

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

METHOTREXATE DBL 500 mg/20 ml enjeksiyonluk / infüzyonluk çözelti
Steril, sitotoksik

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml çözelti: 25 mg metotreksat içerir. Her bir 20 ml'lik çözelti 500mg metotreksat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit pH için k.m.
Sodyum klorür pH için k.m.
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon/infüzyon için konsantré çözelti.
Sarı renkli berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

Kanser tedavisinde:

Malign hastalıkların tedavisi, örneğin; akut lenfositik lösemi, meningeal lösemi, non-Hodgkin 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

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 enjeksiyonla verilebilir.

Dozaj şeması klinik kullanıma bağılı olarak önemli ölçüde değişkendir.

Metotreksat tek başına ve diğer sitotoksik ilaçlarla, hormonlar, radyoterapi veya cerrahi müdahalelerle birlikte çok çeşitli neoplastik hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Dolayısıyla dozaj şeması özellikle 150 mg/m²'den daha fazla uygulandığı durumlarda klinik kullanıma bağılı 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 (100 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 yolla verilebilir. İntratekal uygulama için uygun değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılması gerekmektedir. (Bkz. Bölüm 4.4.).

Karaciğer bozukluğu durumunda dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

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
- Aşırı 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.

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

Metotreksat ciddi, bazen ölümcül toksisite potansiyeline sahiptir. Toksik etkiler dozun sıklığı ve şiddetiyle ya da uygulama sıklığıyla ilgili olabilir, ancak tüm dozlarda görülmüştür. Toksik reaksiyonlar tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, hastalar yakın gözlem altında tutulmalıdır ve zehirlenme belirtileri ve semptomları hakkında önceden bilgilendirilmelidir.

Psöriyazis tedavisinde metotreksat kullanımı ile ölümler bildirilmiştir.

Psöriyazis tedavisinde metotreksat kullanımı; diğer tedavilerle yeterli cevap alınamayan ciddi, inatçı, kişinin günlük aktivitelerini engelleyici psöriyazisi bulunan hastalar ile sınırlandırılmalıdır ve yalnızca tanı , biyopsi ve/veya dermatolojik konsültasyon ile doğrulandığında uygulanmalıdır.

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 çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda gebelik ihtimali dışlanmadan kullanılmalıdır. Gebelikte kullanımı kontrendikedir.

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 yönden günde 4 kez) ile idrar pH'sının 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) izleme daha sık yapılmalıdır. Bu özellikle metotreksat atılımını etkileyen böbrek hasarına (örn. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar) veya potansiyel olarak kan içeriğinde bozulmalara neden olan ilaçların eş zamanlı uygulanması halinde geçerlidir. Dehidratasyon ya 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, oligospermi, menstruel fonksiyon bozukluğu ve amenoreye neden olabilir. Bu etkinin ilacın kesilmesiyle reversibl olduğu görünmektedir. Bunun ötesinde, metotreksat insanlarda embriyotoksosite ve fetusa ait defektlere neden olur ve düşöge neden olabilir. Eğer eşlerden biri metotreksat kullanıyorsa, tedavi süresince ve tedavisinin kesilmesinden sonra en az 6 ay hamile kalınmasından kaçınılmalıdır.

Metotreksat bir miktar immünosupresif aktiviteye sahiptir ve birlikte kullanılan aşılara immünolojik cevabı azaltabilir. Hastaların immün cevabı önemli veya gerekli olduğu durumlarda, metotreksatın immünosupresif etkisi göz önüne alınmalıdır.

Metotreksat tedavisi ile, *Pneumocystis carinii* pnömonisi de dahil potansiyel ölümcül 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 antiinflatuarların birlikte uygulanması sonucu, ölümleri de içeren ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. 4.5).

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

Ürünün intratekal yoldan kullanımı yoktur. İntratekal uygulama sistemik toksisiteye neden olabilir. İntratekal dozların kardiyovasküler sisteme taşındığı ve sistemik toksisiteyi artırabileceği belirtilmiştir. Renal disfonksiyon, asit veya diğer efüzyonu olan hastalarda serum yarı ömrünün uzamasına bağlı olarak metotreksatın sistemik toksisitesi artabilir. İntratekal uygulamayı takiben nadir olarak tümör lizis sendromu gözlenmiştir.

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.

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.

Proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisi alan hastalara yüksek doz metotreksat uygularken dikkatli olunmalıdır. Vaka raporları ve yayımlanmış popülasyon farmakokinetik çalışmaları, omeprazol, esomeprazol ve pantoprazol gibi bazı PPI'ların metotreksat (öncelikle yüksek dozda) ile eş zamanlı kullanımının metotreksat ve/veya metabolit hidroksimetotreksatın serum seviyelerini yükseltebileceğini ve uzatabileceğini muhtemelen metotreksat toksisitelerine yol açacağını belirtmiştir. Bu vakaların ikisinde de yüksek doz metotreksat PPI'larla birlikte uygulandığında gecikmiş metotreksat eliminasyonu gözlenmiş ancak metotreksat ranitidin ile birlikte uygulandığında

gözlenmemiştir. Bununla birlikte ranitidin ile metotreksatın resmi ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır.

Şiddetli ara sıra ölümcül, kutanöz veya duyarlılık reaksiyonları (örn. Toksik epidermik nekroliz, Stevens Johnson sendromu, ekfoliyatif dermatit, cilt nekrozu, eritema ultiforme, vasküli, ve geniş herpesiform deri döküntüleri), metotreksat uygulamasının ardından ortaya çıkabilir ve çoğunlukla tedavinin kesilmesinden sonra iyileşme sağlar.

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.

Ayrıca romatolojik ve ilgili endikasyonlarda kullanılan metotreksat ile pulmoner alveolar hemoraji bildirilmiştir. Bu olay ayrıca vaskülit ve diğer komorbiditeler ile ilişkili olabilir. Pulmoner alveolar hemorajinin tanıyı doğruladığı şüphesi varsa derhal araştırma yapılmalıdır. Pulmoner semptomlar görülen hastalarda metotreksat tedavisi kesilmelidir ve enfeksiyon olasılığını dışlamak için göğüs röntgeni dahildetaylı 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 kullanımı ulusal kurallara göre yapılmalıdır.

Bu ilaç her flakonda 38,1 mg sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Metotreksat emilimden sonra serum albümine kısmen bağlanır ve salisilatlar, sülfonamidler, fenitoin gibi bazı ilaçlar ve tetrasiklin, kloramfenikol ve para-aminobenzoik asit gibi bazı antibakteriyellerle yer değiştirmesi nedeniyle toksisitesi artabilir. Bu ilaçlar özellikle salisilatlar ve sülfonamidler, antibakteriyel, hipoglisemik veya diüretik olsun, bu bulguların önemi belirlene kadar aynı zamanda verilmemelidir.

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.

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

Trimetoprim, ko-trimoksazol, sülfametoksazol gibi folat antagonistleri ile beraber uygulanmasının nadir vakalarda akut pansitopeniye neden olduğu bildirilmiştir.

Metotreksat ve proton pompası inhibitörleri (örneğin omeprazol, pantoprazol) arasında potansiyel bir etkileşim olabilir. Omeprazol potansiyel toksik metotreksat seviyeleri ile sonuçlanan metotreksat klerensini inhibe edebilir.

Folik asit yetersizliğine neden olan ilaçlarla birlikte kullanımı (sülfonamidler, trimetoprim-sülfametoksazol gibi) metotreksat toksisitesinin artmasına neden olabilir. Özellikle folik asit yetersizliği geçmiş olan hastalarda dikkat edilmelidir.

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ve salisilatlar, metotreksatın renal klerensini bozabilir ve ciddi toksisiteye yol açabilir.

Probenesid ve zayıf asitler metotreksat eliminasyonunu azaltabilir; dolaylı 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.

Nitrik oksit kullanımıyla birlikte stomatit ve benzeri yan etkiler gözlenebilir. Nitröz oksit anesteziinin kullanımı metotreksatın folat metabolizması üzerindeki etkisini kuvvetlendirmekte, ciddi öngörülemeyen miyelosupresyon, stomatit ve nörotoksisite gibi artan toksisiteye neden olmaktadır. Nitrik oksit anesteziini takiben metotreksatın intratekal uygulaması ile şiddetli nörotoksisite bildirilmiştir.

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. Birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Çeşitli rejimlerde birden fazla DMARD (hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaç) ile tedavi denenmektedir, ancak faydayı değerlendirmek için çok az kanıt mevcuttur. DMARD'ların 5 farklı kombinasyonunun bir meta analizi etkinliğin tek DMARD'lardan daha büyük olmasına rağmen toksisitenin de arttığını göstermiştir.

Metotreksat ilk geçiş metabolizmasına müdahale ederek merkaptoürinin biyoyararlanımını artırabilir.

Metotreksat ve teofilinin birlikte uygulanması teofilin klerensini azaltabilir.

Levatisasetam 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 levatisasetam 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)

METHOTREXATE DBL'nin 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 önerilmektedir. (Bkz. Bölüm 4.3.).

