

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEKSRATU 12,5 mg/ 0,5 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

12,5 mg metotreksat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 2,45 mg

Sodyum hidroksit k.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk solüsyon içeren kullanıma hazır şırınga
Sarı renkli, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MEKSRATU aşağıda belirtilenlerin tedavisinde endikedir:

- Yetişkin hastalardaki aktif romatoid artritte,
- Non-steroid antiinflatuvar ilaçlara (NSAİİ) cevabın yetersiz olduğu aktif juvenil idiopatik artrit (JİA) poliartritik formları,
- Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen yetişkin hastalardaki şiddetli ve jeneralize psöriazis ve aktif psöriatik artritte,
- Tiyopürin tedavisine yanıt vermeyen veya toleransı olmayan yetişkin hastalarda hafif veya orta şiddetli Crohn hastalığının tedavisinde tek başına veya kortikosteroidler ile kombine olarak kullanımını endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

MEKSRATU, tıbbi ürünün çeşitli özelliklerini ve etki şeklini bilen doktorlar tarafından reçetelendirilmelidir. MEKSRATU haftada bir kez enjekte edilir.

Hasta haftada bir kez uygulanması hakkında açıkça bilgilendirilmelidir. Enjeksiyon için hafta içi sabit ve uygun bir gün belirlenmesi tavsiye edilir.

Metotreksat eliminasyonu üçüncü bir dağılım aralığına sahip olan hastalarda (assit, plevral efüzyon) azalır. Bu hastaların özellikle toksisite için dikkatli izlenmesi gerekir. Doz azaltılması ya da bazı durumlarda metotreksat uygulamasının kesilmesi gerekir (bkz. bölüm 5.2 ve 4.4).

Romatoid artritli yetişkin hastalarda doz:

Tavsiye edilen başlangıç dozu, haftada bir kez subkutan olarak uygulanan 7,5 mg metotreksat'tır. Hastalığın kişideki aktivitesine ve hastanın toleransına bağlı olarak başlangıç dozu dereceli olarak haftada 2,5 mg arttırılabilir. Haftalık doz 25 mg'ı geçmemelidir. Bununla birlikte, 20 mg/hafta'yı aşan doz özellikle kemik iliği supresyonu gibi toksisitede önemli bir artış ile ilişkilidir. Yaklaşık 4-8 hafta sonra, tedaviye cevap beklenebilir. Terapötik olarak istenilen sonucun elde edilmesi üzerine doz dereceli olarak en düşük etkin idame dozuna azaltılmalıdır.

Psöriazis ve psöriatik artrit hastalarında doz:

Tedaviden bir hafta önce idiyosenkratik advers reaksiyonları belirlemek için, 5-10 mg'lık bir test dozunun parenteral olarak uygulanması tavsiye edilmektedir. Tavsiye edilen başlangıç dozu, haftada bir kez subkutan olarak uygulanan 7,5 mg metotreksat'tır. Doz dereceli olarak arttırılabilir fakat genellikle haftalık doz 25 mg'ı geçmemelidir. Bununla birlikte, 20 mg/hafta'yı aşan doz özellikle kemik iliği supresyonu gibi toksisitede önemli bir artış ile ilişkilidir. Yaklaşık 2 – 6 hafta sonra, tedaviye cevap beklenebilir. Terapötik olarak istenen sonucun elde edilmesi üzerine doz dereceli olarak en düşük etkin idame dozuna azaltılmalıdır.

Crohn hastalığı olan yetişkin hastalarda doz:

- Başlangıç tedavisi:

Subkutan olarak uygulanan 25 mg/hafta

- İdame tedavisi:

Subkutan olarak uygulanan 15 mg/hafta

Yaklaşık olarak 8-12 hafta sonra tedaviye cevap beklenebilir.

Pediyatrik popülasyonda metotreksatın Crohn hastalığının tedavisi için kullanımı ile ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:

Bu tıbbi ürün sadece tek kullanım içindir.

MEKSRATU subkutan yolla uygulanır.

Toplam tedavi süresine doktor tarafından karar verilmelidir.

Not: Eğer oral uygulama parenteral uygulamayla değiştiriliyorsa, oral uygulamadan sonra metotreksatın değişken biyoyararlanımına bağlı olarak doz azaltılması gerekebilir.

Mevcut tedavi kılavuzlarına göre folik asit ilavesi düşünülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

MEKSRATU zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Aşağıdaki tabloya göre doz ayarlaması yapılmalıdır:

Kreatinin klerensi (mL/dak)	Doz
>50	% 100
20-50	% 50
<20	MEKSRATU kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

MEKSRATU, özellikle alkole bağlı karaciğer hastalığı geçirmiş veya geçirmekte olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Eğer bilirubin > 5mg/dl (85,5 µmol/l) ise, MEKSRATU kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon

Juvenil idiyopatik artrit poliartritik formlarının görüldüğü 16 yaşından küçük çocuklarda doz: Tavsiye edilen doz haftada bir kez 10 – 15 mg/m² vücut yüzey alanı (BSA)'dır. Tedaviye cevap alınamaması durumunda haftalık doz haftada bir kez 20 mg/m² (BSA) olarak arttırılabilir. Fakat eğer doz arttırılırsa izleme sıklığının artması gerekmektedir.

Juvenil idiyopatik artritli çocuk/ergen hastalar tedavi için her zaman bir romatoloji uzmanına sevk edilmelidir.

Çocuklarda kullanıma ilişkin kısıtlı veriye bağlı olarak, juvenil idiyopatik artritte kullanım subkutan enjeksiyonla sınırlandırılmıştır.

3 yaşın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenilirlik ile ilgili yeterli deneyim olmadığından, bu yaş grubunda kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon

Yaşın artmasıyla beraber folat rezervlerinin azalmasıyla olduğu kadar, azalan karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak yaşlı hastalarda doz azaltılmasına gidilebilir.

