

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

METHOTREXATE KOÇAK 50 mg/5 ml enjeksiyonluk çözelti

Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml çözelti 10 mg metotreksat içerir. Her bir 5 ml'lik çözelti flakonu 50 mg metotreksat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 0,484 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.

Kanser dışı tedavilerde:

Romatoid artrit tedavisinde.

Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen orta ve şiddetli psöriyazis tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kanser tedavisinde

Yetişkinler ve çocuklar:

15 mg'lık bir maksimum doz ve 5mg/ml maksimum konsantrasyon önerilen intratekal 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 $150\text{mg}/\text{m}^2$ '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 $3,3\text{ mg}/\text{m}^2$

İki haftada bir $2,5\text{ mg}/\text{kg}$.

İdame tedavisinde haftada $30\text{ mg}/\text{m}^2$.

Yüksek doz rejimi her 1 -3 haftada bir tekrarlanan $1 – 12\text{ g}/\text{m}^2$ (IV 1- 6 saat) arasındadır.

Haftada bir diğer sitostatik ajanlarla birlikte $20\text{ mg}/\text{m}^2$.

Non-Hodgkin lenfoma:

Kombinasyon tedavisi haftada bir veya 3 hafta aralıklarla $500\text{ mg}/\text{m}^2$ ve $2000\text{ mg}/\text{m}^2$ 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.

Kanser dışı tedavilerde:

Romatoid artrit ve psöriazis: ürün, dermatoloji, romatoloji ve iç hastalıkları uzmanları tarafından kullanılmalıdır. Metotreksat, intramüsküler uygulanır.

Romatoid artrit: başlangıç dozu haftada 7,5 mg tek doz olarak verilir.

Psöriazis: Tavsiye edilen başlangıç dozu 12 saat aralıklarla haftada 3 defa 2,5 mg'dır. Alternatif olarak haftada bir defa 7,5 mg'lık tek doz uygulanır.

Her iki tedavide de terapötik etki genellikle 4 – 6 haftada veya daha fazla sürede elde edilir. Hastanın durumuna bağlı olarak iyileşme 8 – 10 haftada veya daha fazla sürede gözlenir. 6 hafta sonra cevap alınmazsa ve toksik etkiler gözlenmezse, doz kademeli olarak haftada 2,5 mg artırılabilir.

Genellikle haftalık optimum doz 10 – 25 mg arasındadır ve doz haftada 25 mg'ı aşmamalıdır. Metotreksat uzun süreli kullanımında toksik olabilen bir anti-romatik ilaç olduğundan, eğer tedavi yetersiz kalmışsa metotreksat tedavisinin yan etkilerinin indüksiyonu ile romatoid artrit gelişimi ve hastalığın şiddetlenmesi arasında bir denge kurulmalıdır. Doz, hastanın cevabına göre ayarlanmalıdır. Eğer 25 mg ile 12 hafta sonra yanıt alınmamışsa metotreksat kesilmelidir. Eğer metotreksat ile yeterli yanıt ulaşırsa idame dozu olası en düşük etkili doza azaltılmalıdır. Optimal tedavi süresi bilinmemektedir fakat önbilgiler başlangıçta oluşan etkinin devam eden idame dozu ile en az 2 yıl için aynı kaldığını göstermektedir. Tedavi kesildiğinde semptomlar 3 – 6 hafta içinde geriye dönebilir. Psöriazis hastalarında metotreksat kullanımı konvansiyonel topikal tedavilere geri dönülebilmesine izin verebilir. İlave olarak, herhangi bir idiyosenkrazi durumunu tespit etmek için tedavinin başlangıcından bir hafta önce bir başlangıç test dozu verilebilir.

Hastalar, tedavinin riskleri hakkında tamamen bilgilendirilmelidir ve doktor, metotreksat tedavisine başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri yaparak karaciğer toksisitesi belirtisine

özellikle dikkat etmelidir ve bu tedavi sırasında 2 – 4 ay aralıklarla tekrarlanmalıdır. Daha yüksek dozlar akciğer ve kemik iliği toksisitesinde olduğu kadar karaciğer için de dikkatli uzun süreli kontrol gereklidir.

