

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### METHOTREXATE PFIZER 1000 mg/40 ml διάλυμα για ένεση / έγχυση METHOTREXATE PFIZER 2,5 mg/tab δισκία

Μεθοτρεξάτη νατριούχος

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Methotrexate/Pfizer και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Methotrexate/Pfizer
3. Πώς να πάρετε το Methotrexate/Pfizer
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Methotrexate/Pfizer
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Methotrexate/Pfizer και ποια είναι η χρήση του**

Το Methotrexate/Pfizer ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται ανταγωνιστές (αντιμεταβολίτες) του φυλλικού οξέος.

Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις για τη θεραπεία πολλών μορφών καρκίνου. Σε χαμηλότερες δόσεις, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ψωρίασης και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

- Η μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία διαφόρων ογκολογικών νοσημάτων, όπως το χοριοκαρκίνωμα, το καταστροφικό (destruens) χοριοαδένωμα και η υδατιδική μύλη. Στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, η μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για την προφύλαξη από τη λευκοκυτταρική διήθηση (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, του τραχήλου της μήτρας, των ωοθηκών, των όρχεων, της ουροδόχου κύστης (τοπικά προχωρημένου/μεταστατικού), των επιδερμοειδών καρκίνων της κεφαλής και του τραχήλου, στον καρκίνο του πνεύμονα, ειδικά στους τύπους μικροκυτταρικό και εκ πλακωδών κυττάρων, στα επιθηλιακά καρκινώματα του δέρματος, στους όγκους του εγκεφάλου, στο ραβδομυοσάρκωμα, στην προχωρημένη σπογγοειδή μυκητίαση και στα non-Hodgkin λεμφώματα, συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος Burkitt.
- Η μεθοτρεξάτη σε υψηλές δόσεις που συνοδεύεται από φυλλινικό οξύ 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.
- 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.
- Η μεθοτρεξάτη συνιστάται στη θεραπεία ορισμένων ενηλίκων με βαριά, ενεργό, ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι παρουσίασαν μη επαρκή θεραπευτική απάντηση ή δυσανεξία σε
  - θεραπεία πρώτης γραμμής με πλήρεις δόσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ)

- και
- σε θεραπεία με ένα ή περισσότερα αντιρρευματικά φάρμακα που τροποποιούν ή επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου.
- Τέλος, ενδείκνυται στη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα με πολυαρθρική προσβολή.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Methotrexate/Pfizer

### Σημαντική προειδοποίηση σχετικά με τη δόση του METHOTREXATE/PFIZER (μεθοτρεξάτη):

Λαμβάνετε το METHOTREXATE/PFIZER μόνο μία φορά εβδομαδιαίως για τη θεραπεία της Ψωρίασης, της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της Νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας με πολυαρθρική προσβολή.

Η λήψη υπερβολικής δόσης του METHOTREXATE/PFIZER (μεθοτρεξάτη) μπορεί να αποβεί θανατηφόρα.

Διαβάστε την παράγραφο 3 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης πολύ προσεκτικά.

Για τυχόν απορίες, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Μην πάρετε το Methotrexate/Pfizer

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μεθοτρεξάτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος.
- εάν είστε έγκυος, θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε (βλ. παράγραφο «Κύηση, γαλουγία και γονιμότητα»).
- εάν πάσχετε από σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Η μεθοτρεξάτη επηρεάζει προσωρινά την παραγωγή σπέρματος και ωαρίων. Η μεθοτρεξάτη μπορεί να προκαλέσει αποβολή και σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες. Εσείς και ο/η σύντροφός σας θα πρέπει να αποφεύγετε να αποκτήσετε παιδί, αν λαμβάνετε μεθοτρεξάτη και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με μεθοτρεξάτη. Βλ. επίσης την παράγραφο «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα».

### Μόνο για ασθενείς με ψωρίαση ή ρευματοειδή αρθρίτιδα:

### Μην πάρετε το Methotrexate/Pfizer

- εάν πάσχετε από αλκοολισμό, αλκοολική ηπατοπάθεια ή άλλη χρόνια ηπατοπάθεια.
- εάν πάσχετε από οποιαδήποτε νόσο του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως AIDS.
- εάν έχετε οποιαδήποτε προϋπάρχουσα αιματολογική διαταραχή, όπως λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία ή σοβαρή αναιμία, συζητήστε το με τον γιατρό σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες τοξικότητες σχετιζόμενες με ακούσια καθημερινή δόση αντί για εβδομαδιαία, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Πρέπει να λαμβάνετε τα δισκία Methotrexate/Pfizer μία φορά την εβδομάδα για την ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη ψωρίαση. Ο γιατρός σας μπορεί να καθορίσει την ημέρα της λήψης στη συνταγή.

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Methotrexate/Pfizer:

- εάν πάσχετε από σοβαρές λοιμώξεις ή δερματικές αντιδράσεις.
- εάν εμφανίσετε βήχα ή δυσκολία στην αναπνοή. Τα συμπτώματα από τους πνεύμονες (ειδικά ένας ξηρός, μη-παραγωγικός βήχας) μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας και προσεκτική διερεύνηση.

- εάν πάσχετε από ηπατοπάθεια και προηγούμενες λοιμώξεις από ιό ηπατίτιδας Β και C.
- εάν εκτεθείτε στον ιό της ανεμευλογιάς ή του έρπητα και δεν έχετε προσβληθεί ξανά από αυτούς τους ιούς.
- εάν παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανιές, αίμα στα ούρα ή στα κόπρανα ή κόκκινες κηλίδες στο δέρμα σας.
- εάν κάνετε κάποιο εμβόλιο. Μερικά εμβόλια μπορεί να μην είναι αποτελεσματικά αν λαμβάνετε μεθοτρεξάτη, ενώ πρέπει να αποφεύγονται τα εμβόλια με ζωντανούς ιούς. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.
- Η μεθοτρεξάτη μπορεί να κάνει το δέρμα σας ευαίσθητο στο ηλιακό φως, συνεπώς θα πρέπει να αποφεύγετε τη μακροχρόνια έκθεση σε αυτό και να μην χρησιμοποιείτε λαμπτήρες υπεριώδους ακτινοβολίας χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί τον γιατρό σας.

