

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

METHOTREXATE KOÇAK 500 mg/20 ml enjeksiyonluk çözelti
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 4,84 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre 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:

Not: METHOTREXATE KOÇAK 500 mg/20 ml enjeksiyonluk çözelti içeren flakon, hipertonic bir çözeltidir. Bu nedenle intratekal ve intraventriküler kullanım için uygun değildir.

Kanser tedavisinde

Yetişkinler ve çocuklar:

15 mg'lık bir maksimum doz ve 5mg/ml maksimum konsantrasyon önerilen intratekal veya intraventricüler uygulamalar hariç, 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, hormonlar, radyoterapi veya cerrahi müdahalelerle birlikte çok çeşitli neoplastik hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Dolayısıyla dozaj şeması özellikle 150mg/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 (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 500 mg/20 ml, intramüsküler, intravenöz ve intraarteriyel verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda metotreksat dikkatli kullanılmalıdır. Doz rejimleri kreatinin klirensine ve serum metotreksat konsantrasyonlarına göre ayarlanmalıdır.

- Kreatinin klirensi (ml / dak) > 50 ise, % 100 MTX dozu verilebilir.
- Kreatinin klirensi (ml / dak) 20-50 ise, MTX dozunun % 50'si verilebilir.
- Kreatinin klirensi (ml / dak) <20 ise, MTX verilmemelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Metotreksat, önemli derecede mevcut veya önceki karaciğer hastalığı olan hastalara, özellikle de alkolün neden olduğu durumlarda, çok dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Bilirubin değerleri > 5 mg / dl ise (85.5 µmol/L) metotreksat kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda metotreksat kullanımı için herhangi bir dozaj önerisi bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Metotreksat yaşlı hastalarda son derece dikkatli kullanılmalıdır.

Yaşlılarda dozun azaltılması gerekebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metotreksata veya formülasyondaki diğer bileşenlere karşı aşırı duyarlılık
- Hamilelik ve laktasyon
- Fibroz, siroz veya hepatit dahil önemli karaciğer fonksiyon bozuklukları
- Önemli böbrek fonksiyon bozukluğu, $<100 \text{ mg/m}^2$ metotreksat dozu için ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30 ml/dk 'dan az) ve $> 100 \text{ mg/m}^2$ metotreksat dozu için orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 60 ml/dk 'dan az)
- Kemik iliği hipoplazisi, lökopeni, trombositopeni, anemi gibi kan diskrazileri
- Ağız boşluğu ülserleri ve bilinen aktif gastrointestinal ülser hastalığı
- Aşırı alkol kullanımı
- Tüberküloz ve HIV gibi ciddi, akut veya kronik enfeksiyonlar

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yanlış doz hesaplamaları nedeniyle intravenöz ve intratekal uygulama ile ilişkili ölümcül toksisite bildirilmiştir. Doz hesaplanırken özel dikkat gösterilmelidir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Ciddi toksik reaksiyon riski (ölümcül olabilen) nedeniyle, metotreksat sadece hayatı tehdit eden neoplastik hastalıklarda kullanılmalıdır. Metotreksat ile malignite tedavisi sırasında ölümler bildirilmiştir. Doktor, hastaya tedavi risklerini bildirmeli ve hasta doktor tarafından sürekli izlenmelidir.

Fertilite

Metotreksat'ın insanlarda tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki kısa bir süre içinde fertilitenin bozulması, oligospermi, menstrüel fonksiyon bozukluğu ve amenoreye neden olduğu, uygulama süresince spermatogenezi ve oogeneziyi etkilediği, tedavinin kesilmesi ile düzeldiği görülen etkileri olduğu bildirilmiştir.

Teratojenite- Üreme riski

Metotreksat insanlarda embriyotoksisite, düşük ve fetal malformasyonlara neden olur. Bu nedenle üreme üzerine muhtemel etkileri, düşük ve konjenital malformasyonlar çocuk doğurma

çağındaki kadın hastalara anlatılmalıdır (Bkz. bölüm 4.6). Onkolojik olmayan endikasyonlarda metotreksat kullanılmadan önce gebeliğin yokluğu doğrulanmalıdır. Cinsel açıdan olgun yaştaki kadınlar tedavi edilirse, etkili kontrasepsiyon, tedavi sırasında ve en az altı ay boyunca kullanılmalıdır.

Erkeklerde kontrasepsiyon önerileri için 4.6. bölümüne bakınız.

Tümör lizis sendromu

Diğer sitotoksik ajanlar gibi, metotreksat da hızla büyüyen tümörleri olan hastalarda tümör lizis sendromunu tetikleyebilir. Uygun destek tedavisi ve farmakolojik önlemler bu gibi komplikasyonları önleyebilir veya azaltabilir.