Metotreksat tedavisi uygulanan gerek erkek gerekse kadın hastalar ilacın üreme üzerindeki advers etkileri konusunda bilgilendirilmelidir. İlaç kesildikten sonra 6 ay uygun kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır. Eğer eşlerden biri metotreksat kullanıyorsa, tedavi süresince ve tedavinin kesilmesinden sonra en az 6 ay gebe kalmaktan kaçınılmalıdır.

Gebelik dönemi

Metotreksatın teratojenik olduğu gösterilmiştir; gebelikte kullanımı kontrendikedir. Özellikle gebeliğin ilk trimesterinde metotreksat alan gebelerde düşük, fetal ölüm ve/veya konjenital anomaliler ortaya çıkmıştır.

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 embriyoleetal etkiler oluşturma yeteneğine sahiptir.

Metotreksat kullanan hastalarda defektif oogenez veya spermatogenez, geçici oligospermi, menstrüel disfonksiyon ve infertilite bildirilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesini de içeren sersemlik hali, uyuşukluk ve bulanık görme gibi advers etkilerin gözlenmesi halinde araç ve makine kullanılmamalıdır.

4.8.İstenmeyen etkiler

Genelde, yan etkilerin sıklığı ve şiddetinin dozla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıklık 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

Çok yaygın: Enfeksiyona karşı direnç azalması, farenjit, *Pneumocystis carinii* pnömonisi

Yaygın: Ateş

Yaygın olmayan: Çeşitli bölgelerde Herpes zoster, herpes simplex, hepatit, *Pneumocystis carinii* pnömonisi, enfeksiyon, zatürre, nokardiyoz, histoplazmos, kriptokokoz, sitomegaloviral pnömoni de dahil olmak üzere sitomegalovirüs enfeksiyonu veya fatal olabilen septisemi gelişebilir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni

Yaygın: Lökopenili kemik iliği depresyonu en sık bulgudur, ancak trombositopeni, anemi veya herhangi bir kombinasyonla ortaya çıkabilir.

Yaygın olmayan: Trombositopeni, pansitopeni, nötropeni, agranülositoz

Bilinmiyor: Çeşitli bölgelerde hemoraji, septisemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipogamaglobulinemi

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, konfüzyon, ruhsal değişiklikler

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Sersemlik, baş ağrısı

Afazi, disartri, hafif kas felci, hemiparezi ve konvülsiyonlar da yüksek doz uygulamalardan sonra ortaya çıkmıştır.

Yaygın: Uyuşukluk

Yaygın olmayan: Düşük doz metotreksattan sonra, geçici ince bilişsel fonksiyonlarda bozukluk, alışılmadık kraniyal duyumlar bildirilmiştir.

Bilinmiyor: Bulanık görme, guillain-barre sendromu, artmış beyin omurilik sıvısı basıncı, pnömoni, metabolik değişiklikler, diyabetin tetiklenmesi, osteoporotik etkiler, doku hücrelerinde anormal değişiklikler ve hatta ani ölüm gibi metotreksatın kullanımı ile ilişkili veya diğer reaksiyonlar bildirilmiştir.

Yüksek dozlarda veya kranial-spinal radyasyonu takiben düşük dozlarda intravenöz metotreksatın ardından lökoensefalopati bildirilmiştir.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Konjonktivit

Kulak ve içkulak hastalıkları

Bilinmiyor: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Perikardiyal efüzyon, perikardit

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Çeşitli bölgelerde vaskülit, hipotansiyon, tromboembolik olaylar (örn. Tromboflebit, pulmoner embolizm, arteriyel, derin ven veya retinal ven trombozu) meydana gelebilir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Sıklıkla eozinofili ile ilişkili akut veya kronik interstisyel pnömoni ortaya çıkabilir ve ölümler bildirilmiştir.

Oral ve intratekal uygulamadan sonra akut pulmoner ödem bildirilmiştir.

Yaygın olmayan: Epistaksis, pulmoner fibrozis, pnömoni, alveolit, bronşiyal astım, plevral efüzyon.

Çok seyrek: Yüksek dozları takiben plevra kaynaklı ağrı ve plevra kalınlaşması içeren bir sendrom rapor edilmiştir.

Bilinmiyor: Pulmoner alveolar hemoraji bildirilmiştir.*

*(romatolojik ve ilgili endikasyonlarda metotreksat kullanımında bildirilmiştir.)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Abdominal rahatsızlık, ülseratif stomatit, bulantı, mukoz membranların iltihabı (en sık olarak stomatit, dişeti iltihabı ve hatta enterit, intestinal ülserasyon ve kanama)

Yaygın: Bulantı, kusma, stomatit, diyare

Çok seyrek: Metotreksatın intestinal mukoza üzerine etkisi malabsorbsiyona veya toksik megakolona yol açmıştır.