### **Προειδοποιήσεις**

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

Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες τοξικότητες που σχετίζονται με λάθος υπολογισμό της ενδοφλέβιας και ενδορραχιαίας χορήγησης. Πρέπει να δίνεται ειδική προσοχή στον υπολογισμό της δόσης.

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

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τους πιθανούς κινδύνους και θα σας έχει κάτω από συνεχή ιατρική παρακολούθηση. Πρέπει να παρακολουθείτε συχνά για τυχόν τοξικότητα στο μυελό των οστών, το ήπαρ, τους πνεύμονες και τους νεφρούς.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης ( $\geq 500 \text{ mg/m}^2$ ) που συνιστάται στο οστεοσάρκωμα απαιτεί εντατική φροντίδα. Η χορήγηση υψηλών δοσολογικών σχημάτων 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.

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.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές, σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρες, δερματικές αντιδράσεις, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), μετά από άπαξ ή πολλαπλές δόσεις 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 ΜΣΑΦ.

Η μεθοτρεξάτη προκαλεί ηπατοτοξικότητα, ίνωση του ήπατος και κίρρωση, αλλά κατά κανόνα μόνο μετά από παρατεταμένη χρήση. Παρατηρείται συχνά οξεία αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Τα φαινόμενα αυτά είναι συνήθως παροδικά και ασυμπτωματικά, και έτσι 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 εμφανίζονται 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 (βλ. παράγραφο 4).

Η νόσος των πνευμόνων που οφείλεται στη μεθοτρεξάτη, περιλαμβανομένης της οξείας ή χρόνιας διάμεσης πνευμονίτιδας και της υπεζωκοτικής συλλογής, 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 θανατηφόρα συμβάντα.

Τα συμπτώματα από τους πνεύμονες (ειδικά ένας ξηρός, μη-παραγωγικός βήχας) μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας και προσεκτική έρευνα (βλέπε παρ.2.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, Προφυλάξεις και παρ.2.9 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Έχει αναφερθεί οξεία αιμορραγία από τους πνεύμονες κατά τη χρήση μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με υποκείμενη ρευματολογική πάθηση. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως αν έχετε συμπτώματα αιμόπτυσης ή βήχα με αίμα.

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

Κακοήθη λεμφώματα μπορεί να εκδηλωθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλή δοσολογία μεθοτρεξάτης. Τα λεμφώματα αυτά μπορεί να υποστραφούν μετά τη διακοπή της μεθοτρεξάτης χωρίς να χρειαστεί 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. 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.

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 φυλλινικό οξύ 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, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η εφαρμογή υποστηρικτικής θεραπείας και η διακοπή 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 προϋπάρχουσα βλάβη του αιμοποιητικού συστήματος, το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Το ναδίρ των λευκοκυττάρων, ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία εμφανίζεται, συνήθως, μεταξύ 5<sup>ης</sup> και 13<sup>ης</sup> ημέρας μετά από ενδοφλέβια bolus δόση (με ανάκτηση μεταξύ της 14<sup>ης</sup> και 28<sup>ης</sup> ημέρας). Τα λευκοκύτταρα και ουδετερόφιλα ενδέχεται περιστασιακά να εμφανίσουν δύο

μειώσεις, η πρώτη μετά από 4-7 ημέρες και η δεύτερη μετά από 12-21 ημέρες, ακολουθούμενες από ανάκτηση.

Είναι πιθανό να παρατηρηθούν κλινικές επιπλοκές, όπως πυρετός, λοιμώξεις και αιμορραγία από διάφορα σημεία.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (N=128), έχει παρατηρηθεί λευκοπενία (λευκά αιμοσφαίρια  $<3.000/\text{mm}^3$ ) σε δύο ασθενείς, θρομβοκυττοπενία (αιμοπετάλια  $<100.000/\text{mm}^3$ ) 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. 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. Επιμέρους παθολογικές μετρήσεις της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να προηγηθούν της εμφάνισης ίνωσης ή κίρρωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Και άλλοι παράγοντες κινδύνου, παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν στην ψωρίαση, μπορεί να υπάρχουν στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί έως σήμερα.

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 επιμέρους 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 (βλ. παράγραφο «Μην πάρετε το Methotrexate/Pfizer»).

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 (1g/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 φυλλινικού οξέος, 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.

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 θανατηφόρα έκβαση.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με λέμφωμα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), οι οποίοι με την ενδορραχιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης ανέπτυξαν εγκεφαλικό εγκωλεασμό.

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

#### Αναπνευστικό

Πνευμονικά σημεία και συμπτώματα, π.χ. ξηρός μη παραγωγικός βήχας, πυρετός, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, υποξαιμία και διήθηση στην ακτινογραφία θώρακος ή μία μη ειδική πνευμονίτιδα, που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη, μπορεί να είναι ενδεικτικά μίας δυνητικά επικίνδυνης βλάβης οπότε απαιτείται διακοπή της θεραπείας και προσεκτική διερεύνηση. Η πνευμονίτιδα προκαλούμενη από μεθοτρεξάτη μπορεί να εμφανιστεί με όλες τις δόσεις. 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 σωληνάρια. 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 πρόωμη αποβολή της μεθοτρεξάτης. Στους ασθενείς αυτούς μπορεί εκτός των άλλων να βοηθήσει η χορήγηση φυλλινικού οξέος και, αν κριθεί αναγκαίο, η επείγουσα περιοδική αιμοδιύλιση με διαλύτες υψηλής ροής.

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs) και υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης πρέπει να αποφεύγεται, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

#### 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. 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 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. 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 πρόωμα συμπτώματα τοξικότητας.

