Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/130/metoject-15mg-1-5-ml-kull-haz-enj-sol-iceren-1-a
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L04AX03

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

METOJECT 15 mg/ 1,5 mL Enjeksiyonluk Solüsyon İçeren Kullanıma Hazır Şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

(1 mL için)

Etkin madde:

10 mg Metotreksat'a eşdeğer 10,96 mg Metotreksat disodyum içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 7,70 mg
Sodyum hidroksit 2,00 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır şırınga içinde infüzyon için steril/apirojen konsantre çözelti.
Berrak, sarı 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.
Özellikle yaygın psöriazis, yaygın püstüler psöriazis, psöriatik artrit veya psöriatik tırnak hastalığı gibi psöriazislerin tedavisinde.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Kanser tedavisinde
Yetişkinler ve çocuklar:
15 mg'lık bir maksimum doz ve 5 mg/ml maksimum konsantrasyon önerilen intratekal veya intraventriküler 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 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 mg intramüsküler, intravenöz veya 15 mg oral (bir kapsül) verilir. Kurtarma tedavisi genellikle metotreksat infüzyonunun başlangıcından 8 – 24 saat sonra başlar. Düşük doz (100 mg'dan az) metotreksat uygulandığında 48 – 72 saat, her 6 saatte bir verilen bir kapsül kalsiyum folinat (15 mg) yeterli olabilir.

Aşağıdaki dozlar sadece örnekleme için verilmiştir:

Lösemi:
4 – 6 hafta için, günde bir defa diğer sitostatik ajanlarla kombinasyonda 3,3 mg/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 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 mg.

Kanser dışı tedavilerde:
Romatoid artrit ve psöriazis: ürün, dermatoloji, romatoloji ve iç hastalıkları uzmanları tarafından kullanılmalıdır. Metotreksat intramüsküler veya subkutan 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 yanıta ulaşılırsa 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 (bolus enjeksiyon veya infüzyon seklinde), intratekal, intra-arteriyel ve intraventriküler yolla verilebilir.

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 önce göğüs röntgeni önerilebilir.

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

Psöriyazis tedavisinde metotreksat kullanımı ile ölümler bildirilmiştir.

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

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

Metotreksat özellikle yüksek dozlarında veya uzun süreli tedavide hepatotoksik olabilir. Karaciğer atrofisi, nekroz, siroz, yağ dengesinde değişiklikler ve periportal fibroz bildirilmiştir. Değişiklikler, daha önceden gastrointestinal veya hematolojik toksisite belirtileri olmadan meydana gelebildiğinden, hepatik fonksiyonların tedavinin başlamasından önce saptanması ve tedavi boyunca düzenli olarak takip edilmesi şarttır. Önemli hepatik fonksiyon anomalileri gelişirse verilecek metotreksat dozları en azından iki hafta için ertelenmelidir. Daha önceden var olan karaciğer hasarı veya fonksiyon bozukluklarının bulunması özel bir dikkat gerektirmektedir. Hepatotoksik olma ihtimali olan (alkol dahil) ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Metotreksatın teratojenik olduğu gösterilmiştir. Konjenital anomalilere ve/veya fötal ölümlere neden olmuştur. Bu yüzden yararlarının risklerinden daha ağır bastığına dair yeterli medikal kanıt olmadığı sürece çocuk 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'sının 6,5 – 7,0 ye alkalilendirilmesi önerilmektedir.
Metotreksat büyük ölçüde böbrekler yoluyla atılır. Böbrek fonksiyon bozuklukları varlığında kullanımı toksik miktarların birikimi veya buna ek böbrek hasarıyla sonuçlanabilir.

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, oligospermi, menstruel fonksiyon bozukluğu ve amenoreye neden olabilir. Bu etkinin ilacın kesilmesiyle reversibl oldugu görünmektedir. 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 bosaltılmalı ya da tedavi kesilmelidir.

Metotreksat kullanımı ile ölümler bildirilmiştir. Metotreksat (genellikle yüksek dozlarda) ile non-steroidal antienflamatuvarların 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.

