

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Methox-F 10 mg, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
Methox-F 15 mg, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
Methox-F 20 mg, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
Methox-F 25 mg, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 37,5 mg μεθοτρεξάτης.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 0,267 ml περιέχει 10 mg μεθοτρεξάτης  
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 0,400 ml περιέχει 15 mg μεθοτρεξάτης  
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 0,533 ml περιέχει 20 mg μεθοτρεξάτης  
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 0,667 ml περιέχει 25 mg μεθοτρεξάτης

Επιπλέον, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά ml, δηλαδή είναι ουσιαστικά αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα, σε προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές κιτρινωπό διάλυμα, με pH 7,0-9,0 και ωσμωτικότητα κατά βάρος περίπου 250 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Methox-F ενδείκνυται για την αντιμετώπιση:

- της ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς,
- των πολυαρθρικών μορφών της ενεργού νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (JIA) βαριάς μορφής, όταν η ανταπόκριση στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι ανεπαρκής,
- της ανθεκτικής κοινής ψωρίασης βαριάς μορφής που προκαλεί αναπηρία, και η οποία δεν ανταποκρίνεται επαρκώς στη θεραπεία, καθώς και της ψωριασικής αρθρίτιδας βαριάς μορφής σε ενήλικες ασθενείς,
- της ήπιας έως μέτριας νόσου του Crohn, είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή, σε ενήλικες ασθενείς με αντοχή ή δυσανεξία στις θειοπουρίνες.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη χρήση μεθοτρεξάτης, οι οποίοι κατανοούν πλήρως τους κινδύνους από τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται συνήθως από επαγγελματίες υγείας. Εάν η κλινική κατάσταση το επιτρέπει, ο θεράπων ιατρός μπορεί, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, να αναθέσει την υποδόρια χορήγηση στον/στην ίδιο/ίδια τον/την ασθενή. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι υποχρεωτικό να δίνονται από το γιατρό λεπτομερείς οδηγίες χορήγησης. Το ενέσιμο διάλυμα Methox-F ενίεται **μία φορά την εβδομάδα**.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται και να εκπαιδεύονται στη σωστή τεχνική ένεσης κατά την αυτοχορήγηση της μεθοτρεξάτης. Η πρώτη ένεση του Methox-F θα πρέπει να γίνεται υπό άμεση

ιατρική επίβλεψη.

#### **Σημαντική προειδοποίηση σχετικά με τη δοσολογία του Methox-F**

Για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της κοινής ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της νόσου του Crohn, το Methox-F **πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά την εβδομάδα**. Τυχόν δοσολογικά σφάλματα στη χρήση του Methox-F μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου. Διαβάστε πολύ προσεκτικά αυτή την παράγραφο της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Πρέπει να τονιστεί κατηγορηματικά στον ασθενή ότι το Methox-F χορηγείται **μόνο μία φορά την εβδομάδα**. Συνιστάται να οριστεί μια σταθερή, κατάλληλη ημέρα της εβδομάδας ως «η ημέρα για την ένεση».

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. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Δοσολογία σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 7,5 mg μεθοτρεξάτης **μία φορά την εβδομάδα**, χορηγούμενη υποδορίως. Ανάλογα με την εξατομικευμένη δραστηριότητα της νόσου και την ανεκτικότητα του ασθενούς, η αρχική δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά κατά 2,5 mg την εβδομάδα. Γενικά, η εβδομαδιαία δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 25 mg. Ωστόσο, δόσεις που υπερβαίνουν τα 20 mg/εβδομάδα σχετίζονται με σημαντική αύξηση της τοξικότητας, ιδιαίτερα με καταστολή του μυελού των οστών. Ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να αναμένεται μετά από περίπου 4-8 εβδομάδες. Μόλις επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά στη χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση συντήρησης.

#### Δοσολογία σε παιδιά (ηλικίας 3 ετών και άνω) και εφήβους ηλικίας κάτω των 16 ετών με πολυαρθρικές μορφές νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (JIA)

Η συνιστώμενη δόση είναι 10-15 mg/m<sup>2</sup> εμβαδού επιφάνειας σώματος (BSA)/**μία φορά την εβδομάδα**, χορηγούμενη υποδόρια. Σε περιπτώσεις μη ανταποκρινόμενες σε θεραπεία, η εβδομαδιαία δόση μπορεί να αυξάνεται σε έως και 20 mg/m<sup>2</sup> εμβαδού επιφάνειας σώματος/**μία φορά την εβδομάδα**. Ωστόσο, εάν η δόση αυξηθεί, ενδείκνυται συχνότερη παρακολούθηση. Ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα πρέπει πάντοτε να παραπέμπονται σε ρευματολόγο που ειδικεύεται στην αντιμετώπιση παιδιών/εφήβων. Δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά κάτω των 3 ετών λόγω ανεπαρκών στοιχείων για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Δοσολογία σε ασθενείς με κοινή ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα

Συνιστάται η παρεντερική χορήγηση μιας δοκιμαστικής δόσης 5-10 mg, μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας, προκειμένου να ανιχνευθούν τυχόν ιδιοσυγκρασιακές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 7,5 mg μεθοτρεξάτης **μία φορά την εβδομάδα**, χορηγούμενη υποδορίως. Η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά, αλλά, γενικά, δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την εβδομαδιαία δόση των 25 mg μεθοτρεξάτης. Δόσεις που υπερβαίνουν τα 20 mg ανά εβδομάδα μπορούν να σχετίζονται με σημαντική αύξηση της τοξικότητας, ιδιαίτερα με καταστολή του μυελού των οστών. Γενικά, ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να αναμένεται μετά από περίπου 2-6 εβδομάδες. Μόλις επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά στη χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση συντήρησης.