Metotreksatın olası uzun süreli toksisitesini azaltmak için folik asit (günde 1- 2 mg) veya folinik asit (haftada bir 2,5 – 5 mg, metotreksattan 8 – 12 saat sonra) eş zamanlı olarak uygulanmalıdır. Folik asit ve folinik asidin (kalsiyum folinat) bu dozları metotreksatın terapötik etkinliğini bozmaz.

İlave olarak, aspirin veya parasetamol, metotreksat ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü bu kombinasyonlar anormal karaciğer değerlerine sebep olacaktır. Karaciğer test anormallikleri diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile daha az oluşur.

Uygulama şekli:

Yetişkinler ve çocuklar:

Metotreksat, intramüsküler, intravenöz, intratekal ve intraarteriyel yolla 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
- Kemik iliği hipoplazisi, lökopeni, trombositopeni, anemi gibi kan diskrazileri
- Aktif infeksiyöz hastalıklar, immün yetersizlik sendromu tanısı
- Ağız boşluğu ülserleri ve bilinen aktif gastrointestinal ülser hastalığı
- Aşırı alkol kullanımı
- Tüberküloz ve HIV gibi ciddi, akut veya kronik enfeksiyonlar
- Ciddi böbrek yetmezliği (Kreatinin klirensi 20 ml / dak'dan fazla, Bkz. Bölüm 4.2).
- Canlı aşılarla eş zamanlı aşılama.

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. Bölüm 4.2).

Ciddi toksik reaksiyon riski (ölümcül olabilir) 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 bildirilmiştir; bu etkiler, tedavinin kesilmesi ile düzelebildiği düşünülen etkilerdir.

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 edilirken, tedavi sırasında ve sonrasında en az altı ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanılmalıdır.

Erkeklere yönelik kontrasepsiyon önerileri için 4.6. bölümüne bakınız.

Tümör lizis sendromu

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

Metotreksat ve NSAİİ'ler

Metotreksat tedavisinin (genellikle yüksek dozda) ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ'ler) birlikte kullanılması ile bağlantılı olarak, beklenmedik şiddetli (ölümcül dâhil) miyelosupresyon, aplastik anemi ve gastrointestinal toksisite bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5).

Metotreksat'ın 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 geliştiği bildirilmiştir.

Metotreksat ve plevral efüzyon / asitler

Metotreksat, sıvı birikimlerinden (örneğin plevral efüzyon, asit) yavaşça elimine edilir. 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 dehidrasyon nedeniyle ölüm tehlikesi aratacağından metotreksat tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Folik asit eksikliğinin olduğu durumlar metotreksat toksisite riskini artırabilir.

İntratekal uygulama ile bağlantılı olarak veya yüksek dozla tedavide metotreksat koruyucu içeren çözeltilerle karıştırılmamalıdır (ayrıca Bkz. Bölüm 6.6).

Koruyucu benzil alkol içeren metotreksat çözeltilerinin bebeklerde kullanılması önerilmez. Koruyucu benzil alkol içeren çözeltilerle yapılan intravenöz tedaviyi takiben bebeklerde ölümle sonuçlanan solunum yetmezliği sendromu bildirilmiştir. Belirtiler arasında solunum problemlerinin hızlı başlangıcı, hipotansiyon, bradikardi ve kardiyovasküler kollaps yer alır.

Enfeksiyon ve immünolojik durumlar

Metotreksat, aktif enfeksiyonla bağlantılı olarak kullanıldığında çok dikkatli olunmalıdır ve genellikle immün yanıtın açıkça baskılanması veya laboratuvar testlerinin immün yetmezliğe işaret ettiği hastalarda kontrendikedir.