Üçüncü bir dağılım aralığına sahip olan hastalar (plevral efüzyon, assit):

Metotreksat yarılanma ömrü üçüncü bir dağılım aralığına sahip olan hastalarda normal zamandan 4 kat daha uzun olduğu için, doz azaltılması veya bazı vakalarda metotreksat uygulamasının kesilmesi gerekli olabilir (bkz. bölüm 5.2 ve 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

MEKSRATU aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Metotreksat veya bölüm 6.1' de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, eğer bilirubin > 5 mg/dl ise (85.5 umol/l) (bkz. bölüm 4.2)
- Alkol bağımlılığı
- Şiddetli renal yetmezlik (kreatinin klerensi 20 mL/dak'dan az, bkz. bölüm 4.2 ve 4.4)
- Kemik iliğinde hipoplazi, lökopeni, trombositopeni veya belirgin anemi gibi önceden mevcut kan diskrazisi
- İmmün yetmezliği

- Tüberküloz, HIV ve diğer immün yetmezlik sendromları gibi ciddi, akut veya kronik enfeksiyonlar
- Ağız boşluğu ülserleri ve bilinen aktif gastrointestinal ülser hastalığı, stomatit (ağız mukozasının iltihabı)
- Gebelik ve laktasyon (bkz. bölüm 4.6)
- Canlı aşılarda eş zamanlı olarak kullanılması

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Dozun yanlış hesaplanması nedeniyle intravenöz uygulama ile ilişkili ölümcül toksisite rapor edilmiştir. Doz hesaplanırken özel dikkat gösterilmelidir (bkz. 4.2 pozoloji ve uygulama).

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

Fertilite

Metotreksat tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra kısa bir süre için insanlarda fertilite bozukluğu, oligospermi, menstrual bozukluk ve amenore yol açtığı raporlanmıştır, uygulama periyodu sırasında spermatogenez ve oogenezin etkilenmesi-tedavinin kesilmesi ile geri dönen etkiler.

Teratojenite - Üreme riski

Metotreksat insanlarda embriyotoksisite, abortus ve fetal malformasyonlara neden olur. Bu nedenle üreme, gebelik kaybı ve doğumsal malformasyonlar üzerindeki olası etkiler çocuk doğurma çağındaki kadın hastalarla tartışılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6). Onkolojik olmayan endikasyonlarda, Metotreksat kullanılmadan önce gebeliğin yokluğu doğrulanmalıdır. Cinsel olgunluk yaşındaki kadınların tedavisinde, tedavi sırasında ve en az altı ay boyunca etkili kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

Erkeklerde kontrasepsiyon önerileri için 4.6. Bölüme 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 azaltabilir.

Metotreksat ve NSAİİ'ler

Metotreksat (genellikle yüksek dozda) ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) eşzamanlı olarak tedavide uygulanması ile ilişkili, beklenmeyen şiddetli (ölümcül olabilmesi de dahil olmak üzere) miyelosupresyon, aplastik anemi ve gastrointestinal toksisite rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.5).

Metotreksat tedavisi ve eşlik eden radyoterapi yumuşak doku nekrozu ve osteonekroz riskini artırabilir. Metotreksatın intravenöz olarak verilmesi, muhtemelen ölümcül sonuçlanan akut ensefalit ve akut ensefalopati ile sonuçlanabilir.

Metotreksat ve plevral efüzyon/asitler

Metotreksat, sıvı koleksiyonlarından (örneğin plevral efüzyon, asit) yavaşça elimine edilir. Bu, uzamış bir terminal yarı ömür 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 siyah dışkı olursa, 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 tedavi ile ilişkili olarak veya yüksek doz tedavide, Metotreksat koruyucu maddeler içeren çözeltilerle karıştırılmamalıdır (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 Gasping sendromu bildirilmiştir. Belirtiler arasında hızlı solunum problemleri, hipotansiyon, bradikardi ve kardiyovasküler kollaps vardır.

Enfeksiyon veya immünolojik durumlar

Metotreksat, aktif enfeksiyonla bağlantılı olarak büyük bir dikkatle kullanılmalıdır ve genellikle immün yanıtı belirgin olarak baskılanmış olan hastalarda veya immün yetmezliğin laboratuvar testleri ile gösterildiği hastalarda kontrendikedir.

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

İmmünizasyon

Metotreksat, immünolojik testlerin sonuçlarını engelleyebilir. Bir aşılardan sonra bağışıklık kazandırma metotreksat tedavisi ile birlikte daha az etkili olabilir. Olası aktivasyon nedeniyle aktif olmayan kronik enfeksiyonların (örneğin, herpes zoster, tüberküloz, hepatit B veya C) varlığında özellikle dikkatli olunmalıdır. Canlı virüslerle immünizasyon normalde önerilmez.

Deri toksisitesi

Fototoksisite riski nedeniyle, hasta güneş ışığından ve solaryumdan kaçınmalıdır.

İzleme tedavisi

Metotreksat ile tedaviye başlayan hastalar, toksik etkilerin derhal tespit edilebilmesi için dikkatle izlenmelidir. Tedavi öncesi analiz, diferansiyel ve trombosit sayısı, karaciğer enzimleri, hepatit B ve C enfeksiyonları için testler, böbrek fonksiyon testi ve akciğer röntgeni ile tam kan sayımını içermelidir. Metotreksatın toksik etkileri düşük dozlarda bile görülebilir ve bu nedenle tedavi gören hastaların dikkatlice izlenmesi önemlidir. İstenmeyen etkilerin çoğu, erken saptanmaları durumunda geri dönüşlüdür.

Tedavinin başlamasından sonra veya dozda değişiklik olduğunda veya artmış metotreksat seviyeleri riski olan periyotlarda (örneğin dehidrasyonda), izleme yapılmalıdır. Gerekli durumlarda kemik iliği biyopsisi 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 tedavisine sadece yarar şiddetli miyelosüpresyon riskinden fazlaysa devam edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Hematopoetik baskılama: Metotreksatın neden olduğu hematopoetik baskılanma, aniden ve görünüşte güvenli olan dozlarda ortaya çıkabilir. Lökositlerde veya trombositlerde önemli bir düşüş olması durumunda derhal tedaviye son verilmeli ve uygun destekleyici tedavi başlatılmalıdır. Hastalara enfeksiyon düşündüren tüm belirti ve bulguları bildirmeleri talimatı verilmelidir. Hematotoksik ilaçlar (örneğin, leflunomid, trimetoprim / cotrimoxazol ve sitarabin) alan hastalarda, kan sayımı ve trombositler yakından izlenmelidir.