#### Πληροφορίες για τους ασθενείς

Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας ενημερώσει για τα πιθανά οφέλη και κινδύνους από τη χρήση μεθοτρεξάτης (περιλαμβανομένων των πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων τοξικότητας), για την

ανάγκη να επικοινωνήσετε αμέσως μαζί του μόλις παρουσιαστούν και θα σάς παρακολουθεί στενά, υποβάλλοντάς σας σε περιοδικές εξετάσεις για έλεγχο της τοξικότητας.

Όσοι πάσχετε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωρίαση, τόσο ο γιατρός όσο και ο φαρμακοποιός πρέπει να σας τονίσουν ότι η συνιστώμενη δόση λαμβάνεται 1 φορά την εβδομάδα, και ότι αν κατά λάθος πάρετε το φάρμακο στη συνιστώμενη δόση κάθε μέρα αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα θανατηφόρα τοξικότητα (βλ. παραγράφους 3 και «Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Methotrexate/Pfizer από την κανονική»).

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 ( $\geq 500 \text{ mg/m}^2$ ) που συνιστάται για το οστεοσάρκωμα, απαιτεί σχολαστικό έλεγχο. Η χρήση υψηλών δοσολογικών σχημάτων για άλλες νεοπλασματικές νόσους βρίσκεται σε ερευνητικό στάδιο και δεν έχει επιβεβαιωθεί η θεραπευτική της υπεροχή.

Εάν λαμβάνετε 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 λευκοκυτταρικό τύπο και μετρήσεις αιμοπεταλίων, εξετάσεις ηπατικών ενζύμων, λοίμωξης ηπατίτιδας Β ή C, νεφρικής λειτουργίας, και ακτινογραφία θώρακα.

Κατά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωρίασης, συνιστάται παρακολούθηση των παρακάτω παραμέτρων: Αιματολογικές παράμετροι τουλάχιστον μία φορά το μήνα, 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.

### **Εξετάσεις αναπνευστικής λειτουργίας**

Οι εξετάσεις της αναπνευστικής λειτουργίας μπορεί να είναι χρήσιμες αν υπάρχει υποψία πνευμονικής νόσου (π.χ. διάμεση πνευμονίτιδα), 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, επιτρέποντας την προσαρμογή της δόσης της μεθοτρεξάτης και της εφαρμογής κατάλληλων μέτρων διάσωσης.

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 σισπλατίνη, αφυδάτωση, οξυουρία, εξασθένηση νεφρικής λειτουργίας.

Κάποιοι ασθενείς μπορεί να έχουν επιβράδυνση στην κάθαρση μεθοτρεξάτης απουσία αυτών των καταστάσεων. Είναι σημαντικό αυτοί οι ασθενείς να εντοπίζονται εντός 48 ωρών καθώς η τοξικότητα από μεθοτρεξάτη μπορεί να μην είναι αναστρέψιμη εάν η κατάλληλη θεραπεία διάσωσης με φυλλινικό οξύ καθυστερήσει περισσότερο από 42 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 μεθοτρεξάτης (ώστε να καθοριστεί για πόσο χρόνο θα συνεχιστεί η θεραπεία διάσωσης με φυλλινικό οξύ).

### **Παιδιά, έφηβοι και ηλικιωμένοι**

Τα παιδιά και οι ηλικιωμένοι θα πρέπει να παρακολουθούνται ιδιαίτερα στενά από τον γιατρό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη μεθοτρεξάτη, προκειμένου να εντοπίζονται νωρίς οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η σχετιζόμενη με την ηλικία δυσλειτουργία του ήπατος και των νεφρών καθώς και τα χαμηλά αποθέματα της βιταμίνης φυλλικό οξύ με την ηλικία, απαιτούν σχετικά χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης.

Ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς έχουν αναφερθεί θανατηφόρες τοξικότητες μετά από ακούσια καθημερινή δόση αντί για εβδομαδιαία,

### **Άλλα φάρμακα και Methotrexate/Pfizer**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των φυτικών σκευασμάτων και βιταμινών, λόγω του ότι ορισμένα φάρμακα αλληλεπιδρούν με τη μεθοτρεξάτη, για παράδειγμα, αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως η ιβουπροφαίνη ή η ασπιρίνη, ορισμένα αντιβιοτικά, όπως η σιπροφλοξασίνη, η θεοφυλλίνη, η φαινυτοΐνη και η προβενεσίδη.

Άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάζουν την ηπατική λειτουργία και επομένως να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης ηπατικών προβλημάτων, αν χρησιμοποιείτε μεθοτρεξάτη. Σε αυτά περιλαμβάνεται η λεφλουνομίδη, η αζαθειοπρίνη, η σουλφασαλαζίνη και τα ρετινοειδή.

Θα πρέπει να δίδεται μεγάλη προσοχή αν γίνεται χορήγηση υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης σε συνδυασμό με ένα πιθανώς νεφροτοξικό χημειοθεραπευτικό παράγοντα όπως η **σισπλατίνη** γιατί μπορεί να παρουσιαστεί αυξημένη νεφροτοξικότητα.

Όταν η χορηγείται ενδορραχιαία μεθοτρεξάτη ταυτόχρονα με ενδοφλέβια **κυταραβίνη** μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος για σοβαρές νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως κεφαλαλγία, παράλυση, κώμα, και επεισόδια ομοιάζοντα με εγκεφαλικό.

Έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση **L-ασπαραγινάσης** ανταγωνίζεται τη δράση της μεθοτρεξάτης.