Η δόση πρέπει να αυξάνεται όπως απαιτείται αλλά, γενικά, δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη εβδομαδιαία δόση των 25 mg. Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, είναι δυνατόν να αιτιολογηθεί κλινικά μια δόση υψηλότερη, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη εβδομαδιαία δόση των 30 mg μεθοτρεξάτης, καθώς η τοξικότητα θα αυξηθεί σημαντικά.

### Δοσολογία σε ασθενείς με νόσο του Crohn

- Θεραπεία εφόδου:  
25 mg/εβδομάδα χορηγούμενα υποδορίως.  
Η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να αναμένεται μετά από περίπου 8 έως 12 εβδομάδες.
- Θεραπεία συντήρησης:  
15 mg/εβδομάδα χορηγούμενα υποδορίως.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία στον παιδιατρικό πληθυσμό για να γίνει σύσταση του Methox-F για τη θεραπεία της νόσου του Crohn σε αυτόν τον πληθυσμό.

### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ως εξής:

Κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/λεπτό	100%
Κάθαρση κρεατινίνης 20 – 50 ml/λεπτό	50%
Κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/λεπτό	Το Methox-F δεν πρέπει να χρησιμοποιείται

Βλ. επίσης παράγραφο 4.3.

### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να χορηγείται με μεγάλη προσοχή, ή καθόλου, σε ασθενείς με υφιστάμενη ή προγενέστερη σημαντική ηπατική νόσο, ιδιαίτερα εάν αυτή οφείλεται στο αλκοόλ. Η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται εάν οι τιμές της χολερυθρίνης είναι > 5 mg/dl (85,5 μmol/l).

Βλ. επίσης παράγραφο 4.3.

### Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Στους ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης, λόγω της μειωμένης ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, καθώς και λόγω των χαμηλότερων αποθεμάτων φυλλικού οξέος που παρατηρούνται με την αύξηση της ηλικίας.

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

Καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής της μεθοτρεξάτης μπορεί να παραταθεί κατά 4 φορές σε σχέση με τον φυσιολογικό χρόνο σε ασθενείς που διαθέτουν τρίτο χώρο κατανομής, ενδέχεται να απαιτηθεί μείωση της δόσης ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, διακοπή της χορήγησης της μεθοτρεξάτης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

### Τρόπος χορήγησης

Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Το Methox-F προορίζεται για υποδόρια χρήση μόνον, καθώς η σύριγγα έχει ενσωματωμένη υποδόρια (s.c.) βελόνα.

Η συνολική διάρκεια της θεραπείας αποφασίζεται από τον γιατρό.

### Σημείωση:

Σε περίπτωση αλλαγής από την από του στόματος εφαρμογή σε παρεντερική χορήγηση, μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης λόγω της μεταβλητής βιοδιαθεσιμότητας της μεθοτρεξάτης μετά την από του στόματος χορήγηση.

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

## **4.3 Αντενδείξεις**

Το Methox-F αντενδείκνυται σε περίπτωση:

- υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2),

- κατάχρησης αλκοόλ,
- σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 20 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4),
- προϋπαρχόντων δυσκρασιών του αίματος, όπως υποπλασία μυελού των οστών, λευκοπενία, θρομβοπενία, ή σημαντική αναιμία,
- σοβαρών, οξέων ή χρόνιων λοιμώξεων, όπως φυματίωση, HIV ή άλλα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας,
- ελκών της στοματικής κοιλότητας και γνωστού ενεργού έλκους του γαστρεντερικού σωλήνα,
- κύησης, θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.6),
- ταυτόχρονου εμβολιασμού με εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς.

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

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν σαφή ενημέρωση ότι η θεραπεία προορίζεται να χορηγείται **μία φορά την εβδομάδα**, και όχι καθημερινά.

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 ιατρούς, ή υπό την επίβλεψη ιατρών, με γνώσεις και εμπειρία στη χρήση θεραπείας με αντιμεταβολίτες. Λόγω της πιθανότητας για αντιδράσεις τοξικότητας βαριάς μορφής ή ακόμη και θανατηφόρες, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται ενδελεχώς από τον ιατρό σχετικά με τους κινδύνους και τα συνιστώμενα μέτρα ασφάλειας.