Karaciğer fonksiyon testleri

Karaciğer toksisitesinin ortaya çıkması halinde özel dikkat gösterilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde veya karaciğer biyopsisinde mevcut ya da tedavi süresince gelişen herhangi bir anormallik durumunda tedavi yeniden düzenlenmelidir veya durdurulmalıdır. Bu gibi anomaliler, hekimin insiyatifinde yeniden başlanılan tedavi sonrasında iki hafta içinde normale dönmelidir. Birbirini izleyen karaciğerin kimyasal testlerinin veya tip III kollajen propeptidinin hepatotoksititeyi yeteri kadar belirleyip belirlemediğinin saptanması için daha fazla araştırma gereklidir. Değerlendirme hiç risk faktörü olmayan hastalar ile aşırı alkol kullanımı olan, karaciğer enzimlerinde kalıcı artışlar gözlenen, karaciğer hastalığı geçmişı olan, ailede genetik karaciğer hastalığı bulunan, diyabeti olan, obezite hastalığı olan, geçmişte uzun süre hepatotoksik ilaçlara ya da kimyasallara maruz kalmış olan ve uzun süre veya 1.5 g veya daha fazla kümülatif dozda metotreksat tedavisi almış olan gibi risk faktörü olan hastalar arasında ayrı olarak değerlendirilmelidir.

Serumda karaciğer enzimlerinin kontrolü: Transaminazlarda normalin iki ya da üç katı geçici yükselmeler hastalar tarafından % 13 – 20 sıklıkta bildirilmiştir. Karaciğer enzimlerinde sabit bir yükseliş durumunda, dozda bir azaltma veya tedavinin kesilmesi düşünölmelidir.

İnsüline bağımlı diyabet

İnsülin 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 kaçınılması veya büyük ölçüde azaltılması gerekir (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer hepatotoksik ilaçları (örn., Leflunomid) birlikte alan hastalarda, karaciğer enzimlerinin

daha yakın takibi yapılmalıdır. Aynı zamanda, hematotoksik ilaçlar ile birlikte uygulandığında 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 testleriyle ve idrar tahlili ile izlenmelidir. Metotreksat başlıca böbrekler yoluyla elimine edildiğinden, ciddi istenmeyen etkilere yol açabilecek böbrek yetmezliği durumunda serum konsantrasyonlarının yükselmesi beklenir. Böbrek fonksiyonunun bozuk olabileceği durumlarda (örn. yaşlılarda), daha sık aralıklarla izleme yapılmalıdır. Bu durum özellikle, metotreksatın eliminasyonunu etkileyen ve böbrek hasarına neden olan (örn. non-steroid antiinflamatuar ilaçlar) ya da potansiyel olarak kan oluşumunda bozukluğa neden olabilen tıbbi ürünler ile aynı anda verildiğinde uygulanmalıdır. Dehidrasyon, ayrıca metotreksatın toksisitesini artırabilir. İdrarın alkalileştirilmesi ve yüksek diürez artırılması tavsiye edilir.

Solunum sisteminin değerlendirilmesi

Genellikle kan eozinofili ile ilişkili akut veya kronik interstisyel pnömoni oluşabilir ve ölüm bildirilmiştir. Belirtiler tipik olarak dispne, öksürük (özellikle de üretken olmayan kuru bir öksürük) ve her takip muayenesinde hastaların izlenmesi gereken ateşi içerir. Hastalara pnömoni riski konusunda bilgi vermeli ve sürekli öksürük veya dispne gelişmesi durumunda derhal doktora başvurmaları önerilmelidir.

Ek olarak, romatolojik ve ilgili endikasyonlarda kullanılan metotreksat ile pulmoner alveoler hemoraji bildirilmiştir. Bu olay vaskülit ve diğer komorbiditelerle de ilişkili olabilir. Teşhisi doğrulamak için pulmoner alveoler hemorajiden şüphelenildiğinde, acil muayene düşünülmelidir

Akciğer semptomları olan hastalarda metotreksat kesilmeli ve enfeksiyon ve tümörleri ekarte etmek için kapsamlı bir inceleme (göğüs röntgeni dahil) yapılmalıdır. Metotreksatın neden olduğu akciğer hastalığından şüpheleniliyorsa, kortikosteroidlerle tedaviye başlanmalı ve metotreksat ile tedaviye yeniden başlanmamalıdır.

Metotreksatın neden olduğu akciğer hastalıkları her zaman tamamen geri dönüşümlü değildir.

Akciğer semptomları için hızlı bir tanı gerektirir ve metotreksat tedavisi sonlandırılmalıdır. Tüm dozlarda pnömonitis görülebilir.

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

Pediyatrik popülasyon Metotreksat, pediyatrik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Tedavi pediyatrik popülasyon için güncel olarak yayınlanan terapi protokollerini takip etmelidir. orta doz intravenöz metotreksat (1 g / m²) ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemili pediyatrik

hastalarda sık olarak jeneralize veya fokal nöbetler olarak ortaya çıkan ciddi nörotoksisite, beklenmedik şekilde artmış sıklıkta bildirilmiştir.

Semptomatik hastaların, tanısal görüntüleme çalışmalarında lökoensefalopati ve / veya mikroanjyopatik kalsifikasyonları olduğu yaygın olarak görüldü.

Yaşlılık

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 dozunda 23 mg'dan (1 mmol) daha az sodyum ihtiva eder. Yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Siprofloksasin

Metotreksatın atılımını muhtemelen azaltır (artan toksisite riski).