Metotreksat ve NSAII'ler

Beklenmeyen ciddi (fatal dahil) miyelosupresyon, aplastik anemi ve gastrointestinal toksisite, metotreksat (genellikle yüksek dozda) ve non-steroidal anti-enflamatuar ajanlar (NSAII'ler) ile eş zamanlı tedaviyle bağlantılı olarak bildirilmiştir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

İntratekal ve intravenöz metotreksat uygulaması, muhtemelen ölümcül sonuçlara yol açan akut ensefalit ve akut ensefalopati ile sonuçlanabilir. İntratekal olarak metotreksat verilen periventriküler CNS lenfomalı hastalarda serebral herniasyon bildirilmiştir.

Metotreksat ve plevral efüzyon / asitler

Metotreksat, sıvı birikintisinden yavaşça elimine edilir (örneğin plevral efüzyon, asit). Bu durum, terminal yarı ömrünün uzaması ve beklenmeyen toksisite ile sonuçlanır. Önemli miktarda sıvı toplanması olan hastalarda, tedaviye başlamadan önce sıvının boşaltılması ve plazma metotreksat seviyelerinin izlenmesi önerilir.

Stomatit, ishal, hematemez veya koyu renkli dışkı oluşursa, hemorajik enterit veya intestinal perforasyon veya dehidrasyondan ölüm tehlikesi nedeniyle metotreksat tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8 istenmeyen yan etkiler).

Folik asit eksikliğinin olduğu koşullar metotreksat toksisite riskini artırabilir.

İntratekal uygulama veya yüksek dozla tedavi ile birlikte, metotreksat koruyucu içeren solüsyonlarla karıştırılmamalıdır (ayrıca bkz 6.6).

Koruyucu benzil alkol içeren metotreksat çözeltileri bebeklerde kullanım için önerilmez. Koruyucu benzil alkol içeren çözeltilerle intravenöz tedaviyi takiben bebeklerde ölümcül sonuçları olan solunum yetmezliği sendromu bildirilmiştir. Belirtiler arasında hızlı solunum problemleri, hipotansiyon, bradikardi ve kardiyovasküler kollaps yer alır.

Enfeksiyon ve immünolojik durumlar

Metotreksat, aktif enfeksiyonla bağlantılı olarak çok dikkatli kullanılmalıdır ve genellikle immün cevabı baskılayan hastalarda veya immün yetmezliğin laboratuvar testleri ile gösterildiği hastalarda kontrendikedir.

Zatüre (bazı durumlarda solunum yetmezliğine neden olabilir) ortaya çıkabilir. Metotreksat tedavisi ile birlikte *Pneumocystis carinii* pnömonisi'ni içeren potansiyel ölümcül enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Bir hasta pulmoner semptomlar gösterdiğinde, *Pneumocystis carinii* pnömonisi olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Aşılama

Metotreksat immünolojik testlerin sonuçlarını değiştirebilir. Bir aşılamadan sonra immünizasyon metotreksat tedavisi ile bağlantılı olarak daha az etkili olabilir. Muhtemel aktivasyon nedeniyle inaktif, kronik enfeksiyonların (örneğin herpes zoster, tüberküloz, hepatit B veya C) varlığında dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Canlı virüs aşıları ile immünizasyon genellikle tavsiye edilmez.

Tedavi takibi

Metotreksat tedavisi alan hastalar yakından izlenmeli, böylece toksik etkiler hemen tespit edilebilir. Tedavi öncesi analizler, diferansiyel ve trombosit sayımı ile tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, hepatit B ve C enfeksiyonları için test, böbrek fonksiyon testi ve akciğerlerin röntgeni içermelidir. Metotreksatın toksik etkileri düşük dozlarda bile görülebilir ve bu nedenle tedavi gören hastaların dikkatlice izlenmesi önemlidir. İstenmeyen etkilerin çoğu, eğer erken tespit edilirse geri dönüşlüdür.

Tedaviye başladıktan sonra veya dozda bir değişiklik olduğunda veya yüksek metotreksat riskinin arttığı (örn. dehidrasyon) periyotlarda izleme yapılmalıdır.

Kemik iliği biyopsisi gerektiği gibi yapılmalıdır.

Serum metotreksat düzeyinin izlenmesi metotreksat toksisitesini önemli ölçüde azaltabilir ve doz veya terapi protokolüne bağlı olarak serum metotreksat seviyesinin rutin izlenmesi gerekir.

Lökopeni ve trombositopeni genellikle metotreksat uygulamasından 4-14 gün sonra ortaya çıkar. Nadir durumlarda lökopeni nüksü metotreksat uygulamasından 12- 21 gün sonra ortaya çıkabilir. Metotreksat tedavisi, sadece yararları ciddi miyelosüpresyon riskinden ağır basarsa sürdürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Hematopoietik supresyon: Metotreksat tarafından indüklenen hematopoietik supresyon, aniden ve güvenli dozlarda ortaya çıkabilir. Lökositlerde veya trombositlerde önemli bir düşüş olması durumunda derhal tedaviye son verilmeli ve uygun destekleyici tedavi başlatılmalıdır. Hastalara enfeksiyonu düşündüren tüm belirti ve bulguları bildirmeleri söylenmelidir. Hematotoksik ilaçlar (örneğin, leflunomid) ile birlikte alan hastalarda, kan sayımı ve trombositler yakından izlenmelidir.

