

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEXTU® 5000 mg/50 ml IM/IV/IA enjeksiyon ve infüzyon için çözelti içeren flakon
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Çözeltinin 1 ml'si 100 mg metotreksat içermektedir.
Her bir flakon (50 ml) içerisinde;

Etkin madde:

Metotreksat 5000 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit y.m

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi
Sarımsı, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kanser tedavisinde:

Malign hastalıkların tedavisi, örneğin; akut lenfositik lösemi, meningeal lösemi, non-Hodking lenfoma, baş ve boyun karsinomları, over, mesane, serviks, mide, kalın barsak, testis, meme kanseri, osteosarkom, koryokarsinom ve diğer trofoblastik tümörler, bronkojenik karsinom, ürotelyal karsinom ve santral sinir sistemi tümörleri. Metotreksat, tek başına veya diğer sitostatik ilaçlar, hormonlar, radyoterapi ve cerrahi girişim ile kombine olarak uygulanabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

UYARI

Metotreksat tümör hastalıklarının tedavisinde kullanılacaksa, **doz vücut yüzey alanına bağlı olarak** dikkatlice ayarlanmalıdır.

Yanlış hesaplanmış dozların uygulanmasından sonra ölümcül intoksikasyon vakaları raporlanmıştır. Sağlık profesyonelleri ve hastalar, toksik etkiler konusunda tam olarak bilgilendirilmelidir.

MEXTU 5000 mg/ 50 ml enjektabl flakon, hipertonic bir çözeltidir ve intratekal yolla uygulanamaz.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve çocuklar:

Dozaj hastanın vücut ağırlığına veya vücut yüzeyine dayandırılır. Dozlar hematolojik yetersizlik durumlarında ve karaciğer ya da böbrek yetmezliği durumlarında azaltılmalıdır. Daha büyük dozlar (100 mg'dan daha fazla) genellikle 24 saati aşmayan bir sürede intravenöz infüzyon ile verilir. Dozun bir kısmı başlangıçta hızlı intravenöz bir enjeksiyonla verilebilir.

Dozaj şeması klinik kullanıma bağlı olarak önemli ölçüde değişkendir.

Metotreksat, tek başına ve diğer sitotoksik ilaçlarla, hormonlarla, radyoterapiyle veya cerrahi müdahalelerle birlikte çok çeşitli neoplastik hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılmıştır. Dolayısıyla dozaj şeması, özellikle 150 mg/m²'den daha fazla uygulandığı durumlarda, klinik kullanıma bağlı olarak önemli ölçüde değişkendir. Bu tedavi rejimlerini, normal hücreleri toksik etkilerden korumak için kalsiyum folinat uygulaması takip eder.

Kalsiyum folinatın dozu, uygulanan metotreksat dozuna bağlı olarak değişir. Genel olarak 150 mg'a kadar 12-24 saatlik bir sürede intramüsküler enjeksiyon, intravenöz bolus enjeksiyon ya da intravenöz infüzyon veya oral olarak bölünmüş dozlarda verilir. Takip eden 48 saat içinde her 6 saatte bir 12-25 mg intramüsküler, intravenöz veya 15 mg oral (bir kapsül) verilir. Kurtarma tedavisi genellikle metotreksat infüzyonunun başlangıcından 8-24 saat sonra başlar. Düşük doz (1000 mg'dan az) metotreksat uygulandığında 48-72 saat, her 6 saatte bir verilen bir kapsül kalsiyum folinat (15 mg) yeterli olabilir.

Aşağıdaki dozlar sadece örnekleme için verilmiştir:

Lösemi:

4-6 hafta için, günde bir defa diğer sitostatik ajanlarla kombinasyonda 3.3 mg/m².

İki haftada bir 2.5 mg/kg.

İdame tedavisinde haftada 30 mg/m².

Yüksek doz rejimi her 1-3 haftada bir tekrarlanan 1-12 g/m² (IV 1-6 saat) arasındadır.

Haftada bir diğer sitostatik ajanlarla birlikte 20 mg/m².

Non-Hodgkin lenfoma:

Kombinasyon tedavisi haftada bir veya 3 hafta aralıklarla 500 mg/m² ve 2000 mg/m² arasında değişir.

Haftada bir 7500 mg/ m² IV.

Meme kanseri:

Sitostatik ajanlarla birlikte 40 mg/m² IV 1. günde veya 1-3. günde veya 1-8. günde veya yılda 3 defa.

Koryokarsinom ve diğer trofoblastik tümörler:

Bir hafta veya daha fazla aralıklarla tedavide 5 gün için günde 15 -30 mg.

Uygulama şekli:

Yetişkinler ve çocuklar:

Metotreksat intramüsküler, intravenöz (bolus enjeksiyon veya infüzyon şeklinde), intraarteriyel olarak uygulanabilir. MEXTU 5000 mg/ 50 ml enjektabl flakon hipertonic bir çözeltidir ve intratekal yolla uygulanamaz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek/Karaciğer yetmezliği**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılması gerekmektedir. (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer bozukluğu durumunda dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda metotreksat kullanımı için herhangi bir dozaj önerisi bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlılarda dozun azaltılması gerekebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Hamilelik ve laktasyon
- Fibroz, siroz veya hepatit dahil önemli karaciğer fonksiyon bozuklukları
- Önemli böbrek fonksiyon bozukluğu
- Kemik iliği hipoplazisi, lökopeni, trombositopeni, anemi gibi kan diskrazileri
- Aktif infeksiyöz hastalıklar, immün yetersizlik sendromu tanısı
- Metotreksata veya formülasyondaki diğer bileşenlere karşı aşırı duyarlılık
- Artan alkol tüketimi
- Bilinen aktif gastrointestinal sistem ülserleri ve oral kavite ülserleri
- Genel bitkinlik durumu
- Canlı aşılarla eş zamanlı uygulama

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Metotreksat sadece antineoplastik kemoterapisinde deneyimli onkoloji uzmanı doktorların kontrolü altında kullanılabilir.