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

### **Νόσο-τροποποιητικά Αντιρευματικά Φάρμακα (DMARDs) και Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ)**

Δεν πρέπει να χορηγούνται **ΜΣΑΦ** πριν ή συγχρόνως με τη χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης (π.χ., για τη θεραπεία του οστεοσαρκώματος). 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 (συμπεριλαμβανομένης καταστολής του μυελού των οστών και απλαστικής αναιμίας) και γαστρεντερική τοξικότητα. Τα ΜΣΑΦ και τα σαλικυλικά έχουν αναφερθεί να μειώνουν τη σωληναριακή απέκκριση της μεθοτρεξάτης στα ζώα και μπορεί να ενισχύσουν την τοξικότητά της, αυξάνοντας τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης. Συνεπώς, χρειάζεται προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα ακόμη και με χαμηλότερες δόσεις μεθοτρεξάτης. Κατά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με μεθοτρεξάτη, μπορεί να συνεχισθεί η λήψη ασπιρίνης, ΜΣΑΦ και/ή μικρών δόσεων στεροειδών.

Η ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης με **DMARDs** (όπως **ενώσεις χρυσού, πενικιλλαμίνη, υδροξυγλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη**), δεν έχει μελετηθεί και μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

### **Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων**

Η συγχορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων με μεθοτρεξάτη μπορεί να ελαττώσει την κάθαρση της μεθοτρεξάτης, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μεθοτρεξάτης στο πλάσμα με κλινικά σημεία και συμπτώματα τοξικότητας στη μεθοτρεξάτη. Η ταυτόχρονη χρήση τους με υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης πρέπει ως εκ τούτου να αποφεύγεται, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

### **Αντιβιοτικά**

Η νεφρική σωληναριακή απέκκριση της μεθοτρεξάτης ελαττώνεται από τη **σιπροφλοξασίνη**. Η χρήση της μεθοτρεξάτης με αυτό το φάρμακο πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

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.

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 εντεροπατική κυκλοφορία επειδή διαταράσσουν την ανάπτυξη της χλωρίδας του εντέρου και μειώνουν τον μεταβολισμό του φαρμάκου από τα μικρόβια.

Σπάνια έχει αναφερθεί ότι ο συνδυασμός **τριμεθοπρίμης/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 αντιφυλλικής δράσης.

Η ταυτόχρονη χρήση αντιπρωτοζωϊκής **πυριμεθαμίνης** ενδέχεται να αυξήσει τις τοξικές επιδράσεις της μεθοτρεξάτης λόγω μίας αθροιστικής αντιφυλλικής δράσης.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με μεθοτρεξάτη και άλλα δυναμικώς **ηπατοτοξικά φάρμακα**, όπως **αζαθειοπρίνη**, **λεφλουνομίδη**, **σουλφασαλαζίνη** ή **ρετινοειδή**, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου ηπατοτοξικότητας.

Η χρήση αναισθησίας με **υποξείδιο του αζώτου** ενισχύει τη δράση της μεθοτρεξάτης στον μεταβολισμό του φυλλικού, προκαλώντας αυξημένη τοξικότητα, όπως σοβαρή απρόβλεπτη μυελοκαταστολή, στοματίτιδα και νευροτοξικότητα συσχετιζόμενη με ενδορραχιαία χορήγηση. Η δράση αυτή μπορεί να μειωθεί με χρήση θεραπείας διάσωσης με φυλλινικό οξύ (βλ. παράγραφο 3).

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

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

Η χορήγηση **αμιοδαρόνης** σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μεθοτρεξάτη για την ψωρίαση έχει προκαλέσει εξελκωμένες δερματικές βλάβες.

Η μεθοτρεξάτη συνδέεται εν μέρει με τα λευκώματα του ορού και η τοξικότητα της μπορεί να αυξηθεί λόγω της εκτόπισης της από άλλα ισχυρά συνδεόμενα φάρμακα, όπως είναι οι σουλφονουλορίες, το αμινοβενζοϊκό οξύ, τα σαλικυλικά, η φαινυλοβουταζόνη, η φαινυτοΐνη, οι σουλφοναμίδες, ορισμένα αντιβιοτικά, όπως οι πενικιλίνες, η τετρακυκλίνη, η πριστιναμυκίνη, η προβενεσίδη και η χλωραμφαινικόλη.

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

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση **συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων** και μεθοτρεξάτης: οι ασθενείς που λαμβάνουν 24ωρη έγχυση μεθοτρεξάτης και επακόλουθες μεταγγίσεις έχουν δείξει ενισχυμένη τοξικότητα, πιθανώς ως αποτέλεσμα παρατεταμένων υψηλών συγκεντρώσεων μεθοτρεξάτης στον ορό.

Καρκίνος του δέρματος έχει αναφερθεί σε λίγους ασθενείς με ψωρίαση ή σπογγοειδή μυκητίαση (ένα δερματικό T-λέμφωμα), που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με μεθοτρεξάτη και θεραπεία PUVA (**μεθοξαλένη** και **υπεριώδη ακτινοβολία**).

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

Προκαταρκτικές μελέτες στα ζώα και τον άνθρωπο έδειξαν ότι μικρές ποσότητες **φυλλινικού οξέος (λευκοβορίνης)** που χορηγείται ενδοφλεβίως, εισέρχονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κυρίως ως 5-μεθυλοτετραϋδροφυλλικό 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.

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

Έχουν αναφερθεί καταστολή του μυελού των οστών και μειωμένα επίπεδα φυλλικού κατά την συγχορήγηση του διουρητικού **τριαμετένης** και μεθοτρεξάτης.

### **Το Methotrexate/Pfizer με τροφή και οινόπνευμα**

Το Methotrexate/Pfizer μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τα γεύματα.

Όταν βρίσκεστε σε θεραπεία με Methotrexate/Pfizer θα πρέπει να αποφεύγετε την κατανάλωση οινοπνεύματος, καθώς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά σε σχέση με το ήπαρ (συκώτι).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να πίνετε περισσότερα υγρά από ό,τι συνήθως. Αυτό θα βοηθήσει στη αποβολή του φαρμάκου από το σώμα και στην πρόληψη προβλημάτων στους νεφρούς.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

#### **Εγκυμοσύνη**

Μην χρησιμοποιείτε το Methotrexate/Pfizer κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν ο γιατρός σας το έχει συνταγογραφήσει για ογκολογική θεραπεία. Η μεθοτρεξάτη μπορεί να προκαλέσει συγγενείς ανωμαλίες, να βλάψει το έμβρυο ή να προκαλέσει αποβολή. Συνδέεται με ανωμαλίες του κρανίου, του προσώπου, της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων, του εγκεφάλου και των άκρων. Συνεπώς, είναι πολύ σημαντικό να μην χορηγείται η μεθοτρεξάτη σε έγκυες ή σε γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες, εκτός εάν χορηγείται για ογκολογική θεραπεία.