Non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

NSAİİ müstahzarları osteosarkom gibi durumların tedavisinde kullanılan yüksek metotreksat dozlarından önce birlikte verilmemelidir. Yüksek dozlarda metotreksat ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı serum metotreksat seviyelerini yükselttiği ve uzattığı, ağır hematolojik ve gastrointestinal toksisiteden ölümlere neden olduğu bildirilmiştir. NSAİİ müstahzarları ve salisilatlar hayvan modellerinde metotreksatın tübüler sekresyonunu düşürdüğü ve artan metotreksat seviyeleri ile toksisitenin artışına neden olduğu rapor edilmiştir. Düşük doz metotreksat ile NSAİİ'lerin birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Nitröz oksit

Nitröz oksit kullanımı folat metabolizması üzerinde metotreksatın etkisini artırır, intratekal uygulama ile öngörülemeyen, ağır miyelosupresyon, stomatit ve nörotoksisite gibi artan toksisiteye neden olur. Bu etki kalsiyum folinat uygulaması ile azaltılabilir. Metotreksat ile nitröz asitin birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Leflunomid

Metotreksat lenflunomid ile birlikte kullanıldığında pansitopeni'nin riskini arttırabilir.

Penisilinler

Penisilinler metotreksatın renal klirensini düşürebilir. Hematolojik ve gastrointestinal toksisite, yüksek ve düşük dozlu metotreksat kombinasyonunda gözlenmektedir.

Oral antibiyotikler

Tetrasiklinler, kloramfenikol ve emilmeyen geniş spektrumlu antibiyotikler gibi oral antibiyotikler, metotreksatın intestinal absorpsiyonunu azaltır ya da bağırsak florası inhibisyonu veya bakteriyel metabolizmanın baskılanması yoluyla enterohepatik sirkülasyonu bozabilir. İzole vakalarda trimetoprim/ sülfamethoksazol metotreksat ile tedavi edilen hastalarda

muhtemelen azalan túbüler sekresyondan dolayı ve/veya ek antifolat etkisinden dolayı miyolosüpresyonu arttırdığı bildirilmiştir.

Probenesid

Renal túbüler taşıma probenecid ile azaltılır ve metotreksat ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Kempterapötik ilaçlar

Potansiyel olarak nefrotoksik kematerapötik ajanlar (örneğin sisplatin) ile birlikte kombine olarak yüksek dozlarda metotreksat kullanıldığı zaman renal toksisitede bir artış gözlenebilir.

Radyoterapi

Eş zamanlı metotreksat ile radyoterapi uygulaması, yumuşak doku nekrozis ve osteonekrozis riskini arttırabilir.

Sitarabin

Sitarabin ile metotreksat'ın birlikte tedavisi baş ağrısından felç, koma ve inme benzeri nöbetlere kadar ağır nörolojik yan etkilerin riskini arttırabilir.

Merkaptopurin

Metotreksat merkaptopürin klerensini azaltabilir. Bu nedenle, metotreksat ve merkaptopurin kombinasyonu doz ayarlanmasını gerektirebilir.

Yüksek plazma proteinlerine bağlanan ilaçlar

Metotreksat kısmi olarak serum albümine bağlanır. Diğer çok bağlanan ilaçlar örneğin salisilatlar, fenilbutazon, fenitoin ve sülfonamidler yer değiştirme yoluyla metotreksatın toksisitesini arttırabilir.

Furosemid

Furosemid ve metotreksatın birlikte kullanımını túbüler sekresyonun rekabetçi inhibisyonu nedeniyle artan metotreksat seviyeleri ile sonuçlanabilir.

Vitaminler

Folik asit ya da türevlerini içeren vitamin müstahzarları sistemik uygulanan metotreksata yanıtın azalmasına neden olabilir, ancak folik asit eksikliği bulunan durumlarda metotreksat toksisite riskini arttırabilir.

Proton-pompası inhibitörü

Literatür verileri özellikle yüksek dozlarda metotreksat ile proton pompası inhibitörlerinin birlikte kullanılması metotreksatın ve/veya metabolitinin plazma seviyelerini olası bir metotreksat toksisitesine bağlı olarak yükseltebileceği ya da uzatacağını göstermektedir.

Hepatotoksik tıbbi ürünler

Metotreksat diğer hepatotoksik ilaçlarla eş zamanlı kullanıldığı zaman hepatotoksisite riskinde artış çalışılmamıştır. Ancak bu durumlarda hepatotoksisite bildirilmiştir. Hastalar hepatotoksik etkisi bilinen ilaçlarla (örneğin, leflunomid, azatiyoprin, sülfasazalin, retioidler) eş zamanlı

olarak metotreksat kullandığında hepatotoksisite riskinde herhangi bir artış ve işaretler için dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Teofilin

Metotreksat teofilinin klerensini azaltabilir. Metotreksat ile beraber kullanıldığında teofilin seviyesi izlenmelidir.

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)

Metotreksat tedavisi sırasında kadınlar hamile kalmamalı ve metotreksat tedavisi süresince ve sonrasında en az 6 ay boyunca etkili bir doğum kontrol kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Tedavinin başlangıcında, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar metotreksat ile ilişkili malformasyon riskleri konusunda bilgilendirilmeli ve herhangi bir mevcut gebelik örneğin gebelik testi ile kesinlik kazandırılarak dışlanmalıdır. Tedavi boyunca gebelik testleri klinik olarak gerektikçe tekrarlanmalıdır (örneğin, herhangi bir doğum kontrolü sonrasında). Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadın hastalar, gebelik planlama konusunda ve gebeliği önleyici konularda danışmanlık almalıdır.

Erkeklerde doğum kontrolü

Metotreksat'ın meni'ye geçtiği bilinmemektedir. Metotreksat hayvan çalışmalarında genotoksik olduğu görülmüş, ancak sperm hücrelerinde genotoksik etkilerinin riski tam olarak dışlanmamıştır. Limitli klinik kanıt, düşük dozlu metotreksat'a (haftada 30 mg'dan daha az) paternal maruziyet sonrasında düşük ya da malformasyon riskinde bir artışı göstermemektedir. Daha yüksek dozlar için, paternal maruziyet sonrasında düşük ya da malformasyonların risklerini değerlendirmek için yeterli bir veri yoktur.