Tedaviye başlamadan göğüs röntgeni önerilebilir.

Ölümçül veya ciddi toksik reaksiyon olasılığından dolayı, hastalar hekimler tarafından riskler konusunda detaylı olarak bilgilendirilmeli ve sürekli gözlem altında tutulmalıdır.

Tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında tam kan sayımları yakından takip edilmelidir. Beyaz küre veya platelet sayılarında klinik açıdan belirgin bir düşme gelişirse, metotreksat hemen kesilmelidir. Hastalara enfeksiyonun belirgin tüm semptom ve bulgularını bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Metotreksat özellikle yüksek dozlarında veya uzun süreli tedavide hepatotoksik olabilir. Karaciğer atrofisi, nekroz, siroz, yağ dengesinde değişiklikler ve periportal fibroz bildirilmiştir. Değişiklikler, daha önceden gastrointestinal veya hematolojik toksisite belirtileri olmadan meydana gelebildiğinden, hepatik fonksiyonların tedavinin başlamasından önce saptanması ve tedavi boyunca düzenli olarak takip edilmesi şarttır.

Önemli hepatik fonksiyon anomalileri gelişirse verilecek metotreksat dozları en azından iki hafta için ertelenmelidir. Daha önceden var olan karaciğer hasarı veya fonksiyon bozukluklarının bulunması özel bir dikkat gerektirmektedir. Hepatotoksik olma ihtimali olan (alkol dahil) ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Metotreksatın teratojenik olduğu gösterilmiştir. Konjenital anomalilere ve/veya fetal ölümlere neden olmuştur. Bu yüzden yararların risklerinden daha ağır bastığına dair yeterli medikal kanıt olmadığı sürece çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılması tavsiye edilmez. Metotreksat hamile psöriyatik hastalara verilmemelidir.

Böbrek fonksiyonları, böbrek fonksiyon testleri ve idrar analizleri ile izlenmelidir:

Böbrek fonksiyonları tedavi öncesi, süresince ve sonrasında yakından takip edilmelidir. Belirgin böbrek bozukluklarının ortaya çıkması durumunda dikkatli olunmalıdır. Böbrek yetmezliği bulunan hastalara daha düşük dozlar uygulanmalıdır. Yüksek dozlar metotreksatın veya metabolitlerinin böbrek tübüllerinde çökmesine neden olabilir. Önleyici bir tedbir olarak fazla sıvı yüklemesi ve oral ya da intravenöz olarak sodyum bikarbonat (5 x 625 mg tablet, her 3 saatte bir) veya asetazolamid (500 mg oral yoldan günde 4 kez) ile idrar pH değerinin 6.5 -7.0'ye alkalilendirilmesi önerilmektedir.

Metotreksat büyük ölçüde böbrekler yoluyla atılır. Böbrek fonksiyon bozuklukları varlığında kullanımı toksik miktarların birikimi veya buna ek böbrek hasarıyla sonuçlanabilir.

Renal fonksiyonun bozuk olabileceği durumlarda (örn. yaşlılar) izlem daha sık yapılmalıdır. Bu, özellikle metotreksat atılımını etkileyen, böbrek hasarına (örn. nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar) veya potansiyel olarak kan içeriğinde bozulmalara neden olan ilaçların eş zamanlı uygulaması halinde geçerlidir. Dehidratasyon da metotreksat toksisite şiddetini artırabilir.

Diyare ve ülseratif stomatit sıklıkla görülen toksik etkilerdendir ve tedavinin kesilmesini gerektirir, aksi takdirde hemorajik enterit ve intestinal perforasyon sonucu ölüm meydana gelebilir.

Metotreksat, tedavi süresince gametogenezi etkiler ve fertilitede tedavinin sonlandırılması ile geri döndüğü düşünölen azalma ile sonuçlanabilir. Hastalar ve partnerlerine metotreksat tedavisi süresince ve tedaviden sonra en az 6 ay süreyle konsepsiyondan kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

Metotreksat azalmış fertiliteye, oligospermiye, menstrüel fonksiyon bozukluğuna ve amenoreye neden olabilir. Bu etkinin ilacın kesilmesiyle reversibl olduğu görölmektedir. Bunun ötesinde, metotreksat insanlarda embriyotoksisite ve fetusa ait defektlere neden olur ve düşöğe neden olabilir. Eğer eşlerden biri metotreksat kullanıyorsa, tedavi süresince ve tedavisinin kesilmesinden sonra en az 3 ay hamile kalınmasından kaçınılmalıdır.

Metotreksat bir miktar immünosupresif aktiviteye sahiptir ve birlikte kullanılan aşılara immünolojik cevabı azaltabilir ve immünolojik test sonuçlarını etkileyebilir. Ayrıca muhtemel aktivasyon nedeniyle inaktif, kronik enfeksiyonların varlığı durumunda (örn. herpes zoster, tüberküloz, hepatit B ve C) özel önlemler alınmalıdır. Canlı aşılarda eş zamanlı aşılama yapılmamalıdır. Hastaların immün cevabı önemli veya gerekli olduğu durumlarda, metotreksatın immünosupresif etkisi göz önüne alınmalıdır.

Düşök doz metotreksat uygulanan hastalarda, tedavinin kesilmesini gerektiren malign lenfomalar gelişebilir. Kendiliğinden gerileme belirtileri gösteren lenfoma yetmezliği, sitotoksik tedaviye başlanmasını gerektirir.

Metotreksat tedavisi ile, *Pneumocystis carinii* pnömonisi de dahil potansiyel ölümcöl fırsatçı enfeksiyonlar meydana gelebilir. Pulmoner semptomlar görölen hastalarda, *Pneumocystis carinii* ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Plevral efüzyonu veya karında asit bulunan hastalarda, uygun görülürse tedaviden önce sıvılar boşaltılmalı ya da tedavi kesilmelidir.