Bazı durumlarda solunum yetmezliğine neden olacak şekilde Pnömoni meydana gelebilir. Metotreksat tedavisi ile ilişkili olarak *Pneumocystis carinii* pnömonisi de dâhil olmak üzere ölümcül olabilen fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Bir hasta pulmoner semptomlar gösterdiğinde, *Pneumocystis carinii* pnömonisi olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Aşılama

Metotreksat bağışıklık sisteminizi ve aşılama sonuçlarınızı etkileyebilir. Aynı zamanda immünolojik test sonuçlarınızı da etkileyebilmektedir. Aktif olmayan, kronik enfeksiyonlar (örn. herpes zoster (zona), verem, hepatit B veya C) alevlenebilmektedir, bu yüzden bunların varlığında özellikle dikkat edilmelidir. Canlı virüslerle aşılama tavsiye edilmez.

Deri toksisitesi: Fototoksisite riski nedeniyle, hasta güneş ışığından ve solaryumdan kaçınmalıdır.

Tedavi takibi

Metotreksat tedavisi alan hastalar, toksik etkilerin hemen tespit edilebilmesi için yakından izlenmelidir. Tedavi öncesi yapılan analizler arasında, diferansiyel ve trombosit sayımları, karaciğer enzimleri, hepatit B ve C enfeksiyonları için testler, böbrek fonksiyon testi ve akciğer röntgeni ile tam kan sayımı yer almalıdır. Metotreksatın toksik etkileri düşük dozlarda bile görülebilir ve bu nedenle tedavi edilen hastaların dikkatlice izlenmesi önemlidir. Erken tespit edilmeleri halinde istenmeyen etkilerin çoğu geri döndürülebilir niteliktedir.

Tedaviye başladıktan sonra veya dozda bir değişiklik olduğunda veya metotreksat seviyelerinin yükselmesi riskinin arttığı dönemlerde (örn. dehidrasyon) izlenmelidir.

Kemik iliği biyopsisi gerekiyorsa 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).

Hematopoitik supresyon: Metotreksat tarafından indüklenen hematopoitik 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 toksisitesinin başlangıcına özellikle dikkat edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde ya da karaciğer biyopsilerinde herhangi bir anormallik olması halinde veya tedavi sırasında böyle bir durum ortaya çıkarsa tedavi başlatılmamalı veya kesilmelidir. 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 hepatotoksiteyi yeterince tespit edip edemediğini belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir. Bu değerlendirme, risk faktörü olmayan hastalar ile risk faktörü olan hastalar (örn. aşırı alkol tüketimi, karaciğer enzimlerinin sürekli yükselmesi, karaciğer hastalığı öyküsü, ailede kalıtsal karaciğer bozuklukları öyküsü, diabetes mellitus, obezite ve önceden hepatotoksik ilaçlar veya kimyasallar kullanımı ve uzun süreli veya 1.5 g veya daha fazla kümülatif dozlarda metotreksat tedavisi) 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, dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

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

Bunların karaciğer üzerindeki potansiyel toksik etkisinden dolayı, *açıkça gerekmedikçe* metotreksat tedavisi sırasında ek hepatotoksik ilaçlar verilmemeli ve alkol tüketiminden kaçınılmalı veya büyük ölçüde azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Metotreksat ile birlikte diğer hepatotoksik ilaçlar (örn. Leflunomid) da kullanan hastalarda karaciğer enzimlerinin daha yakından izlenmesi gerekir. Aynı durum, hematotoksik ilaçların birlikte uygulanması durumunda da 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 bozulmuş böbrek fonksiyonu metotreksatın eliminasyonunu azaltarak ciddi advers reaksiyonlara neden olabilmektedir.

Olası böbrek yetmezliği durumunda (örn. yaşlı hastalarda), böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gerekir. Bu özellikle, metotreksat atılımını etkileyen, böbrek hasarına neden olan (örn. steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar) veya potansiyel olarak hematopoietik bozukluğa yol açabilen tıbbi ürünlerin birlikte uygulandığı durumlar için geçerlidir. Dehidrasyon ayrıca metotreksatın toksisitesini artırabilir. İdrarın alkalileştirilmesi ve idrar söktürme tavsiye edilir.

