

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEXATE 50mg/2ml Enjektabl Solüsyon İçeren Flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### (2 ml için) Etkin Madde:

Metotreksat 50mg

#### Yardımcı maddeler:

Edetat disodyum 1mg

Sodyum hidroksit 9.2mg

Hidroklorik asit pH için

Sodyum hidroksit pH için

Sodyum klorür 9.8mg

Enjeksiyonluk su k.m. 2ml

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl Solüsyon.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Kanser tedavisinde:

Malin 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 psoriasis, yaygın püstüler psoriasis, psoriatik artrit veya psoriatik tırnak hastalığı gibi psoriasislerin tedavisinde.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Kanser tedavisinde

Yetişkinler ve çocuklar:

Metotreksat intramüsküler, intravenöz (bolus enjeksiyon veya infüzyon şeklinde), intratekal, intraarteriyel ve intraventriküler yolla verilebilir. 15 mg/lık bir maksimum doz ve 5mg/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 150mg/m<sup>2</sup>'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<sup>2</sup>

İki haftada bir 2,5 mg/kg.

İdame tedavisinde haftada 30 mg/m<sup>2</sup>.

Yüksek doz rejimi her 1 - 3 haftada bir tekrarlanan 1 - 12 g/m<sup>2</sup> (IV 1- 6 saat) arasındadır.

Haftada bir diğer sitostatik ajanlarla birlikte 20 mg/m<sup>2</sup>.

Non-Hodgkin lenfoma:

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

Haftada bir 7500 mg/m<sup>2</sup> IV.

Meme kanseri:

Sitostatik ajanlarla birlikte 40 mg/m<sup>2</sup> 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 psoriasis: ürün, dermatoloji, romatoloji ve iç hastalıkları uzmanları tarafından kullanılmalıdır.

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

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

Genellikle haftalık optimum doz 10 - 25 mg arasındadır ve doz haftada 25 mg'ı aşmamalıdır. Metotreksat uzun süreli kullanımında toksik olabilen bir anti-romatik ilaç olduğundan, eğer tedavi yetersiz kalmışsa metotreksat tedavisinin yan etkilerinin indüksiyonu ile romatoid artrit gelişimi ve hastalığın şiddetlenmesi arasında bir denge kurulmalıdır. Doz, hastanın cevabına göre ayarlanmalıdır. Eğer 25 mg ile 12 hafta sonra yanıt alınmamışsa metotreksat kesilmelidir. Eğer metotreksat ile yeterli yanıt ulaşırsa idame dozu olası en düşük etkili doza azaltılmalıdır. Optimal tedavi süresi bilinmemektedir fakat ön bilgiler 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. Psoriasis hastalarında metotreksat kullanımı konvansiyonel topikal tedavilere geri dönülebilmesine izin verebilir. İlave olarak, herhangi bir idiyosinkrazi 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 bozamaz.

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

#### 4.3 Kontrendikasyonlar

- Gebelik 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.

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

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

Gastrointestinal toksisitè semptomları (stomatit ilk bulgudur) tedavinin kesilmesine işaret eder, aksi takdirde tedavi devam ederse hemorajik enterit ve intestinal perforasyon sonucu ölüm meydana gelebilir.

Metotreksat azalmış fertilitèye, oligospermi, menstruel fonksiyon bozukluğu ve amenoreye neden olabilir. Bu etkinin ilacın kesilmesiyle reversibl olduğu görünmektedir. Bunu ötesinde, metotreksat insanlarda embriyotoksitè 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 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 ve yüksek dozlar uygulandığında plazma metotreksat düzeyleri.

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.

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 gösterir.

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 alkalileştirilmesi önerilmektedir.

Sitostatik kullanımı ulusal kurallara göre yapılmalıdır.

Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

#### 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, tetrasiklinler, kloramfenikol, sülfazol, doksorubisin, siklofosfamid ve barbitüratlarla yer değiştirebilir. Proteinlere bağlı olmayan daha yüksek metotreksat plazma düzeyleri toksisite artmasına yol açabilir.

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

Probenesid ile birlikte alındığında metotreksatın dozu azaltılmalıdır.

Vinka alkaloidleri hücre içi metotreksat ve metotreksat poliglutamatları artırabilir.

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

Folik asit içeren oral demir preparatlı vitamin preparatları metotreksata cevabı değiştirebilirler. Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar metotreksatın renal klerensini bozabilir ve ciddi toksisiteye yol açabilir.

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

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

Alkol tüketimi

Fenitoin, trankilizan ve oral kontraseptifler

Penisilinler metotreksatın renal klerensini azaltabilir; bu durum, artan metotreksat konsantrasyonları ve hematolojik/gastrointestinal toksisite ile sonuçlanabilir.

Probenesid ve zayıf asitler metotreksat eliminasyonunu azaltabilir; indirekt doz artışına neden olabilir.

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. Aksine, folinik asitle kombine kullanımı metotreksat etkinliğini azaltabilir.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon Gebelik:

Gebelik kategorisi: X.

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:

Metotreksat anne sütüne geçtiği için tedavi boyunca emzirme kontrendikedir.

#### 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.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın (>1/10):

Enfeksiyona karşı direnç azalması, farenjit.