Karaciğer fonksiyon testleri: Karaciğer toksisitesi başlangıcına özellikle dikkat edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde ya da karaciğer biyopsilerinde normal dışı bir durum olan ya da tedavi sırasında bu durumların geliştiiği hastalarda tedaviye başlanmamalı veya tedavi sonlandırılmalıdır. Bu tip anormallikler iki hafta içinde normale döner ve ardından doktorun kararı ile tedaviye devam edilebilir. Bir dizi karaciğer kimyası testlerinin veya tip III kollajenin propeptidinin hepatotoksisiteyi yeterince tespit edip edemediğini belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir. Bu değerlendirme, risk faktörü olmayan hastalar ile örn. aşırı alkol tüketimi, karaciğer enzimlerinin sürekli yükselmesi, karaciğer hastalığı öyküsü, ailede kalıtsal karaciğer bozuklukları öyküsü, diyabetes mellitus, obezite ve hepatotoksik ilaçlar veya kimyasallarla önceden temas ve uzun süreli metotreksat tedavisi veya 1.5 g veya daha fazla kümülatif doz gibi risk faktörü olan hastalar arasında farklılık göstermelidir.

Serumda karaciğer ile ilgili enzimlerin taranması: Transaminaz düzeylerinde normalin iki ila üç katına varan geçici artışlar hastaların %13-20'sinde bildirilmiştir. Karaciğerle ilişkili enzimlerde sürekli bir artış olması durumunda, dozu azaltma veya tedaviyi sonlandırmaya dikkat edilmelidir.

İnsüline bağımlı diyabet hastaları karaciğer sirozu ve transaminazda artış olabileceği için dikkatle izlenmelidir.

Karaciğer üzerindeki potansiyel toksik etki nedeniyle, açıkça gerekli olmadıkça metotreksat ile tedavi sırasında ilave hepatotoksik ilaçlar verilmemeli ve alkol tüketiminden kaçınılmalı veya büyük ölçüde azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Diğer hepatotoksik ilaçları (örn., Leflunomid) birlikte alan hastalarda, karaciğer enzimlerinin daha yakın takibi yapılmalıdır. Aynı zamanda hematotoksik ilaçlar birlikte uygulandığı takdirde de dikkate alınmalıdır.

Düşük doz metotreksat alan hastalarda malign lenfomalar görülebilir; bu durumda, metotreksat kesilmelidir. Eğer lenfomalar kendiliğinden gerilemezse, sitotoksik tedavinin başlatılması gerekir.

Böbrek fonksiyonu: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda metotreksat tedavisi, böbrek fonksiyon testleri ve idrar tahlili yoluyla izlenmelidir, çünkü böbrek fonksiyon bozukluğu ciddi advers reaksiyonlara neden olabilecek metotreksat eliminasyonunu azaltır.

Olası böbrek yetmezliği durumunda (örn. yaşlı hastalarda), böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gerekir. Bu, özellikle metotreksat atılımını etkileyen tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması için geçerlidir; (örn. non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar) bunlar böbrek hasarına neden olabilir veya potansiyel olarak hematopoietik bozukluğa yol açabilir. Dehidrasyon ayrıca metotreksatın toksisitesini artırabilir. İdrarın alkalileştirilmesi ve yüksek diürez artırılması tavsiye edilir.

Solunum sistemi: Sıklıkla kan eozinofiliyle ilişkili akut ya da kronik interstisyel pnömoni oluşabilir ve ölümler bildirilmiştir. Semptomlar tipik olarak solunum güçlüğü, öksürük (özellikle kuru, balgamsız öksürük), ve ateşi içerir, bu semptomlar için hastalar her bir takip vizitesinde izlenmelidir. Hastalar, pnömoni riski konusunda bilgilendirilmeli, ayrıca hastalara devam eden solunum güçlüğü ya da öksürük oluşursa hemen bir doktorla iletişime geçmeleri konusunda tavsiyede bulunulmalıdır.

Ayrıca, pulmoner alveoler kanama, romatolojik ve ilgili endikasyonlarda kullanılan metotreksat ile bildirilmiştir. Bu olay vaskülit veya diğer eş zamanlı hastalıklarla da ilişkili olabilir. Pulmoner alveoler kanamadan şüphelenildiğinde teşhisi doğrulamak için acil tetkikler dikkate alınmalıdır.

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 başlatılmalı ve metotreksat ile tedavi tekrardan başlatılmamalıdır.

Akciğer semptomları hızlı bir tanı ve metotreksat tedavisinin kesilmesini gerektirir. Pnömoni her dozda ortaya çıkabilir.

Vitamin preparatları veya folik asit, folinik asit veya türevlerini içeren diğer ürünler metotreksatın etkinliğini azaltabilir.

Çocuklar

Metotreksat, pediatrik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Tedavide, çocuklar için halihazırda yayınlanmış terapi protokolleri takip edilmelidir. Sık sık genelleştirilmiş veya fokal nöbetler olarak ortaya çıkan ciddi nörotoksisite, ara doz intravenöz metotreksat (1 g / m²) ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemili pediatrik hastalarda beklenmedik şekilde artan sıklık ile bildirilmiştir. Semptomatik hastaların, tanısal görüntüleme çalışmalarında lökoensefalopati ve / veya mikroanjyopatik kalsifikasyonları olduğu yaygın olarak görülmüştür.