Solunum sistemi: Sıklıkla kan eozinofilisiyle ilişkili akut ya da kronik interstisyel pnömoni oluşabilir ve bu bağlamda ölümler de 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, romatolojik ve ilgili endikasyonlarda kullanılan metotreksatın pulmoner alveoler hemorajiye yol açtığı da bildirilmiştir. Bu durum vaskülit veya diğer eş zamanlı hastalıklarla da ilişkili olabilir. Pulmoner alveoler kanamadan şüphelenildiğinde tanıyı 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 hastalığından şüpheleniliyorsa, kortikosteroidlerle tedavi başlatılmalı ve metotreksat ile tedavi tekrardan başlatılmamalıdır.

Pulmoner semptomlar hızlı bir teşhis konmasını ve metotreksat tedavisinin kesilmesini gerektirir. Pnömoni her dozda ortaya çıkabilir.

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

Çocuklar

Metotreksat, pediatrik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Tedavide, çocuklar için yayınlanmış güncel tedavi protokollerini uygun olmalıdır. Ara doz intravenöz metotreksat (1 g/m²) ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemili pediatrik hastalarda, sıklıkla yaygın veya fokal nöbetler şeklinde ortaya çıkan ve beklenmedik şekilde artan sıklıkta görülen ciddi nörotoksisite bildirilmiştir. Tanısal görüntüleme çalışmalarında semptomatik hastaların yaygın olarak lökoensefalopati ve/veya mikroanjyopatik kalsifikasyonlara sahip olduğu belirtilmiştir.

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.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Siproflaksasin

Metotreksat atılımını muhtemelen azaltır (Toksosite riski artar).

Non-steroidal antiinflamatuar 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, bildirildiğine göre serum metotreksat seviyelerini yükseltir ve uzatır, bu durum şiddetli hematolojik ve gastrointestinal toksisiteden ölümlerle sonuçlanabilmektedir. NSAII preparatları ve salisilatların, hayvan modellerinde metotreksatın tübüler sekresyonunu azalttığı ve metotreksat seviyelerini artırarak toksisitesini artırabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, NSAII'ler ve düşük doz metotreksat ile birlikte tedavisi birlikte dikkatle uygulanmalıdır.

Nitrik oksit

Nitrik oksit kullanımı, metotreksatın folat metabolizması üzerindeki etkisini güçlendirerek şiddetli, öngörülemeyen miyelosupresyon ve stomatit gibi toksisitede artışa neden olmaktadır ve intratekal uygulama durumunda şiddetli, öngörülemeyen nörotoksisiteyi artırabilmektedir. Bu etki kalsiyum folinat uygulanarak azaltılabilir ancak nitrik oksit ve metotreksatın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Leflunomid

Metotreksat, leflunomid ile birlikte kullanıldığında, pansitopeni riskini artırabilir.

Probenesid

Renal tübüler transport probenesid kullanımı 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 kullanımı 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, hepatotoksisitede artış belirtileri açısından dikkatlice izlenmelidir.

Teofilin

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

Merkaptopürin

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

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlar

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

Furosemid

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

Vitaminler

Folik asit veya türevlerini içeren vitamin preparatları, sistemik olarak uygulanan metotreksata yanıtın azalmasına neden olabilir, ancak bununla birlikte folik asit eksikliğinin olduğu durumlar metotreksat toksisitesi riskini artırabilir.

Proton pompası inhibitörü

Literatür verileri, proton pompası inhibitörleri ile metotreksatın, özellikle yüksek dozda birlikte uygulanmasının, muhtemelen metotreksat toksisitesine yol açacak şekilde, yüksek ve uzun süreli plazma metotreksat ve / veya metabolit 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 kullanılmalıdır (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, kraniyofasiyal, kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi ve ekstremiteler ile ilgili) neden olduğu bildirilmiştir.