İhtiyatli tedbir olarak, cinsel açıdan aktif erkek hastalar ya da onların kadın partnerleri metotreksat'ın kesilmesinden sonra en az altı ay içinde ve erkek hastanın tedavisi boyunca güvenilir bir doğum kontrol kullanması tavsiye edilir. Erkekler metotreksatın kesilmesini takiben 6 ay ya da tedavi boyunca meni bağışında bulunmamalıdır.

Gebelik dönemi

MEKSRATU gebelik sırasında kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Eğer gebelik, metotreksat tedavisi boyunca ya da tedavi sonrası 6 aya kadar oluşması durumunda metotreksat tedavisi kaynaklı bebeklerdeki zararlı etkilerin riskleri hakkında medikal tavsiye verilmelidir. Ultrason incelemeleri normal fetal gelişimi doğrulamak için yapılmalıdır.

Hayvan çalışmalarında metotreksat özellikle ilk trimester boyunca üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Metotreksatın insanlarda teratojenik bir etkiye sahip olduğu görülmüştür; fetal ölüm, düşük ve/veya konjenital anormalliklere (örneğin, kranial, kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi ve ekstremiteler ile ilişkili) sebep olduğu bildirilmiştir.

Metotreksat, insanlarda gebelik boyunca maruziyeti durumunda konjenital malformasyonlar ve intrauterin büyümede gerilik ve spontan abortus riskinde bir artış ile ilişkilendirilen güçlü bir teratojen ajandır.

- Spontan düşük, düşük doz metotreksat tedavisine (haftada 30mg'dan daha az) maruz kalan gebe kadınların % 42.5'inde bildirilmiştir, metotreksat ile diğer ilaçlar karşılaştırıldığında, diğer ilaçlar ile tedavi edilen hastalık eşleşmeli hastalarda ise % 22.5 oranında spontan düşük bildirilmiştir.
- Majör doğum kusurları, gebelik boyunca düşük doz metotreksat tedavisine (haftada 30 mg'dan daha az) maruz kalan kadınlarda canlı doğumların % 6.6'sında, metotreksat ile diğer ilaçlar karşılaştırıldığında, diğer ilaçlar ile tedavi edilen hastalık eşleşmeli hastalardaki canlı doğumların ise yaklaşık % 4'ünde gözlenmiştir.

Gebelik boyunca haftada 30 mg'dan daha fazla metotreksata maruz kalan kadın hastalar için yeterli veri mevcuttur. Ancak özellikle onkolojik endikasyonlarda yaygın olarak kullanılan dozlarda, yüksek oranlarda konjenital malformasyonlar ve spontan abortus beklenir.

Gebe kalınmadan önce metotreksat kesildiği zaman, normal gebelik vakaları bildirilmiştir.

Onkolojik endikasyonlarda kullanıldığı zaman, metotreksat özellikle gebeliğin ilk trimesterinde ve gebelik boyunca kullanılmamalıdır. Her bir vaka için tedavinin yararı, fetüste olası bir riske karşı düşünülmeli ve ona göre karar verilmelidir. Eğer ilaç gebelik süresince kullanılacaksa ya da hasta metotreksat kullanırken hamile kalırsa, hasta fetüs'de oluşabilecek potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Metotreksat terapötik dozlarda bile bebek için risk olabilecek bir konsantrasyonda anne sütüne geçtiği için metotreksat tedavisi boyunca emzirilme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Metotreksat, spermatojenez ve oogenezi etkiler ve fertiliteyi azaltabilir. İnsanlarda metotreksatın oligospermiye, menstrüel disfonksiyon ve amenoreye neden olduğu bildirilmiştir. Bu etkiler çoğu vakalarda tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşümlü olarak düzeldiği gözlenmiştir. Onkolojik endikasyonlarda eğer mümkün ise tedaviden önce hamile kalmayı planlayan kadınların, genetik danışmanlık desteği almaları tavsiye edilmektedir. Erkekler tedaviye başlamadan önce metotreksatın yüksek dozda genotoksik etkisinden dolayı sperm korunması hakkında danışmanlık almalıdır (bkz. bölüm 4.4).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Yorgunluk ve baş dönmesi istenmeyen bir etki olarak ortaya çıkabileceğinden, tepki verme ve yargılama yeteneği bozulabilir. Yüksek derecede hassasiyet içeren bir iş yürütürken veya araba kullanımı sırasında bu durum dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklığı ve ciddiyeti, 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 aşamada tespit edildiğinde geri dönüşlüdür. Şiddetli reaksiyonlar ortaya çıktığında, doz azaltılmalı veya tedavi kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.9). Eğer Metotreksat ile tedaviye devam edilirse ve daha fazla ilaca ihtiyaç duyulması halinde, dikkatli yapılmalıdır. Toksisitenin tekrarlaması ile ilgili olarak daha fazla dikkat gösterilmesi gerekmektedir.

En sık bildirilen istenmeyen etkiler ülseratif stomatit, lökopeni, bulantı ve şişkinliktir. Diğer sık bildirilen istenmeyen etkiler, kendini iyi hissetmeme, alışılmamış yorgunluk, üşüme ve ateş, baş dönmesi, enfeksiyonlara karşı direncin azalmasıdır. Yüksek doz tedavisi sırasında folinik asit ile tedavi, bir dizi istenmeyen etkiyi önleyebilir veya azaltabilir. Lökopeni belirtileri varsa, tedavinin geçici olarak kesilmesi önerilir.

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).