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά κάτω των 3 ετών λόγω ανεπαρκών στοιχείων για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

##### **Συνιστώμενες εξετάσεις και μέτρα ασφάλειας**

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

Γενική εξέταση αίματος με διαφορικό αιμοδιάγραμμα και αιμοπετάλια, εξετάσεις ηπατικών ενζύμων, χολερυθρίνης, λευκωματίνης ορού, ακτινογραφία θώρακα και δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας. Εάν υπάρχει κλινική ένδειξη, να αποκλεισθεί η φυματίωση και η ηπατίτιδα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον μία φορά το 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 φάρυγγα για τυχόν μεταβολές στους βλεννογόνους
2. Γενική εξέταση αίματος με διαφορικό αιμοδιάγραμμα και αιμοπετάλια. Επαγόμενη από μεθοτρεξάτη καταστολή της αιμοποιητικής δραστηριότητας ενδέχεται να εμφανιστεί αιφνίδια και με φαινομενικά ασφαλείς δόσεις. Στην περίπτωση οποιασδήποτε σημαντικής πτώσης του αριθμού των λευκοκυττάρων ή των αιμοπεταλίων, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινάει η κατάλληλη υποστηρικτική θεραπευτική αγωγή. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ώστε να αναφέρουν όλα τα σημεία και τα συμπτώματα που υποδηλώνουν την παρουσία λοίμωξης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. λεφλουνομίδη), η γενική εξέταση αίματος και ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
3. Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας: Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην εμφάνιση ηπατικής τοξικότητας. Εάν υπάρχουν οποιαδήποτε παθολογικά ευρήματα σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, ή σε βιοψίες ήπατος, ή εάν αυτά εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τότε η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινάει ή θα πρέπει να διακόπτεται. Αυτά τα παθολογικά ευρήματα θα πρέπει να επανέρχονται στο φυσιολογικό εντός δύο εβδομάδων, μετά από τις οποίες, η θεραπεία δύναται να συνεχιστεί κατά την κρίση του ιατρού. 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 ορολογικές 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, σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία, και ιστορικό σημαντικής έκθεσης σε ηπατοτοξικά φάρμακα ή χημικές ουσίες καθώς και παρατεταμένη θεραπεία με μεθοτρεξάτη ή αθροιστικές δόσεις των 1,5 g ή μεγαλύτερες.

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

Λόγω της δυναμικά τοξικής επίδρασής της 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). Σε ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα και άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. λεφλουνομίδη), πρέπει να γίνεται πιο στενή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων. 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. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Καθώς η μεθοτρεξάτη αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, στην περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας πρέπει να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα σοβαρές 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 που επηρεάζουν την αποβολή της μεθοτρεξάτης, προκαλούν νεφρική βλάβη (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα) ή που μπορούν δυναμικά 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 δυναμικά επικίνδυνης αλλοίωσης και να απαιτούν 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 διήθηση στην ακτινογραφία θώρακα. Στην περίπτωση πνευμονικής πάθησης απαιτείται ταχεία διάγνωση και διακοπή της θεραπείας με μεθοτρεξάτη. Αυτή η αλλοίωση μπορεί να σημειωθεί σε όλες τις δόσεις.

Επιπλέον, έχει αναφερθεί πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία κατά τη χρήση μεθοτρεξάτης σε ρευματολογικές και σχετικές ενδείξεις. Αυτό το σύνδρομο μπορεί επίσης να σχετίζεται με αγγειίτιδα και άλλες συννοσηρότητες. Σε περίπτωση υποψίας πνευμονικής κυψελιδικής αιμορραγίας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διερεύνησης προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

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 ανενεργές, 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

εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης ενδέχεται να εκδηλωθούν κακοήθη λεμφώματα, οπότε στην περίπτωση αυτή, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Εάν τα λεμφώματα δεν υποχωρήσουν αυτόματα, απαιτείται η έναρξη κυτταροτοξικής θεραπείας.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος, όπως η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, έχει αναφερθεί ότι σε σπάνιες περιπτώσεις προκάλεσε οξεία μεγαλοβλαστική πανκυτταροπενία.

Κατά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, μπορούν να εκδηλωθούν εκ νέου («αντίδραση ανάκλησης») η επαγόμενη από ακτινοβολία δερματίτιδα και το ηλιακό έγκαυμα. Οι ψωριασικές βλάβες μπορούν να επιταθούν κατά την ακτινοβολία με υπεριώδη ακτινοβολία (UV) και ταυτόχρονη χορήγηση 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, 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 έχουν τοξικές επιδράσεις και να απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας, άλλως μπορεί να σημειωθεί αιμορραγική εντερίτιδα και θάνατος από εντερική διάτρηση.

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

Για τη θεραπεία της ψωρίασης, η μεθοτρεξάτη πρέπει να περιορίζεται στην ανθεκτική ψωρίαση βαριάς μορφής που προκαλεί αναπηρία και δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε άλλες μορφές θεραπείας, αλλά μόνο όταν η διάγνωση έχει διαπιστωθεί με βιοψία και/ή μετά από τη συμβουλή δερματολόγου.

Σε ογκολογικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεθοτρεξάτη έχουν αναφερθεί εγκεφαλοπάθεια/λευκοεγκεφαλοπάθεια, που δεν μπορούν να αποκλειστούν για τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη σε μη ογκολογικές ενδείξεις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **Γονιμότητα και αναπαραγωγή**

#### **Γονιμότητα**

Έχει αναφερθεί ότι η μεθοτρεξάτη προκαλεί στον άνθρωπο ολιγοσπερμία, διαταραχές της εμμήνου ρύσης και αμηνόρροια, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για μια σύντομη χρονική περίοδο μετά τη διακοπή της, καθώς και ότι οδηγεί σε μειωμένη γονιμότητα, επηρεάζοντας τη σπερματογένεση και την ωογένεση κατά τη χρονική περίοδο της χορήγησής της - επιδράσεις που φαίνεται ότι είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας.