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

- Spontan düşüklere, 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, menstrüel 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 almalıdır (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

Geleneksel ve yüksek doz tedavisi

İstenmeyen etkilerin sıklığı ve şiddeti, uygulanan doza, maruz kalma süresine ve uygulama yöntemine bağlıdır, ancak yan etkiler, tüm dozlarda görülmüştür ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. İstenmeyen etkilerin çoğu erken bir aşamada tespit edildiğinde düzelebilir. Şiddetli reaksiyonlar meydana geldiğinde, doz azaltılmalı veya tedavi kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.9). Metotreksat ile tedaviye yeniden başlanılacaksa, bu ilaca daha fazla ihtiyaç duyulup duyulmayacağı değerlendirildikten sonra dikkatle tedaviye başlanmalıdır. Toksisitenin nüksetmesine ilişkin olarak daha fazla dikkatli olunmalıdır.

En sık bildirilen istenmeyen etkiler arasında ülseratif stomatit, lökopeni, mide bulantısı ve şişkinlik bulunur. Sık bildirilen diğer istenmeyen etkiler, kendini iyi hissetmeme, olağandışı yorgunluk, titreme ve ateş, baş dönmesi, enfeksiyonlara karşı direnç azalmasıdır. Yüksek dozda tedavi sırasında folinik asit ile tedavi, bir dizi istenmeyen etkiye karşı koyabilir veya bunları hafifletebilir. Lökopeni belirtileri varsa tedavinin geçici olarak kesilmesi önerilir.

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: Zona (*Herpes zoster*)

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

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)

Yaygın olmayan: Metotreksat tedavisi kesildikten sonra bazı vakalarda azalan bireysel lenfoma vakaları.

Çok seyrek: Tümör lizis sendromu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni, trombositopeni ve anemi

Yaygın olmayan: Pansitopeni, agranülositoz, hematopoitik bozukluklar

Seyrek: Megaloblastik anemi

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: Baş ağrısı, bitkinlik, sersemlik

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

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

Çok seyrek: Ağrı, ekstremitelerde kaslar asteni veya parastezi, miyasteni, tat duyusunda değişiklik (metalik tat), menenjizm (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: Perikardiyal tamponad, perikardiyal efüzyon, perikardit.

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Vaskülit

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

Bilinmiyor: Beyin ödemi, peteşi

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), malabsorpsiyon

Çok seyrek: Hematemez (kan kusma), toksik megakolon

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 ve karaciğer yetmezliği gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4.). Bilinmiyor: Metabolik hastalıklar

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, eksanlem, 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, telanjiektazi, 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 ülserler.

Çok seyrek: Libido kaybı, impotans, oligospermi, adet 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.

Sistemik organ toksisitesi

Lenfoma

Metotreksat tedavisinin kesilmesinden sonra remisyona girebilen malign lenfoma, düşük doz tedavisi gören hastalarda ortaya çıkabilir ve bu nedenle herhangi bir sitotoksik tedavi gerektirmeyebilir. İlk olarak metotreksat kesilmeli ve lenfoma gerilemezse uygun tedaviye başlanmalıdır.

Hematolojik

Metotreksat hematopoezi baskılayabilir ve anemi, aplastik anemi, pansitopeni, lökopeni, nötropeni ve / veya trombositopeniye neden olabilir. Metotreksat, maligniteleri ve hematopoezi etkileyen altta yatan faktörleri olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Neoplastik rahatsızlıkları tedavi ederken, metotreksat ile tedavi sadece potansiyel faydaların miyelosupresyon riskinden daha ağır basması koşuluyla verilmelidir.

Akciğerler

Akut veya kronik interstisyel pnömoni dahil olmak üzere metotreksatın neden olduğu akciğer hastalığı, tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilen potansiyel olarak tehlikeli bir komplikasyondur. Bu istenmeyen etki düşük dozlarda bildirilmiştir ve her zaman tamamen düzelmez. Ölümler bildirilmiştir. Kuru, balgamsız öksürük, ateş, göğüs ağrıları, dispne, hipoksemi ve akciğer röntgeni infiltrasyonu veya metotreksat tedavisi ile bağlantılı olarak ortaya çıkan spesifik olmayan pnömonit gibi pulmoner tutulum veya semptomlar, potansiyel olarak ciddi hasarı gösterebilir ve tedavinin kesilmesi ve dikkatli araştırma gerektirir. Tüm dozlarda akciğer değişiklikleri meydana gelebilir. Enfeksiyon olasılığı (pnömoni dahil) hariç tutulmalıdır.