Bilinmiyor: Farenjit, iştahsızlık, kan kusma, melena, pankreatit, doku ölümü

Hepatobilyer hastalıklar

Çok yaygın: Karaciğer enzimlerinde (ALT, AST), alkalın fosfataz ve bilirubinde önemli yükselmeler

Yaygın olmayan: Yağlı metamorfoz, kronik hepatik fibroz, siroz, serum albümininde düşme

Seyrek: Akut hepatit ve hepatoksisite

Çok seyrek: Kronik hepatit reaktivasyonu, akut karaciğer nekrozu, akut karaciğer bozukluğu, karaciğer yetmezliği

Bilinmiyor: Periportal fibroz

Ayrıca romatoloji ve dermatolojide kullanımında karaciğer yetmezliğinin yanında *herpes simplex* hepatiti de görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, eksanem, eritem

Yaygın olmayan: Saç dökülmesi, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), herpetiform cilt erüpsiyonları, fotosensitivite, ürtiker, deride pigmentasyon artışı, yara iyileşmesinin bozulması

Seyrek: Akne, ekimoz, eritema multiforme, nodül oluşumu, tırnaklarda pigmentasyon artışı, onikoliz, romatoid boğumlarda artış

Çok seyrek: Furonküloz, talenjektazi, akut paronişya

Psoriyazis lezyonları ultraviyole radyasyona eşzamanlı maruziyetle şiddetlenebilir.

Psoriyazisli hastalarda cilt ülserasyonu ve psoriatik plakların nadiren ağırlı erozyonu bildirilmiştir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji/miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

-Romatoloji ve dermatolojide kullanım:

Yaygın olmayan: Ülserasyonla birlikte sistit, disüri

Seyrek: Azotemi

Bunların yanında proteinüri de bildirilmiştir.

Metotreksat ağırlıklı olarak böbrekler yoluyla atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda böbrek yetmezliğine kadar varabilen ciddi advers reaksiyonlara neden olabilen yüksek serum konsantrasyonları beklenmelidir. METHOTREXATE DBL tedavisi sırasında böbrek fonksiyonlarındaki bozulma belirli laboratuvar değerlerinde (kan serumunda kreatinin, üre, ürik asit) artışı ile birlikte gelişebilir.

-Onkolojide kullanım

Çok yaygın: Kreatinin klerensinde azalma

Yaygın olmayan: Ciddi nefropati, böbrek yetmezliği, ülserasyonlarla birlikte sistit, miksiyon bozuklukları, disüri, oligüri, anüri

Seyrek: Hiperürisemi, serumda üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış

Çok seyrek: Azotemi, hematüri, proteinüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Libido kaybı/impotans, vajinit, vajinal ülserler.

Bilinmiyor: Defektif oogenez veya spermatogenez, geçici oligospermi, menstrüel disfonksiyon, infertilite, düşük fetal defektler

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Üşüme, nedensiz yorgunluk hali, titreme, kırgınlık, nekroz

Araştırmalar

Çok yaygın: Transaminazlarda geri dönüşebilen artış

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde belirgin artış, sistit

Çok seyrek: Furonküloz

Yaralanma ve zehirlenme

Çok seyrek: Hem radyasyonla hem de güneş ışığı ile hasarlanmış deride “recall” fenomeni bildirilmiştir.

Ürünün intratekal kullanım için endikasyonu yoktur. Ancak kazara intratekal uygulanmasını takiben aşağıda belirtilen advers etkiler görülebilir.

Akut: Baş ağrısı, sırt ve omuz ağrısı, ense sertliği ve ateş ile belirlenen kimyasal araknoidit

Subakut: Hafif kas felci (genellikle geçici), parapleji, sinir felci ve serebellar fonksiyon bozukluğunu içerebilir.

Kronik: İritabilite, konfüzyon, ataksi, spastisite, nadiren konvülsiyonlar, demans, somnolans, koma ve çok nadir olarak ölüm bulgularıyla bir lökoensefalopatidir. Kranial radyasyon ile intratekal metotreksatın kombine kullanımının lökoensefalopati sıklığını artırdığına dair kanıtlar vardır.

Osteoporoz anormal eritrosit morfolojisi (genellikle megaloblastik), diyabetin tetiklenmesi, diğer metabolik değişiklikler ve ani ölüm gibi metotreksat kullanımıyla ilişkili veya ona atfedilen ilave reaksiyonlar raporlanmıştır.