Yaşlılar

Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ve azalmış folik asit rezervleri nedeniyle yaşlı hastalarda nispeten düşük dozlar düşünülmelidir. Bu hastalar erken toksisite belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

METHOTREXATE-KOÇAK, her 20 ml'lik dozunda 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

Siproflaksasin

Metotreksat atılımını muhtemelen azaltır (Toksisite riski artar).

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII'ler)

NSAII preparatları, osteosarkom gibi durumların tedavisinde kullanılan yüksek doz metotreksattan önce veya bunlarla birlikte verilmemelidir. NSAII'lerin ve metotreksatın yüksek dozlarda birlikte uygulanması, şiddetli hematolojik ve gastrointestinal toksisite nedeniyle ölümlerle sonuçlanan artan ve uzayan serum metotreksat seviyeleri bildirmiştir. NSAII preparatları ve salisilatların, hayvan modellerinde metotreksatın tübüler sekresyonunu azalttığı ve metotreksat seviyelerini artırarak toksisitesini artırabildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, NSAII'ler ve düşük doz metotreksat ile birlikte tedavi, dikkatli uygulanmalıdır.

Azot Oksit

Azot oksit kullanımı, metotreksatın folat metabolizması üzerindeki etkisini artırarak, şiddetli öngörülemeyen miyelosupresyon, stomatit ve intratekal uygulama ile nörotoksisite gibi artan toksisiteye neden olur. Bu etki kalsiyum folinat uygulanarak azaltılabilir de azot oksit ve metotreksatın birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Leflunomid

Metotreksat, leflunomid ile birlikte kullanıldığında, pansitopeni riskini artırabilir.

Probenesid

Renal tübüler transport probenesid ile azalır, ve metotreksat ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Penisilinler

Penisilinler metotreksatın renal klirensini azaltabilir. Hematolojik ve gastrointestinal toksisite, yüksek ve düşük doz metotreksat ile kombinasyon halinde gözlenmiştir.

Oral antibiyotikler

Tetrasiklin, kloramfenikol ve emilemeyen geniş spektrumlu antibiyotikler gibi oral antibiyotikler, metotreksatın bağırsak emilimini azaltabilir veya bağırsak florasını inhibe ederek enterohepatik sirkülasyonu engelleyebilir ve bu yüzden bakteriler tarafından metotreksat metabolizmasını engelleyebilir. İzole olgularda, trimetoprim / sulfametoksazolün, muhtemelen azalmış tübüler sekresyon ve / veya bir ilave antifolat etkisi nedeniyle metotreksat ile tedavi edilen hastalarda miyelosupresyon artışı bildirilmiştir.

Kemoterapötik ürünler

Potansiyel nefrotoksik kemoterapötik ajanlarla (örneğin sisplatin) kombinasyon halinde yüksek dozlarda metotreksat verildiğinde, böbrek toksisitesinde bir artış görülebilir.

Radyoterapi

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

Sitarabin

Sitarabin ve metotreksat ile birlikte tedavi, baş ağrısından felce, komaya ve felç benzeri bölümlere kadar ciddi nörolojik yan etki riskini artırabilir.

Hepatotoksik ürünler

Metotreksat diğer hepatotoksik ürünlerle aynı anda uygulandığında artan hepatotoksisite riski araştırılmamıştır. Bununla birlikte, bazı vakalarda hepatotoksisite bildirilmiştir. Bilinen hepatotoksik etkiye sahip ilaçlarla (örn., Leflunomid, azathioprin, sulfasalazine, retinoidler) birlikte tedavi gören hastalar, hepatotoksisitedeki herhangi bir artış belirtisi için dikkatlice izlenmelidir.

Teofilin

Metotreksat teofilinin klirensini azaltabilir. Bu nedenle, teofilin düzeyleri metotreksat ile birlikte tedavi sırasında izlenmelidir.

Merkaptopürin

Metotreksat, merkaptopürinin plazma düzeylerini artırır. Bu nedenle, metotreksat ve merkaptopürin kombinasyonu doz ayarı gerektirebilir.

Plazma protein bağlanması yüksek olan ilaçlar

Metotreksat kısmen serum albümine bağlanır. Salisilatlar, fenilbütazon, fenitoin ve sülfonamidler gibi diğer yüksek derecede bağlı ilaçlar, yer değiştirme yoluyla metotreksatın toksisitesini artırabilir.

Furosemid

Furosemid ve metotreksatın birlikte uygulanması, tübül sekresyonun rekabetçi inhibisyonu nedeniyle artan metotreksat seviyelerine neden olabilir.

Vitaminler

Folik asit veya türevlerini içeren vitamin preparatları, sistemik olarak uygulanan metotreksata karşı düşük bir yanıtı neden olabilir, ancak folik asit eksikliği bulunan koşullar metotreksat toksisite riskini artırabilir.