Metotreksat kullanımı ile ölümler bildirilmiştir. Metotreksat (genellikle yüksek dozlarda) ile non-steroidal antiinflamatuvarların birlikte uygulanması sonucu, ölümleri de içeren ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Trimetoprim/sülfametoksazol gibi folat antagonistleriyle birlikte verilmesinin, akut megaloblastik pansitopeniye neden olduğu seyrek olarak bildirilmiştir.

Akut metotreksat toksisitesi meydana gelirse hastalar için folinik asit takviyesine ihtiyaç duyulabilir.

Kemoterapide metotreksat kullanımında ön tedavi ve periyodik hematolojik incelemeler, yaygın hemopoietik supresyon advers etkisinden dolayı önemlidir. Metotreksatın neden olduğu hemopoietik supresyon aniden ve güvenli dozajlarda belirgin bir şekilde ortaya çıkabilir. Beyaz hücre ya da trombosit sayılarında herhangi bir belirgin düşme ilacın derhal

kesilmesini ve uygun destekleyici tedavi yapılmasını gerektirir. Malign hastalığı olan ve daha önceden kemik iliği aplazisi, lökopeni, trombositopeni veya anemisi bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Metotreksat tedavisine başlamadan önce ve bir dinlenme periyodunun ardından yeniden metotreksata başlamadan önce, böbrek fonksiyonu, karaciğer fonksiyonu ve kan elemanları hastanın hikayesi, fiziksel muayene ve laboratuvar testleri ile değerlendirilmelidir. Tedavi gören hastalara uygun gözlem yapılmalıdır, böylece olası toksik etkiler veya advers reaksiyon belirtileri minimal bir gecikme ile saptanabilir ve değerlendirilebilir.

Metotreksat alan hastaların klinik değerlendirilmesi ve izlenmesinde aşağıdaki laboratuvar testlerinin düzenli olarak yapılması esastır: tam hematolojik inceleme, idrar analizi, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, göğüs röntgeni ve yüksek dozlar uygulandığında plazma metotreksat düzeyleri. Amaç, oluşan her türlü organ disfonksiyonu veya sistemik bozukluğu belirlemek olup; testler tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında belirli periyotlarda yapılmalıdır.

Toplamda 1.5 gramdan yüksek dozlarda uygulanması durumunda, tedaviden sonra hepatik bir bozukluktan şüphelenilirse karaciğer biyopsisi yapılması düşünülebilir.

Vitamin preparatları veya folik asit, folinik asit ve bunların türevlerini içeren ürünler metotreksatın etkinliğini azaltabilirler.

Metotreksat hematolojik depresyon, böbrek yetmezliği, enfeksiyon, peptik ülser, ülseratif kolit, ülseratif stomatit, diyare, genel bitkinlik durumunda ve çocuklarda ve yaşlılarda son derece dikkatle kullanılmalıdır.

Metotreksatın radyoterapi ile birlikte uygulanması yumuşak doku nekrozu ve osteonekroz riskini artırabilir.

Sıklıkla eozinofili ile ilişkili akut veya kronik interstisyel pnömoni ortaya çıkabilir ve ölümler bildirilmiştir. Yapılan her muayenede izlenmesi gereken hastalar için ateş, öksürük (özellikle kuru non-produktif öksürük) dispne belirgin semptomlardır. Hastalar pnömoni riskiyle ilgili bilgilendirilmelidir ve hastalara dispne veya sürekli öksürük görülmesi durumunda hemen doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Pulmoner semptomlar görülen hastalarda metotreksat tedavisi kesilmelidir ve enfeksiyon olasılığını dışlamak için göğüs röntgeni dahil detaylı bir inceleme yapılmalıdır. Metotreksat tarafından indüklenen akciğer bozukluğundan şüpheleniliyorsa, kortikosteroidlerle tedavi başlatılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklik olmaksızın ortaya çıkabilecek karaciğer toksisitesi görünümüne özel dikkat sarf edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde veya karaciğer biyopsisinde önceden var olan veya tedavi sırasında ortaya çıkan herhangi bir anormallik

olursa tedavi başlatılmamalıdır veya tedavi kesilmelidir. Böyle anormallikler doktorun kararı doğrultusunda önerilen tedaviden sonra 2 hafta içinde normale dönmektedir.

Sitostatik kullanımını ulusal kurullara göre yapılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her flakonda 23 mg'dan daha az sodyum içermektedir. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oral antibiyotikler

Tetrasiklin, kloramfenikol ve absorbe olmayan geniş spektrumlu antibiyotikler, intestinal flora inhibisyonuna veya bakteriyel metabolizma supresyonuna bağlı olarak, enterohepatik dolaşımdaki metotreksatla etkileşime girebilir.

Antibiyotikler

Penisilin, glikopeptid, sülfonamid, siprofloksasin ve sefalotin gibi antibiyotikler, bireysel vakalarda, metotreksatın renal klerensini azaltabilir; bu durum, serum metotreksat konsantrasyonlarının artmasıyla eş zamanlı hematolojik/gastrointestinal toksisite oluşturur.

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlar

Proteinlere bağlı olan metotreksat salisilatlar, sülfonamidler, difenilhidantoinler, fenitoin, tetrasiklinler, kloramfenikol, sülfazol, doksorubisin, siklofosfamid, para-aminobenzoik asit ve barbitüratlar ile yer değiştirilebilir. Proteinlere bağlı olmayan daha yüksek metotreksat plazma düzeyleri toksisite artmasına yol açabilir.

Folik asit yetersizliğine neden olan ilaçlar

Trimetoprim, sülfametoksazol gibi folat antagonistleri ile beraber uygulanmasının nadir vakalarda akut pansitopeniye neden olduğu bildirilmiştir. Folik asit yetersizliğine neden olan ilaçlarla birlikte kullanımı (sülfonamidler, trimetoprim- sülfametoksazol gibi) metotreksat toksisitesinin artışına neden olabilir.