Για μη ογκολογικές ενδείξεις, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, το ενδεχόμενο κύησης πρέπει να αποκλείεται, π.χ. μέσω τεστ εγκυμοσύνης, πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Μην χρησιμοποιείτε το Methotrexate/Pfizer αν προσπαθείτε να μείνετε έγκυος. Πρέπει να αποφεύγεται η κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει, επομένως, να διασφαλίζεται η λήψη αποτελεσματικής αντισύλληψης καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου (βλ. επίσης την παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Εάν μείνετε έγκυος κατά τη θεραπεία ή υποψιάζεστε ότι είστε ενδεχομένως έγκυος, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Εάν ωστόσο μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ενημερωθείτε σχετικά με τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων στο παιδί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν επιθυμείτε να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας, ο οποίος ενδέχεται να σας παραπέμψει να συμβουλευθείτε εξειδικευμένο γιατρό πριν από την προγραμματισμένη έναρξη της θεραπείας.

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 από 3 μήνες έως 1 έτος.

Ο κίνδυνος επιδράσεων στην αναπαραγωγή πρέπει να συζητείται τόσο με άνδρες όσο και με γυναίκες ασθενείς που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη.

### **Ανδρική γονιμότητα**

Οι διαθέσιμες αποδείξεις δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ανωμαλιών ή αποβολής εάν ο πατέρας λαμβάνει μεθοτρεξάτη σε δόση μικρότερη των 30 mg/εβδομάδα. Ωστόσο, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί απολύτως και δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με υψηλότερες δόσεις μεθοτρεξάτης. Η μεθοτρεξάτη μπορεί να έχει γονοτοξική επίδραση. Αυτό σημαίνει ότι το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει γενετικές μεταλλάξεις. Η μεθοτρεξάτη μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή σπέρματος και ωαρίων, η οποία σχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών.

Πρέπει να αποφεύγεται η απόκτηση παιδιού ή η δωρεά σπέρματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Δεδομένου ότι η θεραπεία με μεθοτρεξάτη σε υψηλότερες δόσεις που χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία του καρκίνου μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα και γενετικές μεταλλάξεις, συνιστάται στους άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δόσεις μεθοτρεξάτης υψηλότερες από 30 mg/εβδομάδα να εξετάσουν τη δυνατότητα συντήρησης σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. επίσης την παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

### **Θηλασμός**

Η μεθοτρεξάτη έχει ανιχνευτεί στο ανθρώπινο γάλα γι' αυτό και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Ενδέχεται να προκληθεί ζάλη και κόπωση που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

### **Τα δισκία Methotrexate/Pfizer περιέχουν λακτόζη**

Κάθε δισκίο Methotrexate/Pfizer περιέχει 66,166 mg λακτόζης μονοϋδρικής. Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **Το διάλυμα για ένεση/έγχυση Methotrexate/Pfizer περιέχει νάτριο**

Το διάλυμα για ένεση/έγχυση Methotrexate/Pfizer περιέχει 196 mg νατρίου ανά δόση (φιάλη). Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

## **3. Πώς να πάρετε το Methotrexate/Pfizer**

Το Methotrexate/Pfizer πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή και από επαγγελματίες που έχουν εμπειρία από τη χρήση του προϊόντος.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για την ακριβή δόση μεθοτρεξάτης που πρέπει να λάβετε και το πόσο συχνά πρέπει να τη λαμβάνετε.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Όταν λαμβάνετε υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, ο γιατρός σας μπορεί τις επόμενες ημέρες να σας δώσει μια συνταγή για μια βιταμίνη που ονομάζεται φυλλικό οξύ το οποίο είναι ένα αντίδοτο για την αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών της μεθοτρεξάτης. Είναι πολύ σημαντικό να λάβετε τις

ενδεικνυόμενες δόσεις φυλλικού οξέος χωρίς καθυστέρηση, γιατί αν δεν το κάνετε, η μεθοτρεξάτη μπορεί να προκαλέσει πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πριν τη λήψη συμπληρώματος φυλλικού οξέος, συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης B<sub>12</sub>, ιδιαίτερα στους ενήλικες άνω των 50 ετών, δεδομένου ότι η χορήγηση του φυλλικού οξέος μπορεί να επικαλύψει τα συμπτώματα της ανεπάρκειας βιταμίνης B<sub>12</sub>.

Είναι επίσης πιθανό να σας πει ο γιατρός σας να πίνετε πολλά υγρά για την πρόληψη πιθανών προβλημάτων στους νεφρούς.

Ανάλογα με την ασθένεια για την οποία λαμβάνετε θεραπεία, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει μια δόση ως εξής:

### 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/24 ώρες 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 φαρμακευτικώς 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 δόσολογίας.

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. Να αραιώνεται σκεύασμα μεθοτρεξάτης, ελεύθερο συντηρητικών, σε συγκέντρωση 1 mg/ml σε ένα κατάλληλο, αποστειρωμένο μέσο, ελεύθερο συντηρητικών, όπως 0,9% ενέσιμο χλωριούχο νάτριο.

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.