Proton pompası inhibitörü

Literatür verileri, proton pompası inhibitörlerinin ve metotreksatın, özellikle yüksek dozda birlikte uygulanmasının, muhtemelen metotreksat toksisitesine yol açan, yüksek ve uzun süreli metotreksat ve / veya metabolit plazma seviyelerine neden olabileceğini göstermektedir.

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)

Kadınlar metotreksat tedavisi sırasında hamile kalmamalı ve metotreksat tedavisi sırasında ve sonrasında en az 6 ay etkili doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Tedaviye başlamadan önce, doğurma potansiyeli olan kadınlar metotreksat ile ilişkili malformasyon riski konusunda bilgilendirilmeli ve gebelik testi yapılması gibi uygun önlemler alınmalı ve var olan herhangi bir gebelik kesin olarak dışlanmalıdır.

Tedavi sırasında gebelik testleri klinik olarak gerektiği şekilde tekrarlanmalıdır (örneğin kontrasepsiyon arasından sonra). Üreme potansiyeli olan kadın hastalara hamilelik önleme ve planlama konularında danışmanlık verilmelidir.

Erkeklerde doğum kontrolü

Spermde metotreksat olup olmadığı bilinmemektedir. Metotreksatın, hayvan çalışmalarında, sperm hücreleri üzerindeki genotoksik etki riskinin tamamen hariç tutulamayacak şekilde genotoksik olduğu gösterilmiştir. Sınırlı klinik kanıtlar, düşük doz metotreksata (30 mg / haftadan az) maruz kalma durumundan sonra artmış malformasyon riski veya düşük riski göstermez. Daha yüksek dozlar için, babalık maruziyetinden sonra malformasyonların veya düşüklerin risklerini tahmin etmek için yeterli veri yoktur.

İlerisi düşünülerek alınan önlemler olarak, cinsel olarak aktif olan erkek hastalar veya kadın partnerlerinin, erkek hastanın tedavisi sırasında ve metotreksatın kesilmesinden sonra en az 6 ay boyunca güvenilir kontrasepsiyon kullanmaları önerilir. Erkekler terapi sırasında veya metotreksatın kesilmesinden sonraki 6 ay boyunca sperm bağışlamamalıdır.

Gebelik dönemi

Metotreksat, onkolojik olmayan endikasyonlarda hamilelik sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Metotreksat alan hem erkek hem de kadınlar, üreme üzerindeki advers etkilerin potansiyel riskleri konusunda bilgilendirilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, metotreksat tedavisi sırasında gebe kalmaları durumunda, fetüse gelebilecek potansiyel tehlike hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir. Kanser kemoterapisinde, metotreksat, hamile kadınlarda veya anneye olacak potansiyel yararları fetüs için olacak risklerinden daha ağır basmadıkça hamile kalabilecek çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Metotreksat ile tedavi sırasında ve tedaviden altı ay sonra hamilelik oluşursa, tedaviye bağlı çocuğa zararlı etki riski konusunda tıbbi tavsiye verilmelidir ve normal fetal gelişimi kontrol için ultrasonografi muayenesi yapılmalıdır.

Hayvan çalışmalarında, metotreksat, özellikle ilk trimesterde üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Metotreksatın insanlar üzerinde teratojenik olduğu gösterilmiştir; fetal ölüme, düşüklere ve / veya konjenital anormalliklere (örneğin, kraniofasiyal, kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi ve ekstremiteler ile ilgili) neden olduğu bildirilmiştir.

Metotreksat, spontan düşükler, intraüterin büyüme kısıtlılığı ve gebelikte maruz kalma durumunda konjenital malformasyon riskinde artış riski olan güçlü bir insan teratojenidir.

- Spontan düşükler, metotreksattan başka ilaçlarla tedavi edilen aynı hastalığı olan hastalarda bildirilen %22,5'lik oranla karşılaştırıldığında düşük doz metotreksat (30 mg / haftadan az) tedavisine maruz kalan gebelerin %42,5'inde bildirilmiştir.
- Majör doğum kusurları, metotreksat dışındaki ilaçlarla tedavi edilen aynı hastalığı olan hastalarda canlı doğumların yaklaşık %4'ü ile karşılaştırıldığında gebelikte düşük doz metotreksat tedavisine maruz kalan kadınlarda (30 mg / haftadan az) canlı doğumların %6,6'sında meydana gelmiştir.

Gebelikte 30 mg / haftadan daha yüksek metotreksat maruziyeti için yeterli veri bulunmamakla birlikte, özellikle onkolojik endikasyonlarda yaygın olarak kullanılan dozlarda, spontan düşük ve konjenital malformasyon oranlarının daha yüksek olması beklenmektedir.

Gebe kalmadan önce metotreksat kullanımı kesildiğinde normal gebelikler bildirilmiştir.

Onkolojik endikasyonlarda kullanıldığında, metotreksat, özellikle gebeliğin ilk üç ayında, hamilelik sırasında uygulanmamalıdır. Her bir vakada tedavinin yararı fetus için olası risklere karşı değerlendirilmelidir. İlaç hamilelik sırasında kullanılıyorsa veya hasta metotreksat alırken hamile kalırsa, hasta fetus için potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Metotreksat anne sütüne geçer.