Özellikle folik asit yetersizliği geçmişi olan hastalarda dikkat edilmelidir.

Proton pompası inhibitörleri

Metotreksat ve omeprazolün eş zamanlı uygulanması metotreksatın renal eliminasyonunda gecikmeye neden olur.

Folik asit içeren oral demir preparatlı vitamin preparatları metotreksatın etkinliğini azaltabilirler.

Metotreksat immünoşüpresif aktiviteye de sahiptir, bu nedenle aşılama karşı immünolojik yanıt azalabilir. Ayrıca tedavi ile aynı zamanda bir canlı aşı kullanımını ağır bir antijenik reaksiyona neden olabilir.

Nefrotoksisite ve hepatotoksisite potansiyeli olan ilaçlarla (alkol de dahil) birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Metotreksat böbrek sekresyonunu aktive eder. Genellikle aynı boşaltım yoluna sahip diğer ilaçlarla etkileşir ve bu etkileşme artan metotreksat plazma seviyelerine neden olur.

Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar metotreksatın renal klerensini bozabilir ve ciddi toksisiteye yol açabilir.

Probenesid ve zayıf asitler metotreksat eliminasyonunu azaltabilir; indirekt doz artışına neden olabilir. Probenesid ile birlikte alındığında metotreksatın dozu azaltılmalıdır.

Vinka alkaloidleri hücre içi metotreksat ve metotreksat poliglutamatları artırabilir.

Metotreksatın serum düzeyleri etretinat tarafından artırılabilir ve birlikte kullanımlarından sonra ciddi hepatit bildirilmiştir.

Azot oksit kullanımıyla birlikte stomatit ve benzeri yan etkiler gözlenebilir.

Fenitoin, trankilizanlar ve oral kontraseptifler ve penisilinler metotreksatın renal klerensini azaltabilir; bu durum, artan metotreksat konsantrasyonları ve hematolojik/gastrointestinal toksisite ile sonuçlanabilir.

Asitretin ile birlikte kullanımında hepatit meydana gelebilmektedir.

Levetirasetam

Levetirasetam ile metotreksatın birlikte uygulanmasının metotreksat klerensini azalttığı ve böylece kandaki metotreksat konsantrasyonunun potansiyel olarak toksik seviyelere kadar artmasına/uzamasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların kan metotreksat ve levetirasetam seviyeleri dikkatle incelenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MEXTU'nun gebelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Bu nedenle, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara gebe kalmamaları, kaldıkları takdirde ise kendilerini tedavi eden hekimi derhal bilgilendirmeleri önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Gebelik dönemi

Metotreksatın teratojenik olduğu gösterilmiştir; dolayısıyla, tedavinin yararı, vereceği zarar üzerine ağır basmadıkça çocuk doğurma çağındaki kadınlara önerilmemektedir. Eğer metotreksat antineoplastik endikasyon nedeniyle hamilelik sırasında kullanılırsa veya hasta ilacı alırken hamile kalırsa, fetusa verebileceği potansiyel zarar hakkında hastaya bilgi verilmelidir.

Laktasyon dönemi

Metotreksat anne sütüne geçtiği için tedavi boyunca emzirme kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Metotreksat, anne hayvana toksik olmayan doz düzeylerinde, çeşitli türlerde teratojenik ve embriyoletal etkiler oluşturma yeteneğine sahiptir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bireysel hassasiyete bağlı olarak hastanın araç ve makine kullanma yeteneği bozulabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Konvensiyonel ve yüksek doz tedavisi

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti uygulanan doza, maruziyet süresine ve uygulama yoluna bağlıdır ancak, yan etkiler tüm dozlarda görülmüştür ve tedavi sırasında her hangi bir zamanda meydana gelebilir. İstenmeyen etkilerin büyük çoğunluğu erken bir evrede tespit edildiğinde geri dönüşlüdür. Şiddetli reaksiyonlar meydana geldiğinde, doz azaltılmalı veya tedavi sonlandırılmalıdır ve uygun önlemler alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.9) Eğer metotreksat ile tedavi yeniden başlatılacak ise, ilaca daha fazla ihtiyacın ihtiyacın yeterli değerlendirilmesinden sonra dikkatle uygulanmalıdır. Toksisitenin tekrarlama ihtimaline karşı dikkatin artırılması gereklidir.

En sık raporlanan istenmeyen etkiler ülseratif stomatit, lökopeni, bulantı ve şişkinliği içermektedir. Diğer sıkça raporlanan istenmeyen etkiler kendini iyi hissetmeme, olağandışı yorgunluk, titreme ve ateş, baş dönmesi, enfeksiyonlara karşı azalmış dirençtir. Yüksek doz tedavisi sırasında folinik asit ile tedavi birkaç istenmeyen etkinin önlenmesini veya hafifletilmesini sağlayabilir. Eğer lökopeni belirtileri varsa, tedavinin geçici olarak kesilmesi önerilir.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıklıklar şeklinde listelenmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Herpes zoster

Çok seyrek: Sepsis, fırsatçı enfeksiyonlar (bazı vakalarda ölümcül olabilir), sitomegalo virüsünün neden olduğu enfeksiyonlar

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Perikardiyal efüzyon, perikardit, perikardiyal tamponad

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni, trombositopeni, anemi

Yaygın olmayan: Pnsitopeni, agranülositoz, hematopoetik hastalıklar

Seyrek: Megaloblastik anemi

Çok seyrek: Şiddetli seyreden kemik iliği depresyonui aplastik anemi, lenfadenopati, lenfoproliferatif hastalıklar (kısmen geri dönüşümlü), eozinofili ve nötropeni