İntratekal uygulamayı takiben sistemik toksisite meydana gelebilir. Kan sayımları yakından izlenmelidir.

İntratekal dozların kardiyovasküler sisteme taşındığı ve sistemik toksisiteyi artırabileceği belirtilmiştir. Renal disfonksiyon, assit veya diğer efüzyonu olan hastalarda serum yarı ömrünün uzamasına bağlı olarak metotreksatın sistemik toksisitesi artabilir.

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 dinlenim periyodunun ardından yeniden metotreksata başlamadan önce böbrek fonksiyonu, karaciğer fonksiyonu ve kan elemanları hastanın hikayesi, fiziksel muayene ve laboratuar 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 laboratuar 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 periyodlarda 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) ve 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 kurallara göre yapılmalıdır.

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

Metotreksat immünosupresif aktiviteye de sahiptir, bu nedenle aşılamaya 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 barbitüratlarla yer değiştirebilir. Proteinlere bağlı olmayan daha yüksek metotreksat plazma düzeyleri toksisite artmasına yol açabilir.

Nefrotoksisite ve hepatoksisite 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 artmasına neden olabilir. Özellikle folik asit yetersizliği geçmişi olan hastalarda dikkat edilmelidir.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve salisilatların 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.

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)

METOJECT'in 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 sıklık şeklinde listelenmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥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, *Pneumocytis carini* pnömonisi, enfeksiyon veya septisemi gelişebilir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni

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

Yaygın olmayan: Trombositopeni, pansitopeni, 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, 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 hastalıkları
Yaygın: Çeşitli bölgelerde vaskülit, hemoraji meydana gelebilir

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın: Sıklıkla eozinofili ile ilişkili akut veya kronik interstisyel pnömoni ortaya çıkabilir ve ölümler bildirilmiştir.
Oral ve intratekal uygulamadan sonra akut pulmoner ödem de bildirilmiştir.
Yaygın olmayan: Epistaksis, pulmoner fibrosiz, pnömoni, alveolit, bronşiyal astım, plevral efüzyon
Çok seyrek: Yüksek dozları takiben plevra kaynaklı ağrı ve plevra kalınlaşması içeren bir sendrom rapor edilmiştir.

Gastrointestinal hastalıkları
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), alkalin fosfataz ve bilirubinde önemli yükselmeler
Yaygın olmayan: Yağlı metamorfoz, kronik hepatik fibroz, siroz, serum albümininde düşme
Seyrek: Akut hepatit ve hepatotoksisite

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

Ayrıca romatoloji ve dermatolojide kullanımında karaciğer yetmezliğinin yanında *herpes simpleks* hepatiti de görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Kaşıntı, eksantem, eritem
Yaygın olmayan: Saç dökülmesi, Stevens-Johnson Sendromu ve 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, romatizmal boğumlarda artış
Çok seyrek: Furonküloz, talenjektazi, akut paronikya

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları
- Romatoloji ve dermatolojide kullanım

Yaygın olmayan: Ülserasyonlarla birlikte sistit, disüri
Seyrek: Azotemi
Bunların yanında proteinüri de bildirilmiştir.
Metotreksat ağırlıklı olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda, böbrek yetmezliğine kadar varabilen ciddi advers reaksiyonlara neden olabilen yüksek serum konsantrasyonları beklenmelidir. METOJECT tedavisi sırasında, böbrek fonksiyonlarındaki bozulma belirli laboratuvar değerlerinde (kan serumunda kreatinin, üre, ürik asit) artış ile birlikte gelişebilir.

- Onkolojide kullanım

Çok yaygın: Kreatinin klerensinde azalma
Yaygın olmayan: Ciddi nefropati, böbrek yetmezliği, ülserasyonlarla birlikte sistit, miksiyon bozuklukları, disüri, oligüri, anüri
Seyrek: Hiperürisemi, serumda üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış
Çok seyrek: Azotemi, hematüri, proteinüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: Libido kaybı/impotans, vajinit, vajinal ülserler.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın: Üşüme, aşırı yorgunluk, kırgınlık, nekroz.