Emzirilen bebeklerde metotreksatın ciddi advers reaksiyonları potansiyelinden dolayı, ilacın kadına olan önemi dikkate alınarak, emzirmeyi veya ilacı kesme kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Metotreksat, spermatogenezi ve oogenezi etkiler ve fertiliteyi azaltabilir. Metotreksatın insanlarda oligospermiye, menstrüal fonksiyon bozukluğuna ve adet görememeye neden olduğu bildirilmiştir. Bu etkiler, çoğu vakada tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşümlü görünmektedir. Onkolojik endikasyonlarda, hamile kalmayı planlayan kadınlara, eğer mümkünse, tedaviden önce genetik bir danışma merkezine danışmaları tavsiye edilir ve erkeklerde, metotreksatın yüksek dozlarda genotoksik olabileceğinden, tedaviye başlamadan önce spermin korunma olasılığı hakkında tavsiye alınmalıdır (bkz bölüm 4.4).

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

Yaygın: *Herpes zoster*

Çok seyrek : Sepsis, fırsatçı enfeksiyonlar (bazı durumlarda ölümcül olabilir), sitomegalo virüsün neden olduğu enfeksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni, trombositopeni ve anemi

Yaygın olmayan: Pansitopeni, agranülositoz hematopoietik bozuklukları

Çok seyrek: Şiddetli seyreden kemik iliği depresyonu, aplastik anemi, lenfadenopati, eozinofili ve nötropeni, lenfoproliferatif hastalıklar

Bilinmiyor: Hemoraji, hematom

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyonlar, alerjik vaskülit

Çok seyrek: Hipogamaglobulinemi, immunosüpresyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek : Diabetes mellitus

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Uykusuzluk, kognitif fonksiyon bozukluğu

Bilinmiyor: Psikoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: sSerselik, baş ağrısı, bitkinlik

Yaygın olmayan: Konfüzyon, vertigo, depresyon, nöbet, konvülsiyon, ensefalopati

Seyrek: Ağır görme bozukluğu, ruh hali değişiklikleri, parezi, dizartri ve afazi dahil konuşma üzerine etkisi, miyelopati

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

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozuklukları, bulanık görme

Çok seyrek: Konjunktivit, retinopati, , geçici körlük / görme kaybı, periorbital ödem, blefarit, epifor, fotofobi.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Tinitus

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Perikardit, perikardiyal efüzyon, perikardiyal tamponad

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Vaskülit

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: İnterstisyel alveolit / pnömoni ve buna bağlı ölümlere bağlı pulmoner komplikasyonlar (metotreksat tedavisinin dozundan ve süresinden bağımsız olarak). Tipik semptomlar şunlar olabilir: genel hastalık; kuru, tahriş edici öksürük; nefes darlığı, göğüs ağrısı, ateş. Bu tür komplikasyonlardan şüpheleniliyorsa, metotreksat tedavisi derhal kesilmeli ve enfeksiyonlar (pnömoni dahil) dışlanmalıdır.

Yaygın olmayan: Pulmoner fibrozis

Seyrek: Farenjit, apne, bronşiyal astım,

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

Bilinmiyor: Akut akciğer ödemi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İştah kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı, ağız ve boğaz mukozasında iltihaplanma ve ülserasyonlar (özellikle metotreksat uygulamasından sonraki ilk 24-48 saatlerde), stomatit ve dispepsi

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

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama ve ülserler, pankreatit

Seyrek: Gingivitis, enterit, melaena (kanlı dışkı), malabsorbsiyon

Çok seyrek: Hematemez (kan kusma), toksik megakolona

Bilinmiyor: Toksik megakolon

Hepatobiliyer hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Karaciğer yağlanması, fibroz ve siroz gelişimi (düzenli olarak izlenen karaciğer enzimlerinin normal değerlerine rağmen sıklıkla ortaya çıkar), diyabetik metabolizma, serum albümininde düşüş

Seyrek: Akut hepatit ve hepatotoksisite

Çok seyrek: Kronik hepatit reaktivasyonu, akut karaciğer dejenerasyonu, *herpes simpleks* hepatit, karaciğer yetmezliği gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4.).

Bilinmiyor: Metabolik hastalıklar

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, eksantem, eritem

Yaygın olmayan: Alopesi (saç dökülmesi), Stevens-Johnson Sendromu, Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell sendromu), herpetiform cilt erüpsiyonları, fotosensitivite, ürtiker, deride pigmentasyon artışı, romatizmal nodüllerin artması, *herpes zoster*, psoriatik plakların ağırlı lezyonları, şiddetli toksik reaksiyonlar, vaskülit

Seyrek: Akne, peteşiler, ekimoz, eritema multiforme, tırnaklarda pigmentasyon artışı, deri eritematöz erüpsiyonlar

Çok seyrek: Furonküloz, telanjyektazi, akut paronişya. Ayrıca nokardiyazis, histoplazma ve kriptokok mikoz ve yayılmış herpes simpleks rapor edilmiştir. Alerjik vaskülit ve ter bezlerinin çevresinin iltihaplanması.