Gastrointestinal

Dehidratasyonla sonuçlanan kusma, ishal veya stomatit ortaya çıkarsa, metotreksat tedavisi hasta iyileşene kadar kesilmelidir. Hemorajik enterit ve bağırsak delinmesine bağlı ölümler meydana gelebilir. Metotreksat, peptik ülser veya ülseratif kolitli hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Folinik asitli gargaralarla stomatit önlenabilir veya hafifletilebilir.

Karaciğer

Metotreksat, potansiyel bir akut hepatit ve kronik (fibroz ve siroz) hepatotoksisite riski içerir. Kronik toksisite potansiyel olarak ölümcüldür ve genellikle uzun süreli kullanımdan sonra (genellikle 2 yıl veya daha uzun süre sonra) ve 1,5 g'dan daha yüksek toplam kümülatif dozdan sonra ortaya çıkar. Psoriasis hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, hepatotoksisitenin kümülatif dozla orantılı olduğu ve alkolizm, aşırı kilo, diyabet ve yaşla güçlendiği görülmüştür.

Karaciğer enzim değerlerinde geçici bozulma, sıklıkla metotreksat tedavisinden sonra görülür ve genellikle tedavinin düzenlenmesini gerektirmez. Mevcut anormal karaciğer değerleri ve / veya serum albümininde azalma şiddetli hepatotoksisiteye işaret edebilir.

Metotreksat, hepatit B enfeksiyonlarının yeniden aktivasyonuna ve hepatit C enfeksiyonlarının şiddetlenmesine, bazı durumlarda ölümle sonuçlanan vakalara neden olmuştur. Metotreksatın kesilmesinin ardından bazı hepatit B reaktivasyonu vakaları meydana gelmiştir. Daha önce hepatit B veya C enfeksiyonu geçirmiş hastalarda herhangi bir karaciğer hastalığı oluşumunu araştırmak için klinik ve laboratuvar testleri yapılmalıdır. Bu araştırmalara dayanarak, metotreksat ile tedavi belirli hastalar için uygun olmayabilir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda, metotreksatın istenmeyen etkileri (özellikle stomatit) şiddetlenebilir.

Böbrekler

Metotreksat, akut böbrek yetmezliğine neden olabilecek böbrek hasarına neden olabilir. Yüksek doz tedaviyi takiben böbrek fonksiyonu, sistemik metotreksat toksisitesinin bir sonucu olarak metotreksat atılımı inhibe edilecek kadar kötüleşebilir. Böbrek yetmezliğini önlemek için idrarın alkalileştirilmesi ve yeterli sıvı alımı (en az 3l / gün) önerilir. Serum metotreksat ve böbrek fonksiyonunun ölçülmesi önerilir.

Cilt

Tek veya tekrarlayan dozlarda metotreksat ile oral, intramüsküler, intravenöz veya intratekal

tedaviden birkaç gün sonra toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme dahil olmak üzere bazı vakalarda ölümcül cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Metotreksat kullanımından sonra radyasyon dermatiti ve güneş yanığı belirginleşebilir.

CNS

Kraniospinal radyoterapi uygulanan hastalarda intravenöz metotreksat tedavisinden sonra lökoensefalopati raporları bulunmaktadır. Orta derecede yüksek intravenöz metotreksat dozu (1 g/ m²) ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemili çocuklarda beklenmedik bir artışla birlikte sıklıkla jeneralize veya fokal nöbetler şeklinde ortaya çıkan şiddetli nörotoksisite bildirilmiştir. Semptomatik hastalarda röntgen incelemelerinde sıklıkla lökoensefalopati ve / veya mikroanjyopatik kalsifikasyonlar görülmüştür.

Kronik lökoensefalopati, aynı zamanda, eşlik eden kranial radyoterapi olmasa bile, folinik asit ile birlikte tekrarlanan yüksek doz metotreksat ile tedavi edilen hastalarda da bildirilmiştir. Metotreksat tedavisinin kesilmesi her zaman tam iyileşme ile sonuçlanmamıştır. Metotreksat tabletlerle tedavi edilen hastalarda lökoensefalopati de bildirilmiştir.