Bilinmiyor: Hemoraji, hematom

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafaktoid reaksiyonlar, alerjik vaskülit

Çok seyrek: İmmünsüpresyon, hipogamaglobulinemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Diabetes Mellitus

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: İnsomnia, kognitif bozukluk

Bilinmiyor: Psikoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, yorgunluk, sersemlik

Yaygın olmayan: Vertigo, konfüzyon, depresyon, nöbetler, konvülsiyon, ensefalopati

Seyrek: Şiddetli görme bozukluğu, ruh hali değişiklikleri, parezi, dizartri ve afazi dahil konuşma bozuklukları, miyelopati

Çok seyrek: Ağrı, ekstremitelerde musküler asteni veya parastezi, miyasteni, tat alma duyusunda değişiklikler (metalik tat), meninjizm (paraliz, kusma), akut aseptik menenjit

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozuklukları, bulanık görme

Çok seyrek: Konjonktivit, retinopati, geçici körlük/ görme kaybı, periorbital ödem, blefarit, epifora, fotofobi

Bening, Malign veya sınıflandırılmamış neoplazmlar

Yaygın olmayan: Metotreksat kesildikten sonra gerileyen lenfoma olgu raporları vardır. Güncel bir çalışmada metotreksat tedavisinin lenfoma insidansı artırdığı gösterilememiştir.

Çok seyrek: Tümör lizis sendromu

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Vaskülit

Seyrek: Hipotansiyon, tromboembolik olay reaksiyonları (arteriyel tromboz, serebral tromboz, tromboflebit, derin ven trombozu, retinal ven trombozu, pulmoner embolizm dahil)

Bilinmiyor: Serebral ödem, peteşi

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: İnterstisyel alveolit/pnömoniye bağlı pulmoner komplikasyonlar ve ilişkili ölümler bildirilmiştir (metotreksat tedavisinin süresi ve dozundan bağımsız). Tipik semptomlar: genel hastalık hali; kuru, tahriş edici öksürük; dispneye ilerleyen nefes darlığı, göğüs ağrısı, ateş, Eğer böyle komplikasyonlardan şüpheleniliyorsa, metotreksat tedavisi derhal kesilmeli ve enfeksiyonlar (pnömoni dahil) dışlanmalıdır.

Yaygın olmayan: Pulmoner fibrozis

Seyrek: Faranjit, apne, bronşiyal astım

Çok seyrek: *Pneumocystis carinii* pnömonisi, nefes darlığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, plevral efüzyon. Pnömoni dahil enfeksiyonlar da gözlemlenmiştir.

Bilinmiyor: Akut pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İştah kaybı, bulantı, kusma, abdominal ağrı, stomatit, dispepsi, ağız ve boğaz mukoz membranlarının inflamasyonu ve ülserasyonu (özellikle metotreksat uygulamasından sonraki ilk 24-48 saat sırasında).

Yaygın: Diyare (özellikle metotreksat uygulamasından sonraki ilk 24-48 saat sırasında)

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama ve ülserler, pankreatit

Seyrek: Gingivitis, enterit, melena (kanlı dışkılama), malabsorbsiyon

Çok seyrek: Hematemez (kan kusma), toksik megakolon

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok yaygın: Karaciğer enzimlerinde (ALT, AST, alkalik fosfataz ve bilirubin) artış

Yaygın olmayan: Karaciğer yağlanması, fibrozu ve siroz gelişimi (karaciğer enzimlerinin normal değerlerinin düzenli takip edimesine rağmen sıkça meydana gelir); diyabet metabolizması; serum albümininde düşüş

Seyrek: Akut hepatit ve hepatotoksisite

Çok seyrek: Kronik hepatit reaktivasyonu, akut karaciğer dejenerasyonu. Ayrıca, herpes simpleks hepatit ve karaciğer yetmezliği gözlemlenmiştir.

Bilinmiyor: Metabolik bozukluklar

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Eksanem, eritem, kaşıntı

Yaygın olmayan: Ürtiker, fotosensitivite, deride pigmentasyonu, saç dökülmesi, romatizmal nodüllerde artış, herpes zoster, ağrılı psöriatrik plak lezyonları; şiddetli toksik reaksiyonlar: vaskülit, derinin herpetiform döküntüsü, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu)

Seyrek: Tırnaklarda pigmentasyon artışı, akne, peteşi, ekimoz, eritema multiforme, kutanöz eritematozus eripsiyonu

Çok seyrek: Furonküloz, talenjektazi, akut paronikya, alerjik vaskülit, hidradenit. Ayrıca, nokardiyoz, histoplazma ve kriptokok mikozis ve yayılmış herpes simpleks bildirilmiştir.

Bilinmiyor: Eksfoliyatif dermatit, deri nekrozu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Osteoporoz, artralji, miyalji

Seyrek: Stres kırığı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Mesanenin inflamasyonu ve ülserasyonu (hematüri ile birlikte olabilir), disüri

Seyrek: Böbrek yetmezliği, oligüri, anüri, azotemi, hiperürisemi, serumda üre ve kreatinin seviyelerinde artış

Çok seyrek: Proteinüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Vajina ülserasyon ve inflamasyonu

Çok seyrek: Libido kaybı, impotans, oligospermi, menstrüasyon bozukluğu, vajinal akıntı, infertilite, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Anflaktik şoka ilerleyen şiddetli alerjik reaksiyonlar

Çok seyrek: Ateş, yara iyileşmesinde bozulma

Pnömosit, pneumocystis carinii pnömonisi (geri dönüşümlü vakalar dahil), fetal ölüm, fetüste hasar, düşük gibi istenmeyen etkiler de raporlanmıştır ancak görülme sıklıkları belirlenmemiştir.