Bilinmiyor : Eksfoliyatif dermatit, cilt nekrozu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Osteoporoz, artralji, miyalji

Seyrek: Stres kırığı

Bilinmiyor: Çene osteonekrozu (ikinci derece lenfoproliferatif hastalıklar)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar kesesi iltihabı ve ülserasyonu (muhtemelen hematüri ile), disüri

Seyrek: Böbrek yetmezliği, oligüri, anüri, azotaemi, hiperürisemi, yüksek serum kreatinin ve üre düzeyi

Çok seyrek: Proteinüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Vajinal iltihap ve ülser

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Anafilaktik şoka ilerleyen ciddi alerjik reaksiyonlar

Çok seyrek: Ateş, bozulmuş yara iyileşmesi.

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. Kraniyal 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 kullanımı ile ilişkili veya ona atfedilen ilave reaksiyonlar raporlanmıştır.

Bening, Malign veya sınıflandırılmamış neoplazmlar

Çok seyrek: Metotreksat kesildikten sonra gerileyen lenfoma olgu raporları vardır. Güncel bir çalışmada metotreksat tedavisinin lenfoma insidansı artırdığı gösterilmemiştir.

İstenmeyen etkilerin derecesi veya ortaya çıkışı uygulanan doza ve uygulama sıklığına bağlıdır. Bununla birlikte, düşük dozlarda istenmeyen etkiler şiddetli olabilir, bu olguların hekim tarafından kısa aralıklarla takibi zaruridir.

Karsinojenez, mutajenez ve fertilitte 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, tedavinin kesilmesinden kısa bir süre sonra spermatogenezi ve oogeneziyi etkilediği, tedavinin kesilmesi sırasında tersine döndüğü görülen etkileri olduğu bildirilmiştir.

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

Hamileliğin olup olmadığı metotreksat kullanılmadan önce doğrulanmalıdır. Eğer cinsel açıdan olgun yaştaki kadınlar tedavi edilirse tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az altı ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanılmalıdır.

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

İntravenöz ve intramüsküler uygulama ile birlikte aşırı dozda da bildirilmiş olmasına rağmen, ürünle aşırı doz deneyimi genel olarak oral ve intratekal tedavi ile ilişkilendirilmiştir.

Oral doz aşımı raporları genellikle haftalık alımlar yerine günlük kazalardan kaynaklanmaktadır. Farmakolojik dozlarda görülen belirti ve semptomlar dahil oral doz aşımını takiben yaygın olarak bildirilen semptomlar, özellikle lökopeni, trombositopeni, anemi, pansitopeni, nötropeni, miyelosupresyon, mukozit, stomatit, ağız ülseri, bulantı, kusma, gastrointestinal ülserasyon, gastrointestinal kanama gibi hematolojik ve gastrointestinal reaksiyonlardır. Bazı durumlarda hiçbir semptom bildirilmemiştir. Doz aşımı ile ilişkili ölüm raporları vardır. Bu vakalarda ayrıca sepsis veya septik şok, böbrek yetmezliği ve aplastik anemi içeren durumlar da rapor edilmiştir

İntratekal doz aşımının en yaygın semptomları, baş ağrısı, bulantı ve kusma, nöbetler veya konvülsiyonlar ve akut toksik ensefalopati dahil CNS semptomlarıdır. Bazı durumlarda, hiçbir semptom bildirilmemiştir. İntratekal doz aşımının ardından ölüm raporları olmuştur. Bu vakalarda ayrıca yüksek kafa içi basıncı ve toksik ensefalopati ile birlikte serebellar herniasyon raporları vardır.

Önerilen tedavi

Antidot tedavisi: Folinik asit, en azından metotreksat dozuna uygun bir dozda parenteral olarak verilmelidir ve mümkün olan yerde bir saat içinde verilmelidir. Folinik asidin toksisiteyi en aza indirdiği ve metotreksat doz aşımının etkisine karşı koyduğu belirtilmiştir. Folinik asit tedavisi

en kısa sürede başlatılmalıdır. Metotreksat uygulaması ile folinik asidin başlatılması arasındaki aralık ne kadar uzun olursa, folik asitin toksik etkiyi baskılamasındaki etkisi o kadar az olur. Serum metotreksat konsantrasyonlarının izlenmesi, folinik asidin optimum dozunu ve tedavinin uzunluğunu belirleyebilmek için gereklidir.

Büyük bir doz aşımı durumunda, metotreksat ve / veya metabolitlerinin renal tübüllerde çökmesini önlemek için idrarın hidrasyonu ve alkalikleştirilmesi gerekebilir. Ne standart hemodiyaliz ne de periton diyalizinin metotreksatın eliminasyonunu arttırmadığı gösterilmiştir. Metotreksat zehirlenmesinde akut aralıklı hemodiyaliz ve yüksek geçirgenliğe sahip diyalizatör kullanımı denenebilir.