Araştırmalar
Çok yaygın: Transaminazlarda geri dönüşebilen artış, vajinit.
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.

İntratekal uygulamayı takiben oluşan advers etkiler
Akut: Baş ağrısı, sırt ve omuz ağrısı, ense sertliği ve ateş ile belirlenen kimyasal araknoidit.
Subakut: Hafif kas felci (genellikle geçici), parapleji, sinir felci ve serebellar fonksiyon bozukluğunu içerebilir.
Kronik: İritabilite, konfüzyon, ataksi, spastisite, nadiren konvülsiyonlar, demans, somnolans, koma ve çok nadir olarak ölüm bulgularıyla bir lökoensefalopatidir. Kraniyal radyasyon ile intratekal metotreksatın kombine kullanımının lökoensefalopati sıklığını artırdığına dair kanıtlar vardır.
Osteoporoz, anormal eritrosit morfolojisi (genellikle megaloblastik), diyabet başlaması, diğer metabolik değişiklikler ve ani ölüm gibi metotreksat kullanımı ile ilişkili veya ona atfedilen ilave reaksiyonlar raporlanmıştır.

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

Karsinojenez, mutagenez ve fertilite bozukluğu
Metotreksatın hayvanlarda somatik hücrelerde ve insanlarda kemik iliği hücrelerinde kromozomal hasara neden olduğu bildirilmiştir. Bu etkiler geçici ve geri dönüşümlüdür. Metotreksat ile tedavi edilen hastalarda, neoplazi (lenfoma, genellikle geri dönüşümlü) riskinde artışa neden olur fakat deliller tam değerlendirme yapmak için yetersizdir. Metotreksat insanlarda tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki kısa bir süre içinde fertilitenin bozulması, oligospermi, menstrüel fonksiyon bozukluğu ve amenoreye neden olduğu bildirilmiştir.
İlave olarak metotreksat insanlarda embriyotoksisite, düşük ve fetüs bozukluklarına neden olur. Dolayısıyla üreme üzerindeki olası etki riski çocuk doğurma çağındaki hastalara anlatılmalıdır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Kalsiyum lökovorin metotreksatın hemopoietik sistem üzerine ani toksik etkilerini nötralize eden antidotudur. Oral, intramüsküler veya intravenöz bolus enjeksiyon ya da infüzyon şeklinde uygulanabilir. Kazara çok yüksek doz alınma durumunda, 12 saat içinde 75 mg'a kadar kalsiyum folinat (kalsiyum lökovorin) intravenöz infüzyon ile uygulanmalı, 6 saatte bir 12 mg intramüsküler uygulama ile 4 doz devam edilmelidir. Advers etkiye yol açabilecek normal metotreksat dozları için, 6 saatte bir 6-12 mg kalsiyum folinat intamüsküler olarak 4 doz uygulanabilir. Genel olarak metotreksatın verilen dozuna eşdeğer veya daha yüksek dozda kalsiyum lökovorin dozu bir saat içinde uygulanmalıdır ve metotreksatın serum düzeyleri 10-7 M'ın 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: L01B A01.

Metotreksat antimetabolitler olarak bilinen sitotoksik ajanlar sınıfından bir folik asit türevidir. Özellikle hücre bölünmesinin "S" fazında etki gösterir, dihidrofolat redüktaz enziminin kompetitif inhibisyonuyla dihidrofolatın DNA sentezi ve 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 hücresel 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 ulaşılır.

Dağılım:
İntravenöz uygulamadan sonra, başlangıçtaki dağılım hacmi yaklaşık 0.18 L/kg (vücut ağırlığının % 18'i) ve kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık olarak 0.4-0.8 L/kg'dır (vücut ağırlığının % 40-80'i). Metotreksat tek bir taşıyıcıya bağlı aktif transport işlevi yardımıyla hücre membranlarından aktif geçiş için azalmış folatlarla yarışmaya girer. 100 mikromolardan daha yüksek serum konsantrasyonlarında pasif difüzyon etkin hücre içi konsantrasyonlara ulaşmanın başlıca yolu haline gelir. Serumdaki metotreksatın yaklaşık olarak % 50'si proteinlere bağlıdır.
Metotreksat oral veya parenteral olarak verildiğinde terapötik miktarlarda kan-beyin bariyerini geçmez. 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 (ayrıca *4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*'ne bakınız).