Sistemik organ toksisitesi

Lenfoma

Düşük doz tedavi alan hastalarda metotreksat ile tedavinin kesilmesinden sonra remisyona girebilen malign lenfoma meydana gelebilir ve bu nedenle herhangi bir sitotoksik tedavi gerektirmeyebilir. Eğer lenfoma gerilemezse, öncelikle metotreksat kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Hematolojik

Metotreksat hematopoez, baskılayabildiği için anemi, aplastik anemi, pansitopeni, lökopeni, nötropeni ve/veya trombositopeniye neden olabilir. Maligniteleri ve hematopoezi etkileyen

altta yatan faktörleri olan hastalara metotreksat dikkatlice uygulanmalıdır. Neoplastik durumları tedavi ederken, metotreksat yalnızca potansiyel yararların miyelosüpresyon riskine baskın gelmesi koşuluyla verilmelidir.

Akciğerler

Akut veya kronik interstisyel pnömoni dahil metotreksatın neden olduğu akciğer hastalığı tedavi süresince her hangi bir zamanda meydana gelebilen potansiyel olarak tehlikeli bir hastalıktır. Bu istenmeyen etki düşük dozlarda bildirilmiştir ve her zaman tam olarak geri dönüşlü değildir. Ölümler raporlanmıştır. Akciğer tutulumu belirtileri veya kuru nonproduktif öksürük, ateş, göğüs ağrısı, dispne, hipoksemi ve akciğer röntgeninde infiltrat gibi semptomlar veya metotreksat tedavisi ile bağlantılı olabilen nonspesifik pnömoni potansiyel olarak şiddetli hasarı gösterebilir ve tedavinin kesilmesini ve dikkatli araştırmayı gerektirir. Akciğer değişimleri her dozda meydana gelebilir. Enfeksiyon ihtimali (pnömoni dahil) mutlaka devre dışı bırakılmalıdır.

Gastrointestinal

Eğer dehidratasyon ile sonuçlanan kusma, diyare ve stomatit meydana gelirse, metotreksat tedavisi hasta düzelene kadar kesilmelidir. İntestinal perforasyonun neden olduğu hemorajik enterit ve ölümler meydana gelebilir. Peptik ülser veya ülseratif koliti olan hastalarda metotreksat büyük bir dikkatle kullanılmalıdır. Folinik asit gargarası ile stomatit önlenebilir veya hafifletilebilir.

Karaciğer

Metotreksat, potansiyel olarak akut hepatit ve kronik (fibroz ve siroz) hepatotoksisite riskini içerir. Kronik toksisite potansiyel olarak ölümcüldür ve yaygın olarak uzun dönem kullanım (genellikle 2 yıl veya daha uzun süre kullanım sonrasında) sonrasında ve 1.5g'dan daha fazla toplam kümülatif doz sonrasında meydana gelir. Psöriazis hastalarında yapılan çalışmalarda, hepatotoksisitenin kümülatif doz ile orantılı olduğu ve alkolizm, fazla kilo, diyabet ve yaş ile arttığı görülmüştür.

Metotreksat tedavisinden sonra karaciğer enzim değerlerinde geçici bir bozulma sıklıkla görülür ve genellikle tedavide bir düzenleme gerektirmez. Mevcut anormal karaciğer değerleri ve/veya serum albümin değerlerinde azalma şiddetli hepatotoksisiteyi gösterebilir.

Metotreksat, bazı vakalarda ölümlerle sonuçlanan, hepatit B enfeksiyonlarının reaktivasyonuna ve hepatit C enfeksiyonlarının şiddetlenmesine neden olmuştur. Bazı vakalarda hepatit B reaktivasyonu, metotreksat tedavisinin kesilmesini takiben meydana gelmiştir. Daha önceden hepatit B veya C enfeksiyonları olan hastalarda, her hangi bir karaciğer hastalığı oluşumunu araştırmak için klinik ve laboratuvar testleri yapılmalıdır. Bu araştırmalara dayanarak, metotreksat ile tedavinin bazı hastalar için uygun olmadığı kanıtlanabilir.

Bozulmuş karaciğer fonksiyonu olduğu takdirde, metotreksatın istenmeyen etkileri (özellikle stomatit) şiddetlenebilir.

Böbrekler

Metotreksat, akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilen böbrek hasarına neden olabilir. Renal fonksiyon, yüksek doz tedaviden sonra metotreksat atılımını engelleyecek derecede şiddetlenebilir, bunun bir sonucu olarak da sistemik metotreksat toksisitesi meydana gelebilir. Renal yetmezliği önlemek için, idrarın alkalizasyonu ve yeterli sıvı alımı (en az günde 3 litre) önerilir. Serum metotreksat miktarının ve renal fonksiyonun ölçülmesi önerilir.

Deri

Tek veya tekrarlayan dozlarda oral, intramusküler veya intravenöz metotreksat tedavisinden sonraki birkaç gün içinde şiddetli, bazı vakalarda ölümcül olabilen toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), Stevens-Johnson Sendromu ve eritema multiforme dahil deri reaksiyonları raporlanmıştır.

Santral Sinir Sistemi

Daha önce kraniospinal radyoterapi alan hastalarda metotreksatın intravenöz tedavisinden sonra lökoensefalopati olduğunu dair raporlar vardır. Kısmen yüksek dozlarda intravenöz metotreksat (1 g/m²) ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemili çocuklarda, görülme sıklığında beklenmeyen bir artış ile genellikle jeneralize veya fokal nöbetler olarak kendini gösteren şiddetli nörotoksisite raporlanmıştır. Semptomatik hastaların röntgen muayenesinde sıklıkla lökoensefalopati ve/veya mikroanjiyopatik kalsifikasyonlar vardır.

Kronik lökoensefalopati beraberinde kranial radyoterapi olmasa dahi, folinik asit ile beraber tekrarlayan yüksek doz metotreksat tedavisi alan hastalarda da raporlanmıştır. Metotreksat tedavisinin kesilmesi, her zaman tam iyileşme ile sonuçlanmaz. Lökoensefalopati metotreksat tabletleri ile tedavi edilen hastalarda da raporlanmıştır.