Enfeksiyon ve infestasyon

Yaygın: Herpes zoster

Çok Seyrek: Sepsis, fırsatçı enfeksiyonlar (Bazı durumlarda ölümcül olabilir), sitomegali virüsün neden olduğu enfeksiyonlar

Neoplazmalar benign ve malign ve belirtilmemiş (kistler ve polipler dahil)

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

Çok seyrek: Tümör lizis sendromu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni, anemi, trombositopeni

Yaygın olmayan: Pansitopeni, Agranülositoz, Hematopoetik hastalıklar

Seyrek: Megaloblastik anemi

Çok seyrek: Ciddi kemik iliği depresyonu, aplastik anemi. Lenfadenopati, eozinofili ve nütropeni, lenfoproliferatif bozukluklar

Bilinmiyor: Hemoraji, hematoma

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyonlar, allerjik vaskülit

Çok seyrek: İmmüno-supresyon, hipogamma-globulinemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Diyabetes mellitus

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: İnsomnia, kognitif fonksiyon bozukluğu

Bilinmiyor: Piskoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, yorgunluk, uyku hali

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

Seyrek: Ağır görme bozukluğu, ruh hali değişiklikleri, konuşma bozukluğu içeren dizartri ve afazi, miyelopati

Çok seyrek: Ağrı, ekstremitelerde müsküler asteni veya parestezi, miyasteni, tat almada değişiklik (metalik tat), menenjizm (paraliz, kusma), akut aseptik menenjit,

Göz hastalıkları

Seyrek: Görsel bozukluklar, bulanık görme

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

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Perikardit, perikardiyal efüzyon, perikardiyal tamponad

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Vaskülit

Seyrek: Hipotansiyon, tromboembolik olay reaksiyonları (Arteryel trombozlar, serebral trombozlar, tromboflebit, derin ven trombozu, retinal ven trombozu, pulmoner embolizm)

Bilinmiyor: Serebral ödem, peteşi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: İnterstisyel alveolit/pnömonilere bağlı pulmoner komplikasyonlar ve ilişkili ölümler (metotreksat tedavisinin doz ve süresinden bağımsız olarak). Tipik belirtiler olabilir: genel hastalık durumu; kuru, tahriş edici öksürük; nefes darlığı, göğüs ağrısı, ateş. Bu tür komplikasyonlardan şüpheleniliyorsa, metotreksat tedavisi derhal kesilmeli ve enfeksiyon olasılığı (pnömoni dahil) dışlanmalıdır.

Yaygın olmayan: Pulmoner fibrozis

Seyrek: Farenjit, apne, bronşiyal astım pnömonisi

Çok seyrek: *Pneumocystis carinii* pnömoni, nefes darlığı, kronik obstrüktif pulmoner hastalık.

Pnömoni dahil olmak üzere enfeksiyonlar gözlenmiştir. Plevral efüzyon

Bilinmiyor: Akut Pulmoner Ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Mide bulantısı, iştah kaybı, kusma, karın ağrısı, ağız ve boğaz mukozasında

iltihaplanma ve ülserasyonlar (özellikle metotreksat verildikten sonraki ilk 24-48 saat boyunca).

Stomatit, dispepsi

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

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama ve ülser, pankreatit

Seyrek: Diş eti iltihabı, enterit, melaena (Kanlı dışkılama), malabsorbsiyon

Çok seyrek: Hematemesis (kan kusma), toksik megakolon

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Karaciğer ile ilgili enzimlerde artış (ALAT, ASAT, alkalın fosfataz ve bilirubin).

Yaygın olmayan: Karaciğer yağlanması, siroz ve fibroz gelişimi (düzenli olarak izlenen, karaciğer enzimlerinin normal değerlerine rağmen sıklıkla görülür); diyabetik metabolizma ve serum albüminde azalma

Seyrek: Akut hepatit ve hepatotoksisite

Çok seyrek: Kronik hepatitin reaktivasyonu, akut karaciğer dejenerasyonu. Ayrıca, herpes simpleks hepatit ve karaciğer yetmezliği gözlenmiştir (ayrıca bölüm 4.4'te karaciğer biyopsisi ile ilgili notlara bakınız).

Bilinmiyor: Metabolik bozukluklar

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ekzantem, eritem, kaşıntı

Yaygın olmayan: Ürtiker, ışığa karşı hassasiyet, deri pigmentasyonu, saç kaybı, romatik nodüllerin artışı, herpes zoster, psöriyatik plak ağrılı lezyonları, şiddetli toksik reaksiyonlar, vaskülit, derinin herpetiform döküntüleri, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyells sendromu)

Seyrek: Tırnaklarda artan pigmentasyon değişiklikleri, akne, peteşi, ekimoz, eritema multiforme, kütanoz eritematoz döküntüler

Çok seyrek: Furonküloz, telanjiektazi, akut paronişi, ayrıca, nokardiyazis, histoplazma ve cryptococcus mycosis ve disemine herpes simplex bildirilmiştir. Alerjik vaskülit, hidradenit.

Bilinmiyor: Eksfoliyatif dermatit, deri nekrozu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji, osteoporoz

Seyrek: Stres kırığı

Bilinmiyor: Çene osteonekrozu (lenfoproliferatif hastalıklara sekonder)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Mesanenin inflamasyon ve ülserasyonu (muhtemelen hematüri ile), dizüri.

Seyrek: Böbrek yetmezliği, oligüri, anüri, azotemi, hiperürisemi, yüksek serum kreatinin ve üre seviyesi

Bilinmiyor: Proteinüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Vajinanın inflamasyonu ve ülserasyonu

Çok seyrek: Libido kaybı, impotens, oligospermi, mensturasyon bozukluğu, vajinal akıntı,

infertilite, jinekomasti,

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Anafilaktik şoka ilerleyen şiddetli alerjik reaksiyonlar;

Çok seyrek: Ateş, yara iyileşmesinin yavaşlaması

Aşağıdaki istenmeyen etkiler de bildirilmiştir, ancak sıklığı belirlenmemiştir:

Pneumocystis carinii pnömoni (geri dönüşümlü vakalar dahil), fetal ölüm, fetüse hasar, abortus.

Sistemik Organ Toksisitesi

Lenfoma

Metotreksat ile tedavinin kesilmesinden sonra remisyona girebilen malign lenfoma, düşük doz tedavi gören hastalarda ortaya çıkabilir ve bu nedenle herhangi bir sitotoksik tedavi gerektirmeyebilir. Önce Metotreksat kesilmeli ve lenfoma gerilemiyorsa uygun tedavi başlatılmalıdır.