### Παιδιά

Το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα βασίζεται στην ηλικία και όχι στην επιφάνεια σώματος, καθώς ο όγκος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού προσεγγίζει το μέγεθος ενός ενήλικα, έτη πριν την ανάλογη προσέγγιση της επιφάνειας σώματος. Θα πρέπει να χορηγείται στα παιδιά μία σταθερή δόση ως ακολούθως:

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 άπαξ 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 φυλλινικό οξύ, στα φάρμακα αυτά μπορεί να συμπεριλαμβάνονται δοξορουβικίνη, σισπλατίνη και ένας συνδυασμός μπλεομυκίνης, κυκλοφωσφαμίδης και δακτυνομυκίνης, 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 1.000 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, το φυλλινικό οξύ δίδεται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά στην ίδια δοσολογία και σχήμα (βλ. επόμενο πίνακα).

Φάρμακο *	Δόση *	Εβδομάδες θεραπείας μετά την επέμβαση
Μεθοτρεξάτη	12 g/m <sup>2</sup> ενδοφλέβια με 4ωρη έγχυση (δόση έναρξης)	4, 5, 6, 7, 11, 12, 15, 16, 29, 30, 44, 45
Φυλλινικό οξύ	15 mg από το στόμα κάθε 6 ώρες για 10 δόσεις που χορηγούνται 24 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης μεθοτρεξάτης	
Δοξορουβικίνη (μονοθεραπεία)	30 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα IV για 3 ημέρες	8, 17
Δοξορουβικίνη	50 mg/m <sup>2</sup> IV	20, 23, 33, 36
Σισπλατίνη	100 mg/m <sup>2</sup> IV	20, 23, 33, 36
Μπλεομυκίνη	15 μονάδες/m <sup>2</sup> IV για 2 ημέρες	2, 13, 26, 39, 42
Κυκλοφωσφαμίδη	600 mg/m <sup>2</sup> IV για 2 ημέρες	2, 13, 26, 39, 42
Δακτυνομυκίνη	0,6 mg/m <sup>2</sup> IV για 2 ημέρες	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 ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ ΜΑΖΙ ΜΕ ΔΙΑΣΩΣΗ ΜΕ ΦΥΛΛΙΝΙΚΟ ΟΞΥ**

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 ακόμη 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 φυλλινικό οξύ. 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 του πλάσματος και της μεθοτρεξάτης του 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 του φυλλινικού οξέος που βασίζεται στα επίπεδα μεθοτρεξάτης του πλάσματος.

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

#### **ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ**

<b>Κλινική κατάσταση</b>	<b>Εργαστηριακά ευρήματα</b>	<b>Δόση φυλλινικού οξέος 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	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 πρόωμη καθυστέρηση στην ταχεία (ενωρίς) αποβολή της μεθοτρεξάτης είναι πιθανόν να αναπτύξουν μη αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια.

Στους ασθενείς αυτούς, εκτός από την κατάλληλη θεραπεία με φυλλινικό οξύ, 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 φυλλινικό οξύ πρέπει να παραταθεί για 24 ώρες επιπλέον (συνολικά 14 δόσεις σε 84 ώρες).

Πρέπει πάντοτε 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 λευκοματίνες του ορού) όταν παρατηρούνται εργαστηριακές διαταραχές ή κλινική τοξικότητα.

#### - Ψωρίαση και ρευματοειδής αρθρίτιδα:

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. Η μέγιστη μυελοκαταστολή συνήθως επέρχεται μέσα σε 7 έως 10 ημέρες.

#### Λαμβάνετε το Methotrexate/Pfizer μόνο μία φορά εβδομαδιαίως

Ο συνταγογράφων γιατρός μπορεί να καθορίσει την ημέρα της λήψης στη συνταγή.

#### - Ψωρίαση

Εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα για χορήγηση είτε από το στόμα, είτε ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια: **10-25 mg ανά εβδομάδα** μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ανταπόκριση.

Σχήμα διαιρεμένων δόσεων από το στόμα: 2,5 mg κάθε 12 ώρες για 3 δόσεις που επαναλαμβάνονται εβδομαδιαίως. Κάτω από αυτές τις θεραπευτικές συνθήκες, το δοσολογικό σχήμα μπορεί να αυξηθεί σταδιακά κατά 2,5 mg/εβδομάδα, αλλά το συνολικό εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνεται.

Οι δοσολογίες σε κάθε σχήμα είναι δυνατόν σταδιακά να προσαρμόζονται, έτσι ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη κατά το δυνατόν κλινική ανταπόκριση. Δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνεται η συνολική εβδομαδιαία δόση των 25 mg.

Εφόσον έχει επιτευχθεί η καλύτερη κατά το δυνατόν κλινική ανταπόκριση, το κάθε δοσολογικό σχήμα θα 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 θα πρέπει να ενθαρρύνεται.

#### - Ρευματοειδής αρθρίτιδα

1. Δόσεις από το στόμα / παρεντερικά των 7,5 έως 20 mg **μία φορά την εβδομάδα**.
2. Διαιρεμένες δόσεις από το στόμα των 2,5 mg ανά 12 ώρες για τρεις δόσεις, που επαναλαμβάνονται εβδομαδιαίως.

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> χορηγούμενη μία 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 ενδομυϊκά.

#### **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 (ειδικά στις ενδείξεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωρίασης) και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για πρώιμα σημεία τοξικότητας (βλ. παρακάτω πίνακα για μειωμένες δόσεις σε ογκολογικούς ασθενείς).

#### **Χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία – προσαρμογές της δόσης**

Η μεθοτρεξάτη απεκκρίνεται σε σημαντικό βαθμό από τους νεφρούς, συνεπώς σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ο γιατρός μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση προς αποφυγή της συσσώρευσης του φαρμάκου. Ο παρακάτω πίνακας παρέχει τις συνιστώμενες εναρκτήριες δόσεις σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ενδέχεται να χρειαστεί περαιτέρω προσαρμογή της δόσης εξαιτίας της ευρείας μεταβλητότητας της φαρμακοκινητικής (pK) μεταξύ των ασθενών.