#### **Τερατογένεση - Κίνδυνος στην αναπαραγωγή**

Η μεθοτρεξάτη προκαλεί στον άνθρωπο εμβρυοτοξικότητα, αποβολή και εμβρυϊκές ανωμαλίες. Κατά συνέπεια, σε γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συζητούνται οι πιθανοί κίνδυνοι επίδρασης στην αναπαραγωγή, απώλειας της κύησης και συγγενών δυσπλασιών (βλ. παράγραφο 4.6). Πριν από τη χρήση του Methox-F πρέπει να επιβεβαιωθεί η απουσία κύησης. Εάν χορηγείται θεραπεία σε γυναίκες σεξουαλικά ενεργής ηλικίας, πρέπει να εφαρμόζεται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά το τέλος της.

Για συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη σε άνδρες, βλ. παράγραφο 4.6.

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

### Οξείδιο του αζώτου

Η χρήση υποξειδίου του αζώτου ενισχύει την επίδραση της μεθοτρεξάτης στον μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, αποδίδοντας αυξημένη τοξικότητα, όπως βαριάς μορφής, μη προβλέψιμη μυελοκαταστολή, και στοματίτιδα. Αν και η επίδραση αυτή μπορεί να μειωθεί με τη χορήγηση φυλλινικού ασβεστίου, η ταυτόχρονη χρήση υποξειδίου του αζώτου και μεθοτρεξάτης θα πρέπει να αποφεύγεται.

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

Η πιθανότητα να επιδειξει 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, σουλφασαλαζίνη). Η επίπτωσης πανκυτταροπενίας 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 του στόματος αντιβιοτικά

Αντιβιοτικά από του στόματος, όπως οι τετρακυκλίνες, η χλωραμφαινικόλη, και τα μη απορροφήσιμα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος ενδέχεται να επηρεάσουν την εντεροηπατική κυκλοφορία, λόγω της αναστολής της εντερικής χλωρίδας ή της καταστολής του μεταβολισμού των βακτηρίων.

### Αντιβιοτικά

Αντιβιοτικά, όπως οι πενικιλίνες, τα γλυκοπεπτιδία, οι σουλφοναμίδες, η σιπροφλοξασίνη και η κεφαλοτίνη μπορούν, σε μεμονωμένες περιπτώσεις, να μειώσουν τη νεφρική κάθαρση της μεθοτρεξάτης, οπότε ενδέχεται να εμφανιστούν 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 φαρμακευτικά προϊόντα που δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες, όπως τα σαλικυλικά, τα υπογλυκαιμικά, τα διουρητικά, οι σουλφοναμίδες, οι διφαινυλνυδαντοΐνες, οι τετρακυκλίνες, η χλωραμφαινικόλη και το p-αμινοβενζοϊκό οξύ, και οι όξινοι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

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

Η προβενεσίδη, τα ασθενή οργανικά οξέα, όπως τα διουρητικά της αγκύλης, και οι πυραζόλες (φαινυλβουταζόνη) μπορούν να μειώσουν την αποβολή της μεθοτρεξάτης ώστε 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 αντιφλεγμονωδών φαρμακευτικών προϊόντων ή σαλικυλικών.

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

Απαιτείται προσοχή στο ενδεχόμενο εκσεσημασμένων διαταραχών της αιμοποίησης κατά τη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες στον μυελό των οστών (π.χ. σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, χλωραμφαινικόλη, πυριμεθαμίνη).

### Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν ανεπάρκεια φυλλικού οξέος

Η συγχορήγηση προϊόντων που προκαλούν ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος (π.χ. σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα της μεθοτρεξάτης. Συνεπώς, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε υφιστάμενη ανεπάρκεια του 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, ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης.

#### Άλλα αντιρευματικά φαρμακευτικά προϊόντα

Γενικά, δεν αναμένεται αύξηση των τοξικών επιδράσεων της μεθοτρεξάτης όταν το Methox-F χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα αντιρευματικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. ενώσεις χρυσού, πενικιλαμίνη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη).

#### Σουλφασαλαζίνη

Μολονότι ο συνδυασμός της μεθοτρεξάτης με σουλφασαλαζίνη μπορεί να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης, με αποτέλεσμα περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, λόγω της αναστολής της σύνθεσης του φυλλικού οξέος μέσω της σουλφασαλαζίνης, τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί μόνο σε σπάνιες μεμονωμένες περιπτώσεις στη διάρκεια διάφορων μελετών.

#### Μερκαπτοπουρίνη

Η μεθοτρεξάτη αυξάνει τα επίπεδα της μερκαπτοπουρίνης στο πλάσμα. Κατά συνέπεια, ο συνδυασμός μεθοτρεξάτης και μερκαπτοπουρίνης ενδέχεται να απαιτεί προσαρμογή της δόσης.

#### Αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Η συγχορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, όπως η ομεπραζόλη ή η παντοπραζόλη, μπορεί να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις: Η ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης και ομεπραζόλης έχει οδηγήσει σε καθυστέρηση στη νεφρική αποβολή της μεθοτρεξάτης. Στον συνδυασμό με παντοπραζόλη, έχει αναφερθεί ένα περιστατικό αναστολής της νεφρικής αποβολής του μεταβολίτη 7-υδροξυμεθοτρεξάτη, με μυαλγία και ρίγος.

#### Θεοφυλλίνη

Η μεθοτρεξάτη ενδέχεται να μειώνει την κάθαρση της θεοφυλλίνης. Σε ταυτόχρονη χορήγηση με μεθοτρεξάτη, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται.

#### Ροφήματα που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη

Η υπερβολική κατανάλωση ροφημάτων που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη (καφές, αναψυκτικά που περιέχουν καφεΐνη, μαύρο τσάι) θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με μεθοτρεξάτη.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες δεν πρέπει να μένουν έγκυοι κατά τη διάρκεια θεραπείας με μεθοτρεξάτη, και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη και για τουλάχιστον 6 μήνες στη συνέχεια (βλ. παράγραφο 4.4). Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο δυσπλασιών που σχετίζονται με τη μεθοτρεξάτη και το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης πρέπει να αποκλείεται με βεβαιότητα, λαμβάνοντας τα κατάλληλα μέτρα π.χ. ένα τεστ εγκυμοσύνης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να επαναλαμβάνονται τα τεστ εγκυμοσύνης, όπως απαιτείται κλινικά (π.χ. μετά από οποιαδήποτε διακοπή στην αντισύλληψη). Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με την πρόληψη και τον προγραμματισμό εγκυμοσύνης.

#### Αντισύλληψη σε άνδρες

Δεν είναι γνωστό εάν η μεθοτρεξάτη ανιχνεύεται στο σπέρμα. Σε μελέτες σε ζώα, έχει καταδειχθεί ότι η μεθοτρεξάτη είναι γονοτοξική και συνεπώς ο κίνδυνος γονοτοξικής επίδρασης στα κύτταρα του σπέρματος δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως. Τα περιορισμένα κλινικά στοιχεία δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών ή αποβολής μετά από έκθεση του πατέρα σε χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης (λιγότερο από 30 mg/εβδομάδα). Για υψηλότερες δόσεις, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εκτίμηση του κινδύνου δυσπλασιών ή αποβολής μετά από έκθεση του πατέρα.

Για προληπτικούς λόγους, οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες ασθενείς ή οι γυναίκες σύντροφοί τους

συνιστάται να χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του άνδρα ασθενή και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την διακοπή της λήψης μεθοτρεξάτης. Οι άνδρες δεν θα πρέπει να κάνουν δωρεά σπέρματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για 6 μήνες μετά τη διακοπή της μεθοτρεξάτης.

### Κύηση

Η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε μη ογκολογικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν προκύψει κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη και για έως έξι μήνες μετά από αυτήν, θα πρέπει να παρέχονται ιατρικές συμβουλές σχετικά με τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων στο παιδί, οι οποίες σχετίζονται με τη θεραπεία και θα πρέπει να διενεργούνται υπερηχογραφικές εξετάσεις για την επιβεβαίωση της φυσιολογικής ανάπτυξης του εμβρύου.

Σε μελέτες σε ζώα, η μεθοτρεξάτη κατέδειξε αναπαραγωγική τοξικότητα, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου (βλ. παράγραφο 5.3). Η μεθοτρεξάτη έχει καταδειχθεί ότι έχει τερατογόνο επίδραση στον άνθρωπο. Έχει αναφερθεί ότι προκαλεί θάνατο του εμβρύου, αποβολές ή/και συγγενείς ανωμαλίες (π.χ. κρανιοπροσωπικές, καρδιαγγειακές, του κεντρικού νευρικού συστήματος και σχετιζόμενων με τα άκρα).

Η μεθοτρεξάτη είναι ισχυρός τερατογόνος παράγοντας για τον άνθρωπο, με αυξημένο κίνδυνο αυτόματων αποβολών, περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης και συγγενών δυσπλασιών σε περίπτωση έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

- Έχουν αναφερθεί αυτόματες αποβολές στο 42,5% των εγκύων γυναικών που εκτέθηκαν σε θεραπεία χαμηλής δόσης μεθοτρεξάτης (λιγότερο από 30 mg/εβδομάδα), σε σύγκριση με αναφερόμενο ποσοστό 22,5% σε ασθενείς με αντίστοιχες νόσους που έλαβαν θεραπεία με φάρμακα διαφορετικά από τη μεθοτρεξάτη.
- Μείζονες γενετικές ανωμαλίες παρουσιάστηκαν σε 6,6% των ζώντων γεννήσεων σε γυναίκες που εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε θεραπεία χαμηλής δόσης μεθοτρεξάτης (λιγότερο από 30 mg/εβδομάδα), σε σύγκριση με περίπου 4% των ζώντων γεννήσεων σε ασθενείς με αντίστοιχες νόσους που έλαβαν θεραπεία με φάρμακα διαφορετικά από τη μεθοτρεξάτη.

