπου I) χωρητικότητας 1 ml με εφαρμοσμένη βελόνα για ένεση. Πώματα εμβόλου από χλωροβουτυλιωμένο ελαστικό (τύπου I) και ράβδοι από πολυστυρένιο τοποθετημένες στα πώματα ώστε να σχηματίζεται το έμβολο της σύριγγας

ή

Προγεμισμένες σύριγγες από άχρωμο γυαλί (τύπου I) χωρητικότητας 1 ml με εσώκλειστη βελόνα ένεσης. Πώματα εμβόλου από χλωροβουτυλιωμένο ελαστικό (τύπου I) και ράβδοι από πολυστυρένιο τοποθετημένες στα πώματα ώστε να σχηματίζεται το έμβολο της σύριγγας.

#### Συσκευασίες:

Προγεμισμένες σύριγγες που περιέχουν 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml, 0,40 ml, ή 0,50 ml διαλύματος είναι διαθέσιμες σε συσκευασίες με 1, 4, 6, 12 και 24 σύριγγες με εφαρμοσμένες βελόνες για υποδόρια ένεση και βύσματα αλκοόλης.

και

Προγεμισμένες σύριγγες που περιέχουν 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml, 0,40 ml, ή 0,50 ml διαλύματος είναι διαθέσιμες σε συσκευασίες με 1, 4, 6, 12 και 24 σύριγγες με εσώκλειστες βελόνες για υποδόρια ένεση και βύσματα αλκοόλης.

Όλες οι συσκευασίες είναι διαθέσιμες με διαβάθμιση.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ο τρόπος χειρισμού και απόρριψης πρέπει να είναι συνεπής με αυτόν που ισχύει για άλλα κυτταροτοξικά σκευάσματα σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις. Έγκυα μέλη του προσωπικού που ασχολείται με τη φροντίδα της υγείας δεν πρέπει να χειρίζονται ή-και να χορηγούν το Metoject 50 mg/ml.

Η μεθοτρεξάτη δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους. Σε περίπτωση μόλυνσης, η επηρεασμένη περιοχή πρέπει να ξεπλένεται αμέσως με άφθονο νερό.

Μόνο για μια χρήση.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstraße 3  
20354 Hamburg  
Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

55925/29-7-2009

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

29/07/2009

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

28/08/2009