Hematolojik

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

Akciğer

Akut veya kronik interstisyel pnömoni de dahil olmak üzere metotreksatın neden olduğu akciğer hastalığı, tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilecek potansiyel olarak tehlikeli bir komplikasyondur. Bu istenmeyen etki düşük dozlarda bildirilmiştir ve her zaman tamamen geri dönüşümlü değildir. Ölümler bildirildi. Akciğer tutulumu belirtileri veya kuru ve balgamsız öksürük, ateş, göğüs ağrıları, dispne, hipoksemi ve akciğer röntgeninde sızma veya metotreksat tedavisi ile bağlantılı olarak ortaya çıkan spesifik olmayan pnömonit gibi belirtiler meydana gelebilir. Potansiyel olarak ciddi hasara işaret edebilir ve tedavinin kesilmesini veya dikkatli bir inceleme yapılmasını gerektirir. Tüm dozlarda akciğer değişiklikleri olabilir. Enfeksiyon olasılığı (pnömoni dahil) hariç tutulmalıdır.

Gastrointestinal

Kusma, ishal veya stomatit oluşursa, ortaya çıkan dehidrasyon ile birlikte, hasta iyileşinceye kadar metotreksat tedavisi kesilmelidir. Hemorajik enteritis ve bağırsak perforasyonu nedeniyle ölümler meydana gelebilir. Metotreksat, peptik ülser veya ülseratif kolitli hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Stomatit folinik asit gargaraları ile önlenabilir veya hafifletilebilir.

Karaciğer

Metotreksat potansiyel bir akut hepatit ve kronik (fibrozis ve siroz) hepatotoksisite riski içerir. Kronik toksisite potansiyel olarak ölümcüldür ve yaygın olarak uzun süreli kullanımdan sonra (genel olarak 2 yıl veya daha sonra) ve 1,5 gramdan büyük toplam kümülatif bir dozdan sonra ortaya çıkar. Psoriasis hastalarının çalışmalarında hepatotoksisitenin kümülatif dozla orantılı olduğu ve alkolizm, aşırı kilo, diyabet ve yaşla güçlendiği görüldü.

Karaciğer enzim değerlerinde geçici bozulma, metotreksat tedavisinden sonra sıklıkla görülür ve genellikle tedavinin ayarlanmasını gerektirmez. Mevcut anormal karaciğer değerleri ve / veya serum albüminindeki azalma ciddi hepatotoksisiteyi gösterebilir.

Metotreksat, hepatit B enfeksiyonlarının reaktivasyonuna ve hepatit C enfeksiyonlarının alevlenmesine, bazı durumlarda ölümcül sonuçlara neden olmuştur. Bazı hepatit B reaktivasyonu vakaları metotreksatın kesilmesinden sonra ortaya çıkmıştır. Hepatit B veya C enfeksiyonu olan hastalarda herhangi bir karaciğer hastalığı oluşumunu araştırmak için klinik ve laboratuvar testleri yapılmalıdır. Bu araştırmalara dayanarak, metotreksatla tedavi bazı hastalar için uygun olmayabilir.

Bozulmuş karaciğer fonksiyonu durumunda, metotreksatın (özellikle stomatitin) istenmeyen etkileri daha da şiddetlenebilir.

Böbrekler

Metotreksat, akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilecek böbrek hasarına neden olabilir. Böbrek fonksiyonu, yüksek doz tedavisinden sonra metotreksatın atılımının engellendiği ölçüde daha da şiddetlenebilir ve bunun sonucunda sistemik metotreksat toksisitesi oluşabilir. Böbrek yetmezliğini önlemek için idrarın alkalileştirilmesi ve yeterli sıvı alımı (en az 3 l / gün) önerilir. Serum metotreksat ve böbrek fonksiyonlarının ölçülmesi önerilir.

Cilt

Ciddi, bazı durumlarda toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme dahil olmak üzere ölümcül cilt reaksiyonları, tek veya tekrar dozlarda metotreksat ile oral, intramüsküler veya intravenöz tedaviden birkaç gün içinde bildirilmiştir. Metotreksat kullandıktan sonra radyasyon dermatiti ve güneş yanığı üzerinde durulmuştur.

MSS

Kraniyospinal radyoterapi uygulanan hastalarda metotreksat ile intravenöz tedaviden sonra lökoensefalopati raporları vardır. Sık generalize veya fokal nöbetler olarak ortaya çıkan şiddetli nörotoksosite, orta derecede yüksek dozda intravenöz metotreksat (1 g/m²) ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemili çocuklarda beklenmedik bir sıklık artışı ile bildirilmiştir. Semptomatik hastalarda sıklıkla X-ışını incelemelerinde lökoensefalopati ve/veya mikroanjiyopatik kalsifikasyonlar vardı.

Kronik lökoensefalopati, eşlik eden kraniyal radyoterapi olmasa bile, folik asit ile birlikte tekrarlayan yüksek dozlarda metotreksat ile tedavi edilen hastalarda da rapor edilmiştir. Metotreksat tedavisinin kesilmesi her zaman tam iyileşme ile sonuçlanmamıştır. Metotreksat tabletleri ile tedavi edilen hastalarda lökoensefalopati de bildirilmiştir.

Yüksek doz tedavisi alan hastalarda geçici bir akut nörolojik sendrom gözlenmiştir. Bu nörolojik sendromun belirtileri anormal davranış, geçici körlük dahil olmak üzere fokal sensorimotor semptomlar ve anormal refleksleri içerebilir. Kesin sebep belli değildir.

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

Intratekal tedavi

Subakut nörotoksisite, metotreksatın kesilmesinden sonra genellikle geri dönüşümlüdür.

Organ sistem sınıfı	Yaygın(>1/100)
Merkezi ve periferik sinir sistemi rahatsızlıkları	Baş ağrısı, kimyasal araknoidit, subakut nörotoksisite, nekrotizan demiyelinizan lökoensefalopati
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı ve kusma
Genel bozukluklar ve uygulama alanı koşulları	Ateş

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

Sıklıkla tekrarlanan intratekal uygulamadan sonra yaygın olan subakut nörotoksisite, esas olarak beyin veya omurilikteki motor fonksiyonları etkiler. Paraparezi / parapleji, bir veya daha fazla spinal sinir kökü tutulumu, tetrapleji, serebellar disfonksiyon, kranial sinir felci ve epileptik nöbetler oluşabilir.