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα για την έκθεση σε μεθοτρεξάτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε δόσεις μεγαλύτερες από 30 mg/εβδομάδα, όμως αναμένονται υψηλότερα ποσοστά αυτόματων αποβολών και συγγενών δυσπλασιών.

Όταν η μεθοτρεξάτη είχε διακοπεί πριν από τη σύλληψη, οι κυήσεις που αναφέρθηκαν ήταν φυσιολογικές.

### Θηλασμός

Η μεθοτρεξάτη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα βρέφη, η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Επομένως, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν και κατά τη διάρκεια της χορήγησης.

### Γονιμότητα

Η μεθοτρεξάτη επηρεάζει τη σπερματογένεση και την ωογένεση και μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα. Στους ανθρώπους, η μεθοτρεξάτη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί ολιγοσπερμία, διαταραχές της εμμήνου ρύσης και αμηνόρροια. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι επιδράσεις αυτές φαίνεται ότι είναι αναστρέψιμες μετά από διακοπή της θεραπείας.

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

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως κόπωση (συχνά) και ζάλη (όχι συχνά). Το Methox-F έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην

ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να είναι προσεκτικοί κατά την έναρξη της θεραπείας με Methox-F και, εάν υποστούν επίδραση, να αποφύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες, όπως η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Χρησιμοποιούνται οι παρακάτω όροι για την ταξινόμηση 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).

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

Πολύ σπάνιες: έχουν υπάρξει αναφορές μεμονωμένων περιστατικών λεμφωμάτων, ορισμένα από τα οποία υποχώρησαν μόλις διακόπηκε η θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Σε μια πρόσφατη μελέτη, δεν στάθηκε δυνατό να στοιχειοθετηθεί ότι η θεραπεία με μεθοτρεξάτη αυξάνει την επίπτωση λεμφωμάτων.

##### Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία.

Όχι συχνές: πανκυτταροπενία.

Πολύ σπάνιες: ακοκκιοκυτταραιμία, κύκλοι καταστολής του μυελού των οστών βαριάς μορφής, λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (βλ. «περιγραφή» παρακάτω).

##### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές: πρόκληση εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη.

##### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία, κόπωση, υπνηλία.

Όχι συχνές: ζάλη, σύγχυση, κατάθλιψη.

Πολύ σπάνιες: διαταραγμένη όραση, άλγος, μυϊκή εξασθένιση ή παραισθησία/υπαισθησία, μεταβολές στην αίσθηση της γεύσης (μεταλλική γεύση), σπασμοί, μηνιγγισμός, παράλυση.

Μη γνωστές: λευκοεγκεφαλοπάθεια.

##### Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες: οπτικές διαταραχές.

Πολύ σπάνιες: αμφιβληστροειδοπάθεια.

##### Καρδιακές διαταραχές

Σπάνιες: περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, περικαρδιακός επιπωματισμός.

##### Αγγειακές διαταραχές

Σπάνιες: υπόταση, θρομβοεμβολικά συμβάντα.

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

Συχνές: πνευμονία, διάμεση κυψελίτιδα/πνευμονίτιδα που συνοδεύεται συχνά από ηωσινοφιλία. Τα συμπτώματα που υποδεικνύουν δυνητικά βαριάς μορφής κάκωση του πνεύμονα (διάμεση πνευμονίτιδα) είναι: ξηρός, μη παραγωγικός βήχας, δύσπνοια και πυρετός.

Σπάνιες: πνευμονική ίνωση, πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci*, δύσπνοια και βρογχικό άσθμα, υπεζωκοτική συλλογή.

Μη γνωστές: πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία.

##### Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές: στοματίτιδα, δυσπεψία, ναυτία, απώλεια της όρεξης.

Συχνές: στοματικά έλκη, διάρροια.  
Όχι συχνές: φαρυγγίτιδα, εντερίτιδα, έμετος.  
Σπάνιες: έλκη του γαστρεντερικού σωλήνα.  
Πολύ σπάνιες: αιματέμεση, αιματόρροια, τοξικό megacolon.

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

Πολύ συχνές: αυξημένες τιμές τρανσαμινασών.  
Όχι συχνές: κίρρωση, ίνωση και λιπώδης εκφύλιση του ήπατος, μείωση της λευκωματινής στον ορό.  
Σπάνιες: οξεία ηπατίτιδα.  
Πολύ σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια.

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: εξάνθημα, ερύθημα, κνησμός.  
Όχι συχνές: φωτοευαισθησία, τριχόπτωση, αύξηση των ρευματικών οξιδίων, έρπης ζωστήρας, αγγειίτιδα, ερπητοειδή δερματικά εξανθήματα, κνίδωση.  
Σπάνιες: αυξημένη μελάγχρωση, ακμή, εκχύμωση.  
Πολύ σπάνιες: σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), υπέρχρωση των νυχιών, οξεία παρωνυχία, δοθιήνωση, τελαγγειεκτασία.  
Μη γνωστές: αποφολίδωση του δέρματος/αποφολιδωτική δερματίτιδα

#### Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: αρθραλγία, μυαλγία, οστεοπόρωση.  
Μη γνωστές: οστεονέκρωση της γνάθου (δευτεροπαθής μετά από λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές)

#### Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: φλεγμονή και εξέλκωση της ουροδόχου κύστης, νεφρική δυσλειτουργία, διαταραχή της σύρσης.  
Σπάνιες: νεφρική ανεπάρκεια, ολιγουρία, ανουρία, διαταραχές ηλεκτρολυτών.

#### Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: φλεγμονή και εξέλκωση του κόλπου.  
Πολύ σπάνιες: απώλεια της γενετήσιας ορμής, ανικανότητα, γυναικομαστία, ολιγοσπερμία, διαταραχή της έμμηνου ρύσης, κολπικό έκκριμα.

#### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνιες: αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλακτική καταπληξία, αλλεργική αγγειίτιδα, πυρετός, επιπεφυκίτιδα, λοίμωξη, σήψη, μειωμένη επούλωση τραυμάτων, υπογαμμασφαιριναιμία.  
Πολύ σπάνιες: τοπική βλάβη (σχηματισμός στείρου αποστήματος, λιποδυστροφία) στο σημείο ένεσης μετά από υποδόρια χορήγηση.  
Μη γνωστές: οίδημα.

Η εμφάνιση και ο βαθμός της βαρύτητας των ανεπιθύμητων ενεργειών εξαρτώνται από το επίπεδο της δόσολογίας και τη συχνότητα της χορήγησης. Ωστόσο, καθώς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να παρουσιαστούν ακόμη και σε χαμηλότερες δόσεις, είναι απολύτως απαραίτητο η παρακολούθηση των ασθενών από τον ιατρό να πραγματοποιείται σε τακτά, σύντομα μεσοδιαστήματα.

Η υποδόρια χορήγηση της μεθοτρεξάτης είναι τοπικά καλά ανεκτή. Παρατηρήθηκαν μόνον ήπιες, τοπικές, δερματικές αντιδράσεις, οι οποίες μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λέμφωμα/Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές: υπάρχουν αναφορές μεμονωμένων περιστατικών λεμφώματος και άλλων λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών οι οποίες, σε ορισμένες περιπτώσεις, υποχώρησαν μόλις διακόπηκε η θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας

του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: +30 213 2040380/337. Φαξ: +30 210 6549585. Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

##### Συμπτώματα υπερδοσολογίας

Η τοξικότητα της μεθοτρεξάτης επηρεάζει κυρίως το αιμοποιητικό σύστημα.

##### Μέτρα αντιμετώπισης της υπερδοσολογίας

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

Σε περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας, θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς, εντός μιας ώρας, μια δόση φυλλινικού ασβεστίου ίση ή υψηλότερη από τη δόση της μεθοτρεξάτης που ελήφθη και η χορήγηση των δόσεων θα πρέπει να συνεχίζεται έως ότου τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στον ορό είναι κάτω από  $10^{-7}$  mol/l.

Σε περίπτωση πολύ μεγάλης υπερδοσολογίας, ενδέχεται να απαιτείται ενυδάτωση και αλκαλοποίηση των ούρων προκειμένου να αποτραπεί η κατακρήμνιση της μεθοτρεξάτης ή/και των μεταβολιτών της εντός των νεφρικών σωληναρίων. Δεν έχει καταδειχθεί βελτίωση της αποβολής της μεθοτρεξάτης ούτε με αιμοκάθαρση ούτε με περιτοναϊκή κάθαρση. Έχει αναφερθεί αποτελεσματική κάθαρση της μεθοτρεξάτης με οξεία, διαλείπουσα αιμοκάθαρση χρησιμοποιώντας σύστημα αιμοκάθαρσης υψηλής ροής (high-flux).

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AX03 Αντιρευματικό φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία χρόνιων, φλεγμονωδών ρευματικών νόσων και πολυαρθρικών μορφών νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας. Ανοσοτροποποιητικός και αντιφλεγμονώδης παράγοντας για τη θεραπεία της νόσου του Crohn.

##### Μηχανισμός δράσης

Η μεθοτρεξάτη είναι ένας ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος που ανήκει στην κατηγορία των κυτταροτοξικών παραγόντων που είναι γνωστοί ως αντιμεταβολίτες. Δρα μέσω της ανταγωνιστικής αναστολής του ενζύμου αναγωγή του διϋδροφυλλικού και με τον τρόπο αυτό αναστέλλει τη σύνθεση του DNA και του RNA. Δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη εάν η αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης στην αντιμετώπιση της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της χρόνιας πολυαρθρίτιδας και της νόσου του Crohn, οφείλεται σε μια αντιφλεγμονώδη ή ανοσοκατασταλτική επίδραση και σε ποιο βαθμό η επαγόμενη από τη μεθοτρεξάτη αύξηση της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης της αδενοσίνης στα φλεγμαίνοντα σημεία συμβάλλει σε αυτές τις επιδράσεις.

Οι διεθνείς κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες αντικατοπτρίζουν τη χρήση της μεθοτρεξάτης ως δεύτερη επιλογή για ασθενείς με νόσο του Crohn οι οποίοι παρουσιάζουν δυσανεξία ή αποτυχία ανταπόκρισης στους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες πρώτης γραμμής, όπως η αζαθειοπρίνη (AZA) ή 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τη μεθοτρεξάτη για τη νόσο του Crohn σε αθροιστικές δόσεις, δεν κατέδειξαν διαφορετικό προφίλ ασφάλειας της μεθοτρεξάτης από το προφίλ που είναι ήδη γνωστό. Συνεπώς, πρέπει να λαμβάνονται παρόμοιες προφυλάξεις με τη χρήση της μεθοτρεξάτης για τη θεραπεία της νόσου του Crohn, όπως και στις άλλες ρευματικές και μη ρευματικές ενδείξεις της μεθοτρεξάτης (βλ. παραγράφους 4.4 και

4.6).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η βιοδιαθεσιμότητα της υποδόριας ένεσης είναι σχεδόν 100%.