İntratekal doz aşımı, yüksek dozda folik asit, alkalik diürez, akut BOS drenajı ve ventriküler lomber perfüzyonun sistemik uygulaması gibi yoğun sistemik destekleyici önlemler gerektirebilir.

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 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 irreversible hasar olmaksızın malignite gelişimini bozabilir.

Metotreksat ayrıca kısmen lenfosit çoğalmasının inhibisyonunun bir sonucu olarak immüno-supresif aktiviteye de sahiptir. Önerilen mekanizmalar immüno-supresif ve / veya anti-enflamatuar etki içermesine rağmen ilacın romatoid artrit yönetimi üzerindeki 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.

Kg başına 0,1 mg (metotreksat) dozlarında, metotreksat gastrointestinal sistemden tamamen emilir, daha büyük oral dozlar eksik bir şekilde emilebilir. En yüksek serum konsantrasyonlarına intravenöz, intramüsküler veya intraarteriyel uygulamayı takiben 0,5- 2 saat içinde erişilir. Metotreksatın oral yolla uygulanmasını takiben serum konsantrasyonları intravenöz enjeksiyondan sonra biraz daha düşük olabilir.

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. İlaç, böbreklerde, safra kesesinde, dalakta, karaciğerde ve deride en yüksek konsantrasyonlara sahip vücut dokularına yaygın olarak dağılır. Metotreksat böbreklerde birkaç hafta ve karaciğerde aylarca tutulur. Uzun süreli serum konsantrasyonları ve doku birikimi tekrarlanan günlük dozlardan kaynaklanabilir. Metotreksat plasenta bariyerini geçer ve anne sütüne dağılır. Serumdaki metotreksatın yaklaşık olarak %50'si proteinlere bağlıdır.

Metotreksat oral veya parenteral olarak verildiğinde terapötik miktarlarda kan-beyin bariyerini geçmez. İlacın yüksek BOS konsantrasyonlarına intratekal uygulama ile ulaşılabilir. Metotreksat, plevral eksudaları veya karındaki asitlere geri dönüşümlü olarak bağlanır buna bağlı olarak organizmadan eliminasyonu belirgin derecede gecikebilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Bir çalışmada, metotreksat, intramüsküler uygulamayı takiben 2-4 saatlik bir serum yarı ömrüne sahipti. 0,06 mg/kg veya daha fazla oral dozu takiben, ilacın 2-4 saatlik bir serum yarı ömrü vardı, ancak 0,037 mg / kg'lık oral dozlar verildiğinde serum yarı ömrünün 8-10 saate çıktığı bildirilmiştir.

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-Nmetilpteroik asid (DAMPA) barsaktaki bakteriyel karboksipeptidaz tarafından oluşturulmaktadır. Metotreksatın intravenöz uygulanmasını takiben, idrardaki metabolitlerin sadece %6'sı DAMPA'dır.

Metotreksat poliglutamasyon, hücre dışı metotreksat konsantrasyonu ile kararlı durumda olmayan ilacın hücre içinde birikmesiyle sonuçlanır. Metotreksat ve doğal folatlar poliglutamil sentetaz enzimi için yarışıklarında hücre içi metotreksatın yüksek bir konsantrasyonu artmış poliglutamamat 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.

İlaç esas olarak böbrekler tarafından glomerüler filtrasyon ve aktif taşıma yoluyla atılır. Dışkıda, muhtemelen safra yoluyla küçük miktarlar atılır. Metotreksat iki fazlı bir atılım paternine sahiptir. Metotreksat atılımı bozulursa, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda birikinti daha hızlı gerçekleşir. Ek olarak, salisilatlar gibi diğer zayıf organik asitlerin eşzamanlı olarak verilmesi metotreksat klirensini baskılayabilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Hayvan çalışmaları, metotreksatın doğurganlığı bozduğunu ve embriyotoksik, fötotoksik ve teratojenik olduğunu göstermektedir. Metotreksat in vivo ve in vitro mutajeniktir, ancak kemirgenlerde kanserojenite çalışmaları farklı sonuçlar verdiğiinden klinik önemi

bilinmemektedir. Fareler, sıçanlar ve köpeklerde yapılan kronik toksisite çalışmaları, gastrointestinal lezyonlar, miyelosupresyon ve hepatotoksisite şeklinde toksik etkiler göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

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

25°C altındaki oda sıcaklıklarında, ışıktan korumak için ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 ml'sinde 500 mg metotreksat içeren kauçuk tıpa ve flip-off kapak ile kapatılmış şeffaf Tip I cam flakonlarda ambalajlanmıştır.

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

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

Parenteral metotreksat preparatları aşağıdaki intravenöz infüzyon sıvıları ile dilüe edildiğinde oda sıcaklığında 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.

Sitositatik preparatlar hamile personel tarafından kullanılmamalıdır.

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

Sitostatikler kılavuzuna göre kullanılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar/İstanbul

Tel.: 0212 410 39 50

Fax: 0212 447 61 68

8. RUHSAT NUMARASI

251/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.07.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