

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEXTU® 50 mg/2 ml IM/IV/IA/IT enjeksiyon ve infüzyon için çözelti içeren flakon
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Çözeltinin 1 ml'si 25 mg metotreksat içermektedir.
Her bir flakon (2 ml) içerisinde;

Etkin madde:

Metotreksat 50 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 9.80 mg

Sodyum hidroksit y.m.

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon ve infüzyon için çözelti
Sarımsı, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kanser tedavisinde:

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve çocuklar:

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

Dozaj şeması klinik kullanıma bağlı olarak önemli ölçüde değişkendir.

Metotreksat, tek başına ve diğer sitotoksik ilaçlarla, hormonlarla, radyoterapiyle veya cerrahi müdahalelerle birlikte çok çeşitli neoplastik hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılmıştır. Dolayısıyla dozaj şeması, özellikle 150 mg/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 $12-25 \text{ mg}$ intramüsküler, intravenöz veya 15 mg oral (bir kapsül) verilir. Kurtarma tedavisi genellikle metotreksat infüzyonunun başlangıcından 8-24 saat sonra başlar. Düşük doz (1000 mg 'dan az) metotreksat uygulandığında 48-72 saat, her 6 saatte bir verilen bir kapsül kalsiyum folinat (15 mg) yeterli olabilir.

Aşağıdaki dozlar sadece örnekleme için verilmiştir:

Lösemi:

4-6 hafta için, günde bir defa diğer sitostatik ajanlarla kombinasyonda 3.3 mg/m^2 .

İki haftada bir 2.5 mg/kg .

İdame tedavisinde haftada 30 mg/m^2 .

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

Haftada bir diğer sitostatik ajanlarla birlikte 20 mg/m^2 .

Non-Hodgkin lenfoma:

Kombinasyon tedavisi haftada bir veya 3 hafta aralıklarla 500 mg/m^2 ve 2000 mg/m^2 arasında değişir.

Haftada bir 7500 mg/m^2 IV.

Meme kanseri:

Sitostatik ajanlarla birlikte 40 mg/m^2 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 $15-30 \text{ mg}$.

Uygulama şekli:

Yetişkinler ve çocuklar:

Metotreksat intramüsküler, intravenöz (bolus enjeksiyon veya infüzyon şeklinde), intraarteriyel yolla ve intratekal olarak uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

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

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

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda metotreksat kullanımı için herhangi bir dozaj önerisi bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlılarda dozun azaltılması gerekebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Tedaviye başlamadan göğüs röntgeni önerilebilir.

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

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

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

Önemli hepatik fonksiyon anomalileri gelişirse verilecek metotreksat dozları en azından iki hafta için ertelenmelidir. Daha önceden var olan karaciğer hasarı veya fonksiyon

bozukluklarının bulunması özel bir dikkat gerektirmektedir. Hepatotoksik olma ihtimali olan (alkol dahil) ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kemoterapide metotreksat kullanımında ön tedavi ve periyodik hematolojik incelemeler, yaygın hemopoietik supresyon advers etkisinden dolayı önemlidir. Metotreksatın neden olduğu hemopoietik supresyon aniden ve güvenli dozajlarda belirgin bir şekilde ortaya çıkabilir. Beyaz hücre ya da trombosit sayılarında herhangi bir belirgin düşme ilacın derhal kesilmesini ve uygun destekleyici tedavi yapılmasını gerektirir. Malign hastalığı olan ve daha önceden kemik iliği aplazisi, lökopeni, trombositopeni veya anemisi bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

Karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklik olmaksızın ortaya çıkabilecek karaciğer toksisitesi görünümüne özel dikkat sarf edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde veya karaciğer biyopsisinde önceden var olan veya tedavi sırasında ortaya çıkan herhangi bir anormallik olursa tedavi başlatılmamalıdır veya tedavi kesilmelidir. Böyle anormallikler doktorun kararı doğrultusunda önerilen tedaviden sonra 2 hafta içinde normale dönmektedir.

Sitostatik kullanımı ulusal kurullara göre yapılmalıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

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

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

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

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

Siprofloksasin uygulanmasına bağlı olarak metotreksatın renal tübüler transportu engellenebilir. Bu metotreksatın plazma seviyelerinin ve toksik reaksiyonlarının artışına neden olabilir. Siprofloksasin terapisi ile birlikte metotreksat terapisi alan hastalar dikkatlice izlenmelidir.

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

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

Vinka alkaloidleri hücre içi metotreksat ve metotreksat poliglutamatları artırabilir.

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

Azot oksit kullanımıyla birlikte stomatit ve benzeri yan etkiler gözlenebilir.

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

Asitretin ile birlikte kullanımında hepatit meydana gelebilmektedir.