Yüksek doz tedavisi alan hastalarda bir geçici akut nörolojik sendrom gözlemlenmiştir. Bu nörolojik sendromun belirtileri anormal davranışı, geçici körlük dahil fokal sensorimotor semptomları ve anormal refleksleri içerebilir. Tam olarak nedeni bilinmemektedir.

Baş ağrısından paralize, koma ve felç-benzeri episodlara kadar uzanan nörolojik yan etki vakaları, başlıca çocuklarda ve sitarabin ile beraber tedavi alan adolesanlarda bildirilmiştir.

İntratekal tedavi

Subakut nörotoksisite, metotreksatın kesilmesinden sonra genellikle geri dönüşlüdür.

Merkezi ve Periferik Sinir Sistemi Hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, kimyasal araknoidit, subakut nörotoksisite, nekrotizan demiyelinizan lökoensefalopati

Gastrointestinal Hastalıklar

Yaygın: Bulantı ve kusma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ateş

Kimyasal araknoidit, metotreksatın intratekal uygulamasından sonraki birkaç saat içinde meydana gelebilir. Baş ağrısı, sırt ağrısı, boyun tutulması, kusma, ateş, menenjizm ve bakteriyel menenjitte benzer olan serebrospinal sıvıda pleositoz ile karakterizedir. Araknoidit genellikle birkaç gün içinde kaybolur.

Subakut nörotoksisite, sıkça tekrar edilen intratekal uygulama sonrasında yaygındır, başlıca beyin veya omurilikteki motor fonksiyonları etkiler. Bir veya daha fazla spinal sinir kökünün tutulumu ile paraplezi/parapleji, tetrapleji, serebral disfonksiyon, kranial sinir paralizi ve epileptik nöbetler meydana gelebilir.

Nekrotizan demiyelinizan lökoensefalopati, intratekal tedaviye başlanmasından sonraki birkaç ay veya yıllar sonra meydana gelebilir. Bu durum sinsi başlangıçlı progresif nörolojik bozulma, konfüzyon, irritabilite ve somnolans ile karakterizedir. En sonunda, şiddetli demans, dizaritri, ataksi, spastisite, nöbetler ve koma ortaya çıkabilir. Bu durum ölümcül olabilir. Lökoensefalopati, başlıca kranial radyoterapi ve/veya sistemik olarak uygulanan metotreksat ile kombine halde büyük miktarlarda intratekal metotreksat alan hastalarda görülür.

Metotreksatın intratekal uygulamasından sonra nörotoksisite belirtileri (meninjal inflamasyon, geçici veya kalıcı parezi, ensefalopati) takip edilmelidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

Kalsiyum lökoverin metotreksatın hemopoietik sistem üzerine ani toksik etkilerini nötralize eden antidotudur. Oral, intramüsküler veya intravenöz bolus enjeksiyon ya da infüzyon şeklinde uygulanabilir. Kazara aşırı doz alınma durumunda, 12 saat içinde 75 mg'a kadar kalsiyum folinat (kalsiyum lökovirin) intravenöz infüzyon ile uygulanmalı, 6 saatte bir 12 mg intramüsküler uygulama ile 4 doz devam edilmelidir. Advers etkiye yol açabilecek normal metotreksat dozları için, 6 saatte bir 6-12 mg kalsiyum folinat intramüsküler olarak 4 doz uygulanabilir. Genel olarak metotreksatın verilen dozuna eşdeğer veya daha yüksek dozda kalsiyum lökoverin dozu bir saat içinde uygulanmalıdır ve metotreksatın serum düzeyleri 10^{-7} M'in altına düşünceye kadar dozlamaya devam edilmelidir. Kan transfüzyonu ve böbrek diyalizi gibi diğer destekleyici tedaviler gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antimetabolitler

ATC kodu: L01BA01

Metotreksat antimetabolitler olarak bilinen sitotoksik ajanlar sınıfından bir folik asit türevidir. Özellikle hücre bölünmesinin "S" fazında etki gösterir, dihidrofolat redüktaz enziminin kompetitif inhibisyonuyla dihidrofolatın DNA sentezi ve hücrel replikasyon işlevi basamaklarında gerekli olan tetrahidrofolata dönüşümünü önleyerek etkir. Malign hücreler, kemik iliği, fetal hücreler, bukkal ve intestinal mukoza ve idrar kesesi hücreleri gibi aktif olarak çoğalan dokular metotreksatın etkilerine genellikle daha duyarlıdır. Malign dokulardaki hücrel çoğalma normal dokulardakinden daha fazla olduğunda, normal dokularda irreversibl hasar olmaksızın malignite gelişimini bozabilir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Metotreksat parenteral uygulamalarda genellikle tamamen absorbe olmaktadır. İntramüsküler uygulamadan sonra serum pik seviyelerine 30-60 dakika içinde ulaşır.

Dağılım:

İntravenöz uygulamadan sonra, başlangıçtaki dağılım hacmi yaklaşık 0.18 l/kg (vücut ağırlığının %18'i) ve kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık olarak 0.4-0.8 l/kg'dır (vücut ağırlığının %40-80'i). Metotreksat tek bir taşıyıcıya bağlı aktif transport işlevi yardımıyla hücre membranlarından aktif geçiş için azalmış folatlarla yarışmaya girer. 100 mikromolardan daha yüksek serum konsantrasyonlarında pasif difüzyon etkin hücre içi konsantrasyonlara ulaşmanın başlıca yolu haline gelir. Serumdaki metotreksatın yaklaşık olarak %50'si proteinlere bağlıdır.