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-N-metilpteroik asit (DAMPA) barsaktaki bakteriyel karboksipeptidaz tarafından oluşturulmaktadır. Metotreksatın intravenöz uygulanmasını takiben, idrardaki metabolitlerin sadece % 6'sı DAMPA'dır.
Metotreksat poliglutimasyon, hücre dışı metotreksat konsantrasyonu ile kararlı durumda olmayan ilacın hücre içinde birikmesiyle sonuçlanır. Metotreksat ve doğal folatlar poliglutamil sentetaz enzimi için yarıştıklarında hücre içi metotreksatın yüksek bir konsantrasyonu artmış poliglutamat sentezi, ilacın sitotoksik etkisinin artması ile sonuçlanacaktır.

Eliminasyon:
Metotreksatın bildirilen terminal yarılanma ömrü psöriazis veya romatoid artrit ya da düşük doz antineoplastik tedavisi (< 30 mg/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 güvenlilik verileri
Metotreksat, başlıca hızlı çoğalan dokular üzerinde etkilidir.
Hayvanlarda yapılan karsinojenez 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 klorür
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
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 solüsyon oluşumu veya çökelti görülür.

6.3. Raf ömrü
24 Ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar
25°C altındaki oda sıcaklıklarında, ışıktan korumak için ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Ambalajın niteliği:
Kutuda, PVC şase içerisinde enjeksiyon iğnesi adaptörü olan, elastomerik kapaklı, klorobutil kauçuk piston tıpalı (tip I) ve şırınga pistonu oluşturmak üzere pistona yerleştirilmiş polisitren çubuklu, renksiz tip I camdan yapılı şırıngada, 1,5 ml (1 adet) +1 adet enjeksiyon iğnesi.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Parenteral metotreksat preparatları antimikrobiyal bir madde içermez. Kullanılmayan konsantre enjektabl solüsyon atılmalıdır.
Parenteral metotreksat preparatları aşağıdaki intravenöz infüzyon sıvıları ile dilüe edildiğinde 24 saat stabildir: % 0.9 sodyum klorür, glikoz, sodyum klorür ve glikoz.
Aynı infüzyon kabında metotreksat ile birlikte başka ilaçlar karıştırılmamalıdır.

Sitotoksik ilaçların kullanımı:
Sitotoksik ilaçlar sadece eğitimli personel tarafından belirlenmiş sahalarda kullanılmalıdır.

Çalışma yüzeyi, atılabilen plastik arkalı absorban kağıt ile kaplanmış olmalıdır. İlacın kaza ile göze ve deriye temas etmemesi için koruyucu eldiven ve gözlük kullanılması gerekir.
Metotreksat vesikant değildir ve deri ile temasa geldiğinde deriye zarar vermez. Fakat derhal su ile yıkanmalıdır. Geçici bir batma hissi krem ile tedavi edilebilir. Herhangi bir yol ile belli miktar metotreksat sistemik absorpsiyon tehlikesi varsa kalsiyum lökovorin verilmelidir.
Sitositatik preparatlar hamile personel tarafından kullanılmamalıdır.
Herhangi bir dökülme veya atık materyal yakarak yok edilir. Yakma temparatürü hakkında bir özel tavsiyemiz yoktur.
Sitostatikler kılavuzuna göre kullanılır.

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

Sadece tek kullanım içindir. Kullanılmayan solüsyon atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

ONKO İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş
Koşuyolu Cad. No: 34
34718 Kadıköy-İSTANBUL
Tel: 0 216 544 90 00
Faks: 0 216 545 59 99

8. RUHSAT NUMARASI

118/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

17.08.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