Romatoid artrit tedavisinde Metotreksata bağlı akciğer hastalığı tedavinin herhangi bir anında akut bir şekilde ortaya çıkabilen potansiyel olarak ciddi bir istenmeyen ilaç reaksiyonudur. Her zaman tam olarak geri dönüşümlü değildir. Pulmoner semptomlar (özellikle kuru, prodüktif olmayan bir öksürük) tedavinin kesilmesini ve dikkatlice araştırılmasını gerektirebilir.

Karsinojenez, mutagenез ve fertilitе bozukluğu

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 (lenfoma, genellikle geri dönüşümlü) riskinde artışa neden olur fakat deliller tam değerlendirme yapmak için yetersizdir. Metotreksat insanlarda tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki kısa bir süre içinde fertilitenin bozulması, oligospermi, menstrüel fonksiyon bozukluğu ve amenoreye neden olduğu bildirilmiştir.

İlave olarak metotreksat insanlarda embriyotoksisite, düşük ve fetüs bozukluklarına neden olur. Dolayısıyla üreme üzerindeki olası etki riski çocuk doğurma çağındaki hastalara anlatılmalıdır.

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 Merkezine (TÜFAM) 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 lökovorin metotreksatın hemopoietik sistem üzerine ani toksik etkilerini nötralize eden antidotudur. Oral, intramüsküler veya intravenöz bolus enjeksiyon ya da infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Kazara çok yüksek doz alınma durumunda, 12 saat içinde 75 mg'a kadar kalsiyum folinat (kalsiyum lökovorin) 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 folinatın intramüsküler olarak 4 doz uygulanabilir. Genel olarak metotreksatın verilen dozuna eşdeğer veya daha yüksek dozda kalsiyum lökovorin dozu bir saat içinde uygulanmalıdır ve metotreksatın serum düzeyleri 10^{-7} M'in altına düşüncüye kadar dozlamaya devam edilmelidir. Kan transfüzyonu ve böbrek diyalizi gibi diğer destekleyici tedaviler gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve bağışıklık düzenleyici ajanlar / folik asit analogları / Antimetabolitler.

ATC kodu: L01B A01

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 hücre 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 hücresel çoğalma normal dokulardakinden daha fazla olduğunda, normal dokularda irreversible hasar olmaksızın malignite gelişimini bozabilir.

Metotreksat ayrıca kısmen lenfosit çoğalmasının inhibisyonunun sonucu olarak immünosupresif aktiviteye de sahiptir. Önerilen mekanizmalar immünosupresif ve/veya anti-enflamatuar etki içermesine rağmen ilacın romatoid artrit yönetimindeki etki mekanizması bilinmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

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 eksudaları veya karındaki asitlere geri dönüşümlü olarak bağlanır buna bağlı olarak organizmadan eliminasyonu belirgin derecede gecikebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Biyotransformasyon:

Metotreksat başlıca üç şekilde metabolize olur: özellikle yüksek doz infüzyondan sonra karaciğerde aldehid 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 uygulamasını takiben, idrardaki metabolitlerin sadece % 6'sı DAMPA'dır.

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

Eliminasyon:

Metotreksatın bildirilen terminal yarılanma ömrü psöriazis veya romatoid artrit ya da düşük doz antineoplastik tedavisi (< 30 mg/m²) alan hastalarda yaklaşık olarak 3 ila 10 saattir. Yüksek doz metotreksat alan hastalarda ise terminal yarılanma 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 karsinogenik 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 , sodyum klorür, 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 flakon 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında , ışıktan koruyarak, çocukların ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Orijinal karton kutusunda Türkçe etiket ile Tip I cam flakon.

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

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

Parenteral metotreksat preparatları aşağıdaki intravenöz infüzyon sıvıları ile dilüe edildiğinde 24 saat stabildir: % 0.9 sodyum klorür, glikoz, sodyum klorür ve glikoz.

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 absorban kağıt ile kaplanmış olmalıdır. İlacın kaza ile göze ve deriye temas etmemesi için koruyucu eldiven ve gözlük kullanılması gerekir.

Metotreksat vesikant değildir ve deri ile temasa geldiğinde 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.

Sitotoksik preparatlar hamile personel tarafından kullanılmamalıdır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyeller “ Tıbbi atıkların kontrolü” yönetmeliği ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Sitotoksikler kılavuzuna göre kullanılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

ORNA İlaç Tekstil Kimyevi Maddeler Sanayii ve Dış Ticaret Ltd. Şti.

Fatih Sultan Mehmet Cad. Yayabeyi Sok. Arın Plaza No: 9/4-5-6

Kavacık - İstanbul

8.RUHSAT NUMARASI

93/41

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.09.1993

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