<b>Προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία</b>	
<b>Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)</b>	<b>% της Κανονικής δόσης που πρέπει να Χορηγηθεί</b>
> 80	<b>Πλήρης δόση</b>
80	75
60	63
50	56
<50	Να χρησιμοποιηθεί εναλλακτική θεραπεία

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Methotrexate/Pfizer από την κανονική**

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Methotrexate/Pfizer από την κανονική ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τις κατάλληλες ενέργειες σύμφωνα με τη σοβαρότητα της δηλητηρίασης.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή τυχαίας λήψης του φαρμάκου, συμβουλευτείτε το Εθνικό Κέντρο Δηλητηριάσεων, τηλ.: 210 7793777

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το δισκίο Methotrexate/Pfizer**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο, πάρτε το εντός 24 ωρών από την καθορισμένη ημέρα. Αν υπάρξει μεγαλύτερη καθυστέρηση, μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο Methotrexate/Pfizer που ξεχάσατε. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Methotrexate/Pfizer**

Είναι σημαντικό να μη διακόψετε ή σταματήσετε τη θεραπεία με το Methotrexate/Pfizer, χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πρώτα. Αν δεν μπορείτε να πάρετε το φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας ή αισθάνεστε ότι δεν το χρειάζεστε πλέον, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Γενικά, η συχνότητα και βαρύτητα των οξέων ανεπιθύμητων ενεργειών σχετίζεται με τη δοσολογία και τη συχνότητα χορήγησης. . Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως αν εμφανίσετε αιμόπτυση ή βήχα με αίμα\*.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ελκώδη στοματίτιδα, λευκοπενία, ναυτία και δυσφορία στην περιοχή της κοιλίας. Άλλες συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κακουχία, αδικαιολόγητη κόπωση, ρίγη και πυρετός, ζάλη και μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις.

Εξελκώσεις του στοματικού βλεννογόνου είναι συνήθως τα νωρίτερα σημεία τοξικότητας.

\*έχει αναφερθεί κατά τη χρήση μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με υποκείμενη ρευματολογική πάθηση

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με το Methotrexate/Pfizer αναφέρονται παρακάτω:

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 100 ασθενείς)**

- Παιραισθησία

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 1.000 ασθενείς)**

- Ευκαιριακές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων θανατηφόρων λοιμώξεων
- Λέμφωμα, περιλαμβανομένου του υποστρέφοντος λεμφώματος (όγκος του λεμφικού ιστού)
- Ανεπάρκεια μυελού των οστών, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία (μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα)
- Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (αλλεργικές αντιδράσεις)
- Ημιπάρεση, εγκεφαλοπάθεια/λευκοεγκεφαλοπάθεια\* (διαταραχή των εγκεφαλικών λειτουργιών), σπασμοί\*, πονοκέφαλοι
- Διάμεση πνευμονίτιδα (περιλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης), υπεζωκοτική συλλογή
- Παγκρεατίτιδα (φλεγμονή στο πάγκρεας), μειωμένη όρεξη, έμετος, διάρροια, στοματίτιδα (φλεγμονή του στοματικού βλεννογόνου),)
- Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων
- Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), σύνδρομο Stevens-Johnson, αλωπεκία (απώλεια μαλλιών)
- Νεφρική ανεπάρκεια, νεφροπάθεια
- Εμβρυϊκές ανωμαλίες

#### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 10.000 ασθενείς)**

- Σηψαιμία, κοκκιδιοειδομυκητίαση (μ υ κ η τ ι α σ ι κ ή λ ο ί μ ω ξ η τ ω ν π ν ε υ μ ό ν ω ν π ρ ο κ α λ ο ύ μ ε ν η α π ό τ η ν ε ι σ π ν ο ή σ π ο ρ ί ω ν )

- Διαβήτης
- Αλλαγές της διάθεσης, παροδική νοητική δυσλειτουργία
- Πάρεση, δυσαρθρία (δυσκολία στην άρθρωση των λέξεων), αφασία (διαταραχή επικοινωνίας αποτελούμενη από δυσκολία ή αδυναμία γραπτής ή προφορικής έκφρασης ή κατανόησης των λέξεων), υπηλία
- Όραση θαμπή, σοβαρές οπτικές διαταραχές
- Υπόταση
- Θρομβοεμβολικά επεισόδια (περιλαμβανομένης εγκεφαλικής θρόμβωσης, αρτηριακής θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, θρομβοφλεβίτιδας, θρόμβωσης αμφιβληστροειδικής φλέβας)
- Πνευμονική ίνωση (ανάπτυξη σκληρού ινώδη ιστού στους πνεύμονες), φαρυγγίτιδα (λοίμωξη του φάρυγγα)
- Έλκη γαστρεντερικού και αιμορραγία, μέλαινα, εντερίτιδα (φλεγμονή του λεπτού εντέρου), ουλίτιδα (φλεγμονή των ούλων)
- Χρόνια ίνωση και κίρρωση, οξεία ηπατίτιδα, ηπατοτοξικότητα
- Πολύμορφο ερύθημα, ερυθριματώδη εξανθήματα, επώδυνη διάβρωση ψωριασικών πλακών, φωτοευαισθησία, εξέλκωση δέρματος, κνησμός (φαγούρα), ακμή, εκχύμωση (μελανιές), διαταραχές μελάγχρωσης, κνίδωση (πρήξιμο και φαγούρα στο δέρμα), οζίδια
- Πόνος στις αρθρώσεις/μύες, οστεοπόρωση, κατάγματα από υπερβολική επιβάρυνση
- Δυσουρία (δύσκολη ή επώδυνη ούρηση)
- Αποβολή
- Δυσλειτουργία εμμηνορρυσίας
- Όζος

#### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν λιγότερους από 1 στους 10.000 ασθενείς)**