Nekrotizan demiyelinizan lökoensefalopati intratekal tedaviye başladıktan birkaç ay veya yıl sonra ortaya çıkabilir. Durum, sinisi başlangıçlı, konfüzyon, sinirlilik ve uyku hali ile ilerleyici nörolojik bozulma ile karakterizedir. Sonuçta şiddetli demans, dizartri, ataksi, spastisite, nöbetler ve koma oluşabilir. Bu durum ölümcül olabilir. Lökoensefalopati öncelikle sistemik olarak uygulanan metotreksat ve/veya kranial radyoterapi ile kombinasyon halinde intratekal metotreksat büyük miktarlarda alan hastalarda görülür.

Metotreksat uygulamasından sonra nörotoksisite belirtileri (meningeal enflamasyon, geçici veya kalıcı parezi, ensefalopati) izlenmelidir.

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. Oral doz aşımını takiben yaygın olarak bildirilen semptomlar farmakolojik dozlarda görülen semptomları ve belirtileri içerir, özellikle lökopeni, trombositopeni, anemi, pansitopeni,

nötropeni, miyelosupresyon, mukozit, stomatit, ağız ülseri, mide bulantısı, kusma, gastrointestinal ülserasyon, gastrointestinal kanama gibi hematolojik ve gastrointestinal reaksiyonlar. 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 aşırı dozun en sık görülen semptomları baş ağrısı, bulantı ve kusma, nöbetler veya konvülsiyonlar ve akut toksik ensefalopati gibi MSS semptomlarıdır. Bazı durumlarda hiçbir belirti bildirilmemiştir. İntratekal aşırı dozdan sonra ölüm raporları var. Bu vakalarda artmış intrakraniyal basınç ve toksik ensefalopati eşlik eden serebellar herniasyon raporları da vardır.

Önerilen tedavi

Antidot tedavisi: Folinik asit, en azından metotreksat dozu kadar bir dozda parenteral olarak verilmelidir ve mümkün olan her yerde bir saat içinde verilmelidir. Folinik asidin toksisiteyi en aza indirdiği ve metotreksat doz aşımının etkisini azalttığı 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 alkalinizasyon gerekebilir. Ne standart hemodiyaliz ne de periton diyalizinin metotreksatın eliminasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Metotreksat zehirlenmesi için yüksek derecede geçirgen diyaliz makinesi kullanımı ile akut aralıklı hemodiyaliz denenebilir.

İntratekal doz aşımı, yüksek dozda folik asit, alkalın 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: Sitostatik ajan: folik asit analogu

ATC kodu: L01BA01

Etki mekanizması

Metotreksat, sitostatik etkiye sahip bir folik asit antagonistidir. Metotreksat, folik asidin tetrahidrofolik aside dönüşümünü inhibe eder, çünkü bileşik dihidrofolat redüktaz enzimi için doğal substrat folik asitten daha büyük bir afiniteye sahiptir. Sonuç olarak, DNA sentezi ve yeni hücre oluşumu inhibe edilir. Metotreksat s-fazına özgüdür.

Malign hücreler, kemik iliği, fetal hücreler, epitel ve bukkal ve bağırsak mukozası gibi aktif olarak çoğalan dokular genellikle metotreksata en duyarlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz uygulamadan sonra, metotreksatın maksimum serum konsantrasyonuna yaklaşık olarak 0.5 - 1 saatte ulaşılır. Özellikle tekrarlanan dozlarda bireyler arasında ve her bir bireyin kendi içinde de geniş varyasyonlar vardır. Oral emilimin doygunluğu 30 mg / m²'nin üzerindeki dozlarda gerçekleşir.

Dağılım:

Metotreksatın yaklaşık %50'si serum proteinlerine bağlanır. Vücut dokularına dağıldığından dolayı karaciğer, böbrekler ve özellikle dalakta haftalar ya da aylar süresince tutulabilen yüksek konsantrasyonlarda poliglutamit formu bulunmuştur. Metotreksat aynı zamanda beyin omurilik sıvısına daha az derecede geçer.

Biyotransformasyon:

Yarı ömür, düşük doz terapisi ile yaklaşık 3 ila 10 saat ve yüksek doz terapisi ile yaklaşık 8 ila 15 saattir. Plazmadan ayrılma üç fazlıdır ve metotreksatın büyük bir kısmı 24 saat içinde idrardan değişmeden atılır.

Hastalıklarla ilgili karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği durumunda eliminasyon önemli oranda gecikir. Karaciğer yetmezliğine bağlı olarak eliminasyonda bozulma bilinmemektedir.

Metotreksat, sıçan ve maymunlardaki plasenta bariyerini geçer.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvan çalışmaları, metotreksatın doğurganlığı bozduğunu ve embriyotoksik, fetotoksik ve teratojenik olduğunu göstermektedir. Metotreksat in vivo ve in vitro mutajeniktir, ancak kemirgen kanserojenite çalışmaları ayrı sonuçlar verdiği için klinik önemi bilinmemektedir. Fare, sıçan 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

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Hidroklorik asit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Diğer paranteral ürünler ile geçimliliği ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünlerle ve çözücülerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Ürün dış ambalajı içinde saklanmalıdır ve dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, sabit iğnesi bulunan renksiz, 1 mL tip I cam enjektör haznesi ve elastomer koruyucu kapak ile birlikte iğne, klorobutil kauçuk piston tıpası, polistiren, HDPE ve polipropilen piston çubuğundan oluşan şırınga sistemi, 1 adet.

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

Yerel gerekliliklere uygun olarak taşıma ve imha şekli diğer sitotoksik preparatları ile uyumlu olmalıdır. Hamile sağlık personeli MEKSRATU'yu taşımamalıdır ve/veya uygulamamalıdır.

Metotreksat deri veya mukoza ile temas etmemelidir. Kontaminasyon durumunda, temas eden bölge bol su ile hemen yıkanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Sadece tek kullanım içindir. Kullanılmayan solüsyon atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçsel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş

Koşuyolu Cad. No: 34

34718 Kadıköy-İstanbul

Tel: 0 216 544 90 00

Faks: 0 216 545 59 99

8. RUHSAT NUMARASI

2020/276

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2020

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