### Κατανομή

Η μεθοτρεξάτη είναι δεσμευμένη σε πρωτεΐνες του ορού σε ποσοστό περίπου 50%. Μετά την κατανομή στους ιστούς του σώματος, υψηλές συγκεντρώσεις με τη μορφή πολυγλουταμικών ανευρίσκονται ιδιαίτερος στο ήπαρ, στους νεφρούς και στον σπλήνα, οι οποίες είναι δυνατόν να παραμείνουν για εβδομάδες ή μήνες. Όταν χορηγείται σε μικρές δόσεις, η μεθοτρεξάτη περνάει στα σωματικά υγρά σε ελάχιστες ποσότητες.

### Βιομετασχηματισμός

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

### Αποβολή

Απεκρίνεται ως επί το πλείστον σε αμετάβλητη μορφή, κυρίως από τους νεφρούς, μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργητικής έκκρισης στα εγγύς σωληνάκια. Περίπου το 5-20% της μεθοτρεξάτης και το 1-5% της 7-υδροξυμεθοτρεξάτης αποβάλλονται μέσω της χολής. Η εντεροηπατική κυκλοφορία που υφίσταται είναι έντονη.

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι κατά μέσο όρο 6 - 7 ώρες και παρουσιάζει σημαντική διακύμανση (3 - 17 ώρες). Ο χρόνος ημίσειας ζωής μπορεί να παραταθεί έως και 4 φορές του φυσιολογικού σε ασθενείς που διαθέτουν τρίτο χώρο κατανομής (υπεζωκοτική συλλογή, ασκίτης).

Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, η αποβολή καθυστερεί σημαντικά. Δεν είναι γνωστή μειωμένη αποβολή σε σχέση με την ηπατική ανεπάρκεια.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Από μελέτες σε ζώα προκύπτει ότι η μεθοτρεξάτη μειώνει 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 αντιφατικά, η μεθοτρεξάτη θεωρείται ότι δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως προς την καρκινογόνο δράση της στον άνθρωπο.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο  
Υδροξείδιο του νατρίου  
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)  
Υδωρ για ενέσιμα

### 6.2 Ασυμβατότητες

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

### 6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

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

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην το ψύχετε ή το καταψύχετε.  
Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στην χάρτινη εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

#### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml από άχρωμο γυαλί (τύπου I) με πώμα εμβόλου από χλωροβουτυλιωμένο ελαστικό και προσαρτημένο προστατευτικό σύστημα που φέρει ράβδο εμβόλου από πολυπροπυλένιο.

#### ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

1. Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αμοιβαία διαδικασία  
Το Methox-F διατίθεται σε συσκευασίες 1 προγεμισμένης σύριγγας με ενσωματωμένη βελόνα υποδόριας ένεσης που φέρει σύστημα ασφαλείας. Οι όγκοι πλήρωσης για κάθε περιεκτικότητα αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα:

Περιεκτικότητα	Όγκος	Χρωματικός κωδικός
10 mg	0,267 ml	Πράσινο
15 mg	0,400 ml	Ιώδες (μωβ)
20 mg	0,533 ml	Βαθύ κόκκινο ('Βουργουνδίας')
25 mg	0,667 ml	Σκούρο μπλε

2. Συσκευασίες που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά  
Συσκευασίες 1 προγεμισμένης σύριγγας.

#### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ο χειρισμός και η απόρριψη πρέπει να συμφωνούν με αυτά που ισχύουν για άλλα κυτταροτοξικά σκευάσματα, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Εγκυμονούσες επαγγελματίες υγείας δεν θα πρέπει να χειρίζονται ή/και να χορηγούν Methox-F.

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

Για μία χρήση μόνο.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για κυτταροτοξικούς παράγοντες.

### 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΑΝ Α.Β.Ε.Ε.,  
Αχαΐας 5 & Τροιζηνίας, 145 64, Ν. Κηφισιά.  
Τηλ: 210 62 54 175.  
E-mail: [faran@faran.gr](mailto:faran@faran.gr)

### 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Methox-F 10 mg ενέσιμο διάλυμα, σε προγεμισμένη σύριγγα: {XXXXX/HH-MM-EEEE}  
Methox-F 15 mg ενέσιμο διάλυμα, σε προγεμισμένη σύριγγα: {XXXXX/HH-MM-EEEE}  
Methox-F 20 mg ενέσιμο διάλυμα, σε προγεμισμένη σύριγγα: {XXXXX/HH-MM-EEEE}

Methox-F 25 mg ενέσιμο διάλυμα, σε προγεμισμένη σύριγγα: {XXXXXX/HH-MM-EEEE}

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH μήνας EEEE}  
<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {HH μήνας EEEE}>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{HH/MM/EEEE}