- Σύνδρομο λύσεως όγκου\* (ταχεία καταστροφή ενός όγκου συνοδευόμενη από γενική επιδείνωση)
- Απλαστική αναιμία
- Λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές (υπερβολική αύξηση λευκοκυττάρων)
- Υπογαμμασφαιριναιμία (χαμηλές τιμές ανοσοσφαιρίνων στο αίμα)
- Διαταραχή κρανιακού νεύρου
- Παροδική τύφλωση/απώλεια όρασης, επιπεφυκίτιδα
- Περικαρδιακή συλλογή (υγρό γύρω από την καρδιά), περικαρδίτιδα (φλεγμονή του περικαρδίου)
- Αγγειίτιδα (φλεγμονή των αγγείων)
- Αιματέμεση (αίμα στον εμετό)
- Πτώση λευκωματίνης ορού
- Δοθιήνωση (εμφάνιση δοθινηών –«καλόγηρου»), τελαγγειεκτασία (διαστολή των τριχοειδών αγγείων)
- Αιματουρία (αίμα στα ούρα), αζωθαιμία (αυξημένη ουρία στο αίμα), κυστίτιδα (λοίμωξη της ουροδόχου κύστης)
- Ελαττωματική ωογένεση /σπερματογένεση (μειωμένη παραγωγή ωαρίων και σπερματοζωαρίων), ανικανότητα, στειρότητα, απώλεια libido, παροδική ολιγοσπερμία (μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων), κολπικό έκκρημα
- Αιφνίδιος θάνατος

#### **Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)**

- Λοιμώξεις (περιλαμβανομένης θανατηφόρου σηψαιμίας), πνευμονία, πνευμονία από *Pneumocystis carinii*, νοκαρδίαση, ιστοπλάσμωση, κρυπτοκόκκωση, έρπης ζωστήρας, ηπατίτιδα από τον ιό του απλού έρπητα, γενικευμένος απλός έρπης, λοίμωξη από

κυτταρομεγαλοϊό (περιλαμβανομένης πνευμονίας από κυτταρομεγαλοϊό), επανενεργοποίηση λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας Β, επιδείνωση λοίμωξης από ιό ηπατίτιδας C

- Ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, λεμφαδενοπάθεια και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (περιλαμβανομένων και αναστρέψιμων), ηωσινοφιλία, αναιμία μεγαλοβλαστική
- Πίεση Εγκεφαλονωτιαίου Υγρού (ΕΝΥ) αυξημένη, νευροτοξικότητα, αραχνοειδίτιδα (φλεγμονή της αραχνοειδούς, μιας από τις μεμβράνες που προστατεύουν τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο), παραπληγία, λήθαργος, αταξία, άνοια, ζάλη
- Αμφιβληστροειδοπάθεια
- Χρόνια διάμεση πνευμονοπάθεια, κυψελιδίτιδα, δύσπνοια, πόνος στο στήθος, υποξία, βήχας, αιμορραγία από τους πνεύμονες\*\*
- Διάτρηση του εντέρου, μη λοιμώδης περιτονίτιδα, γλωσσίτιδα, ναυτία
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, δερματίτιδα, πετέχειες
- **Οστική βλάβη στη γνάθο (δευτεροπαθής στην υπερβολική αύξηση λευκοκυττάρων)**
- Πρωτεϊνουρία (αποβολή πρωτεϊνών στα ούρα)
- Εμβρυϊκός θάνατος
- Ουρογεννητική δυσλειτουργία
- Πυρεξία, ρίγη, κακουχία, κόπωση

\*μόνο σε περίπτωση παρεντερικής χρήσης

\*\*έχει αναφερθεί κατά τη χρήση μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με υποκείμενη ρευματολογική πάθηση

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες στην ψωρίαση**

**Δεν υπάρχουν πρόσφατες κλινικές μελέτες** ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ψωρίαση. Υπάρχουν δύο βιβλιογραφικές αναφορές 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 εικονικών φαρμάκων 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, πονοκέφαλο, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, ανορεξία, πόνο στις αρθρώσεις, πόνο στο στήθος, βήχα, δυσουρία, διαταραχές της όρασης, επίσταξη (ρινορραγία), πυρετό, λοίμωξη, εφίδρωση, εμβοές, και κολπική υπερέκκριση.

### **Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους**

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μελέτες νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας**

Οι εκδηλώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι λάμβαναν 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 λάμβαναν ταυτόχρονα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και κάποιοι λάμβαναν επίσης χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών): αυξημένα αποτελέσματα στις μετρήσεις ηπατικής λειτουργίας 14%, γαστρεντερικές αντιδράσεις (π.χ. ναυτία, έμετος διάρροια) 11%, στοματίτιδα 2%, λευκοπενία 2%, πονοκέφαλο 1,2%, αλωπεκία 0,5%, ζάλη 0,2% και 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

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω:

##### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

##### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Methotrexate/Pfizer**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

#### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

##### **Τι περιέχει το Methotrexate/Pfizer**

- Η δραστική ουσία είναι η νατριούχος μεθοτρεξάτη
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - Δισκία 2,5 mg/tab*: άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο, λακτόζη μονοϋδρική, μαγνήσιο στεατικό
  - Διάλυμα για ένεση/έγχυση 1000 mg/40 ml*: χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα.

##### **Εμφάνιση του Methotrexate/Pfizer και περιεχόμενο της συσκευασίας**

##### **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

##### *Δισκία 2,5 mg/tab*:

- Πλαστικά φιαλίδια με πλαστικό πώμα.
- Κυψέλες (blister) από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος που περιέχουν 25 δισκία.

Σε κάθε συσκευασία περιέχονται 100 δισκία.  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

*Διάλυμα για ένεση/έγχυση 1000 mg/40 ml:*  
Κάθε γυάλινη φιάλη είναι συσκευασμένη σε χάρτινο κουτί.

#### **Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός**

##### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,  
Λ. Μεσογείων 243,  
154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα,  
Ελλάδα  
Τηλ.: 210 6785800

##### **Κύπρος - Τοπικός αντιπρόσωπος:**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),

Τηλ.: +357 22 817690

##### **Παραγωγός**

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH,  
Pfaffenrieder Strasse 5  
D-82515 Wolfratshausen  
Γερμανία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ανανεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}**

---

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

##### 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 Διάλυμα Δεξτρόζης 5% ή ενέσιμο Χλωριούχο Νάτριο.