Yüksek dozda tedavi gören hastalarda geçici bir akut nörolojik sendrom gözlenmiştir. Bu nörolojik sendromun tezahürleri anormal davranışlar, geçici körlük dahil fokal sensorimotor semptomları ve anormal refleksleri içerebilir. Kesin nedeni belirsizdir.

Baş ağrısından felç, koma ve inme benzeri epizodlara kadar değişen nörolojik yan etki vakaları, özellikle sitarabin ile birlikte ilaç alan çocuklarda ve adolesanlarda bildirilmiştir.

Intratekal tedavi

Organ sistem sınıfı	Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)
Merkezi ve periferik sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, kimyasal araknoidit, subakut nörotoksisite, nekrotizan demiyelinizan lökoensefalopati
Gastrointestinal hastalıklar	Mide bulantısı ve kusma
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi koşulları	Ateş

Metotreksatın intratekal uygulanmasından birkaç saat sonra ortaya çıkabilen kimyasal araknoidit, bakteriyel menenjitte olduğu gibi beyin omurilik sıvısında baş ağrısı, sırt ağrısı, boyun tutulması, kusma, ateş, menenjizm ve pleositoz ile karakterizedir. Araknoidit genellikle birkaç gün içinde

kaybolur.

Sık tekrarlanan intratekal uygulamadan sonra yaygın olan subakut nörotoksisite, esas olarak beyindeki veya omurilikteki motor fonksiyonları etkiler. Paraparezi / parapleji, bir veya daha fazla spinal sinir kökü tutulumu, tetrapleji, serebellar disfonksiyon, kraniyal sinir felci ve epileptik nöbetler meydana gelebilir.

Nekrotizan demiyelinizan lökoensefalopati, intratekal tedaviye başladıktan birkaç ay veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. Durum, sinsi başlangıç, konfüzyon, sinirlilik ve uyku hali ile ilerleyen nörolojik bozulma ile karakterizedir. Nihayetinde şiddetli demans, dizartri, ataksi, spastisite, nöbetler ve koma meydana gelebilir. Durum ölümcül olabilir. Lökoensefalopati, esas olarak, kraniyal radyoterapi ve / veya sistemik olarak uygulanan metotreksat ile kombinasyon halinde büyük miktarlarda intratekal metotreksat alan hastalarda görülür.

Nörotoksisite belirtileri (meningeal inflamasyon, geçici veya kalıcı parezi, ensefalopati) intratekal metotreksat uygulamasından sonra izlenmelidir.

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, 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 3599).

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 baskılamadaki 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 alkalınleştirilmesi gerekebilir. Ne standart

hemodiyaliz ne de periton diyalizinin metotreksatın eliminasyonunu arttırmadığı gösterilmiştir. Metotreksat zehirlenmesinde akut aralıklı hemodiyaliz ve yüksek geçirgenliğe sahip diyalizatör kullanımını 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
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 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 hücrelerin çoğalma normal dokulardan daha fazla olduğunda, normal dokularda irreversible hasar olmaksızın malignite gelişimini bozabilir.

Metotreksat ayrıca kısmen lenfosit çoğalmasının inhibisyonunun bir 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.

Kg başına 0,1 mg (metotreksat) dozlarda, metotreksat gastrointestinal sistemden tamamen emilir, daha yüksek oral dozlar tamamen 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 konsantrasyonlarda olacak şekilde vücut dokularına geniş çapta 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 şekle 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 yarıştıklarında hücre içi metotreksatın yüksek bir konsantrasyonu artmış poliglutam 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 böbreklerdir 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 verdiği için 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 sıcaklığında, ışıktan koruyarak, çocukların ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ml'sinde 50 mg Metotreksat içeren 1 flakonluk ambalajlardadır.

6.6. Beşeri 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 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 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 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. Sitosititik preparatlar hamile personel tarafından kullanılmamalıdır.

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

Sitostatikler kılavuzuna göre kullanılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

208/60

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.07.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