Levetirasetam

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

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

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

Metotreksat anne sütüne geçtiği için tedavi boyunca emzirme kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıklıklar şeklinde listelenmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyona karşı direnç azalması, farenjit

Yaygın: Ateş

Yaygın olmayan: Çeşitli bölgelerde Herpes zoster, *Pneumocystis carini* pnömonisi, enfeksiyon veya septisemi, fırsatçı reaksiyonlar gelişebilir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni

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

Yaygın olmayan: Trombositopeni, pansitopeni, nötropeni, agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipogamaglobulinemi

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, konfüzyon, ruhsal değişiklikler

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Sersemlik, baş ağrısı

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

Yaygın: Uyuşukluk

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

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme

Yaygın olmayan: Göz iritasyonu

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Perikardiyal efüzyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Çeşitli bölgelerde vaskülit, hemoraji meydana gelebilir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

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

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

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın: Bulantı, kusma, stomatit, diyare

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

Hepatobiliyer hastalıklar

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

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

Seyrek: Akut hepatit ve hepatoksisite

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, eksanlem, eritem

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

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

Çok seyrek: Furonküloz, talenjektazi, akut paronikya

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Kreatinin klerensinde azalma

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

Seyrek: Hiperürisemi, serumda üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış

Çok seyrek: Azotemi, hematüri, proteinüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Libido kaybı/impotans, vajinit, vajina ülserleri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

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

Araştırmalar

Çok yaygın: Transaminazlarda geri dönüşümlü 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.

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 artış olur fakat deliller tam değerlendirme yapmak için yetersizdir. Metotreksatın insanlarda tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki kısa bir süre içinde fertilitenin bozulmasına, oligospermiye, menstrüel fonksiyon bozukluğuna ve amenoreye neden olduğu bildirilmiştir.

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antimetabolitler

ATC kodu: L01BA01

Metotreksat antimetabolitler olarak bilinen sitotoksik ajanlar sınıfından bir folik asit türevidir. Özellikle hücre bölünmesinin "S" fazında etki gösterir, dihidrofolat redüktaz enziminin kompetitif inhibisyonuyla dihidrofolatın DNA sentezi ve hücresel replikasyon işlevi basamaklarında gerekli olan tetrahidrofolata dönüşümünü önleyerek etkir. Malign hücreler, kemik iliği, fetal hücreler, bukkal ve intestinal mukoza ve idrar kesesi hücreleri gibi aktif olarak çoğalan dokular metotreksatın etkilerine genellikle daha duyarlıdır. Malign

dokulardaki hücrel çoğalma normal dokulardakinden daha fazla olduğunda, normal dokularda irreversibl hasar olmaksızın malignite gelişimini bozabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

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

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

Biyotransformasyon:

Metotreksat başlıca üç şekilde metabolize olur: özellikle yüksek doz infüzyondan sonra karaciğerde aldehid dehidrogenaz ile 7-hidroksimetotreksat oluşur; dihidrofolat redüktaza 200 kez daha düşük afiniteye sahip olmasına rağmen metotreksatın hücreye alınımında, poliglutamilasyon ve DNA sentezinin inhibisyonunda rol oynayabilir. 2,4-diamino-N-metilpteroik asid (DAMPA) barsaktaki bakteriyel karboksipeptidaz tarafından oluşturulmaktadır. Metotreksatın intravenöz 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 böbreklerledir ve verilen doza ve uygulama yoluna bağlıdır. İntravenöz uygulama ile

uygulanan dozun %80-90'ı 24 saat içinde idrarla değişmemiş şekilde atılır. Uygulanan dozun %10'u ya da daha azı kadar sınırlı miktarda safra ile atılımı vardır. Metotreksatın enterohepatik dolaşımı ileri sürülmüştür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Metotreksat başlıca hızlı çoğalan dokular üzerinde etkilidir.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit
Sodyum klorür
Hidroklorik asit
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

18 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakon 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan korunmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

Açılmamış flakonun kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

Ürün uygun seyreltme sıvıları ile seyreltikten sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, gri klorobutil tıpa ve Alu flip-off açık gri kapaklı Tip I cam flakon

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

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

Parenteral metotreksat preparatları aşağıdaki intravenöz infüzyon sıvıları ile seyreltildiğinde 24 saat stabildir: % 0.9 sodyum klorür, 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 emici kâğıt ile kaplanmış olmalıdır. İlacın kaza ile göze ve deriye temas etmemesi için koruyucu eldiven ve gözlük kullanılması gerekir. Metotreksat vesikant değildir ve deri ile temas ettiğinde deriye zarar vermez. Fakat derhal su ile yıkanmalıdır. Geçici bir batma hissi krem ile tedavi edilebilir. Herhangi bir yol ile belli miktar metotreksat sistemik absorpsiyon tehlikesi varsa kalsiyum lökovorin verilmelidir.

Sitostatik preparatlar gebe personel tarafından kullanılmamalıdır.

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

Sitostatikler kılavuzuna göre kullanılır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş

Koşuyolu Cad. No:34

34718 Kadıköy / İstanbul

Telefon: +90 (216) 544 90 00

Faks: +90 (216) 545 59 92

e-mail: info@onkokocsel.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/598

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