Metotreksat oral veya parenteral olarak verildiğinde terapötik miktarlarda kan-beyin bariyerini geçmez. Metotreksat, plevral eksüdalara veya karındaki asitlere geri dönüşümlü olarak bağlanır, buna bağlı olarak organizmadan eliminasyonu belirgin derecede gecikebilir (ayrıca 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri'ne bakınız).

Biyotransformasyon:

Metotreksat başlıca üç şekilde metabolize olur: özellikle yüksek doz infüzyondan sonra karaciğerde aldehyd dehidrogenaz ile 7-hidroksimetotreksat oluşur; dihidrofolat redüktaza 200 kez daha düşük afiniteye sahip olmasına rağmen metotreksatın hücreye alınımında, poliglutamilasyon ve DNA sentezinin inhibisyonunda rol oynayabilir. 2,4-diamino-N-metilpteroik asid (DAMPA) barsaktaki bakteriyel karboksipeptidaz tarafından oluşturulmaktadır. Metotreksatın intravenöz uygulanmasını takiben, idrardaki metabolitlerin sadece %6'sı DAMPA'dır.

Metotreksat poliglütimasyon, hücre dışı metotreksat konsantrasyonu ile kararlı durumda olmayan ilacın hücre içinde birikmesiyle sonuçlanır. Metotreksat ve doğal folatlar poliglütamil sentetaz enzimi için yarıştıklarında hücre içi metotreksatın yüksek bir konsantrasyonu artmış poliglütamat sentezi, ilacın sitotoksik etkisinin artması ile sonuçlanacaktır.

Eliminasyon:

Metotreksatın bildirilen terminal yarılanma ömrü psöriazis veya romatoid artrit ya da düşük doz antineoplastik tedavisi ($< 30 \text{ mg/m}^2$) alan hastalarda yaklaşık olarak 3 ila 10 saattir. Yüksek doz metotreksat alan hastalarda ise terminal yarı ömrü 8 ila 15 saattir. Başlıca atılım yolu böbreklerledir ve verilen doza ve uygulama yoluna bağlıdır. İntravenöz uygulama ile uygulanan dozun %80-90'ı 24 saat içinde idrarla değişmemiş şekilde atılır. Uygulanan dozun %10'u ya da daha azı kadar sınırlı miktarda safra ile atılımı vardır. Metotreksatın enterohepatik dolaşımı ileri sürülmüştür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Metotreksat başlıca hızlı çoğalan dokular üzerinde etkilidir.

Hayvanlarda yapılan karsinogenez çalışmaları metotreksatın karsinojenik potansiyelinin olmadığını göstermiştir. Metotreksatın hayvanlarda somatik hücrelerde ve insanlarda kemik iliği hücrelerinde kromozomal hasara neden olduğu bildirilmiştir. Bu etkiler geçici ve geri dönüşümlüdür. Metotreksat ile tedavi edilen hastalarda, neoplazi riskinde artışa neden olur fakat deliller tam değerlendirme yapmak için yetersizdir.

Mutajenisite: Metotreksat birçok *in vitro* ve *in vivo* memeli test sistemlerinde genotoksiktir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Kuvvetli oksidanlar ve kuvvetli asitler ile geçimsizdir. Klorpromazin hidroklorür, droperidol, idarubisin, metoklopramid hidroklorür, heparin çözeltisi, prednisolon sodyum fosfat ve prometazin hidroklorür ile kombine edildiğinde bir bulanık çözelti oluşumu veya çökelti görülür.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakonlar:

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Açılmış flakonlar:

Ürün flakonun açılmasından sonra hemen kullanılmalıdır. Tek kullanımlıktır. Kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Seyreltikten sonra:

Seyreltilmiş çözeltinin son konsantrasyonu 5 mg/ml ve 20 mg/ml olacak şekilde % 0.9 NaCl çözeltisi veya % 5 glikoz çözeltisi ile seyreltme yapıldığında, 2-8°C'de 35 gün; 20-25°C'de ise 36 saat boyunca kimyasal ve mikrobiyolojik açıdan stabildir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanmadan önce saklama süreleri ve kullanım koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve aseptik olarak valide edilmiş koşullarda olmazsa normalde 2-8 C°'de 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, gri klorobutil kauçuk tıpa ve alüminyum flip-off pembe kapaklı, 50 H (60 ml) Tip I şeffaf cam flakon, 1 adet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Parenteral metotreksat preparatları antimikrobiyal bir madde içermez. Kullanılmayan konsantre çözelti atılmalıdır.

Parenteral metotreksat preparatları % 0.9 sodyum klorür ve %5 glikoz intravenöz infüzyon sıvıları ile seyreltilebilir.

Aynı infüzyon kabında metotreksat ile birlikte başka ilaçlar karıştırılmamalıdır.

Sitotoksik ilaçların kullanımı:

Sitotoksik ilaçlar sadece eğitimli personel tarafından belirlenmiş sahalarda kullanılmalıdır. Çalışma yüzeyi atılabilen plastik arkalı emici kâğıt ile kaplanmış olmalıdır. İlacın kaza ile göze ve deriye temas etmemesi için koruyucu eldiven ve gözlük kullanılması gerekir. Metotreksat vesikant değildir ve deri ile temas ettiğinde deriye zarar vermez. Fakat derhal su ile yıkanmalıdır. Geçici bir batma hissi krem ile tedavi edilebilir. Herhangi bir yol ile belli miktar metotreksat sistemik absorpsiyon tehlikesi varsa kalsiyum lökovorin verilmelidir. Sitostatik preparatlar gebe personel tarafından kullanılmamalıdır.

Herhangi bir dökülme veya atık materyal yakarak yok edilir. Yakma ısısı hakkında özel bir tavsiyemiz yoktur.

Sitostatikler kılavuzuna göre kullanılır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş

Koşuyolu Cad. No:34

34718 Kadıköy / İstanbul

Telefon: +90 (216) 544 90 00

Faks: +90 (216) 545 59 92

e-mail: info@onkokocsel.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/737

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.09.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