Yaygın (>1/100 - <1/10):

Ateş

Yaygın olmayan (>1/1000 - <1/100):

Çeşitli bölgelerde Herpes zoster, *Pneumocystis carini* pnömonisi, enfeksiyon veya septisemi gelişebilir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın (>1/10):

Lökopeni

Yaygın (>1/100 - <1/10):

Lökopenili kemik iliği depresyonu en sık bulgudur, ancak trombositopeni, anemi veya herhangi bir kombinasyonla ortaya çıkabilir. Yaygın olmayan (>1/1000 - <1/100): Trombositopeni, pansitopeni, agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan (>1/1000 - <1/100):

Hipogamaglobulinemi

Çok seyrek (<1/10000):

Anafilaktik reaksiyonlar, romatoid nodüllerde artış

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın (>1/100 - <1/10):

Anoreksi

### **Psikiyatrik hastalıkları**

Yaygın olmayan ( $>1/1000$  -  $<1/100$ ): Depresyon, konfüzyon, ruhsal değişiklikler

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın ( $> 1/10$ ): Sersemlik, baş ağrısı

Afazi, hafif kas felci, hemiparezi ve konvülsiyonlar da yüksek doz uygulamalardan sonra ortaya çıkmıştır. Yaygın ( $>1/100$  -  $<1/10$ ): Uyuşukluk

Yaygın olmayan ( $>1/1000$  -  $<1/100$ ):

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

### **Göz hastalıkları**

Yaygın ( $>1/100$  -  $<1/10$ ): Bulanık görme

Yaygın olmayan ( $>1/1000$  -  $<1/100$ ): Göz iritasyonu

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan ( $>1/1000$  -  $<1/100$ ): Perikardiyal efüzyon

### **Vasküler hastalıkları**

Yaygın ( $>1/100$  -  $<1/10$ ):

Çeşitli bölgelerde vaskülit, hemoraji meydana gelebilir

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın ( $>1/100$  -  $<1/10$ ):

Sıklıkla eozinofil ile ilişkili akut veya kronik interstisyel pnömoni ortaya çıkabilir ve ölümler bildirilmiştir.

Oral ve intratekal uygulamadan sonra akut pulmoner ödem de bildirilmiştir. Yaygın olmayan ( $>1/1000$  -  $<1/100$ ):

Epistaksis, pulmoner fibrozis, pnömoni, alveolit, bronşiyal astım, plevral efüzyon Çok seyrek ( $<1/10000$ ):

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

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın ( $> 1/10$ ):

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

Yaygın ( $>1/100$  -  $<1/10$ ):

Bulantı, kusma, stomatit, diyare

Çok seyrek ( $<1/10000$ ):

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

### **Hepatobiliyer hastalıkları**

Yaygın ( $>1/100$  -  $<1/10$ ):

Karaciğer toksisitesi neticesi olarak karaciğer enzimlerinde önemli yükselmeler, akut karaciğer atrofisi, yağlı metamorfoz, fotosensitivite, pigmenter değişiklikler, cilt kanamaları, ekimoz, telanjektazi, akne ortaya çıkabilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları  
Yaygın olmayan ( $>1/1000 - <1/100$ ):  
Kaşıntı, ürtiker  
Çok seyrek ( $<1/10000$ ):

Stevens-Johnson Sendromu ve epidermal nekroliz (Lyell sendromu).

Psoriasis lezyonları tedavi sırasında ultraviyole radyasyona maruz kalındığında şiddetlenebilir. Psöriatik hastalarda deri ülseri bildirilmiştir.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları  
Yaygın ( $>1/100 - <1/10$ ):  
Artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları  
Çok yaygın ( $> 1/10$ ):  
Böbrek yetmezliği, hematüri, nefropati  
Yaygın ( $>1/100 - <1/10$ ):  
Üremi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları  
Yaygın ( $>1/100 - <1/10$ ):  
Üşüme, aşırı yorgunluk, kırgınlık, nekroz.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları  
Yaygın olmayan ( $>1/1000 - <1/100$ ): Libido kaybı/impotans, vajina ülserleri.

Araştırmalar  
Çok yaygın ( $> 1/10$ ):  
Transaminazlarda geri dönüşebilen artış, vajinit.  
Yaygın ( $>1/100 - <1/10$ ):  
Karaciğer enzimlerinde belirgin artış, sistit.  
Çok seyrek ( $<1/10000$ ):  
Furonküloz.

Yaralanma ve zehirlenme  
Çok seyrek ( $<1/10000$ ):

Hem radyasyonla hem de güneş ışığı ile hasarlanmış deride "recall" fenomeni bildirilmiştir. **Intratekal**

#### **Intratekal Uygulamayı takiben oluşan advers etkiler**

Akut: Baş ağrısı, sırt ve omuz ağrısı, ense sertliği ve ateş ile belirlenen kimyasal araknöidit. 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. Kranial 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 hastalęı, 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.

#### Karsinojeniz, mutageniz ve fertilitite bozukluğu

Metotreksatın hayvanlarda somatik hücrelerde ve insanlarda kemik iliği hücrelerinde kromozomal hasara neden olduğunun 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 lökoverin metotreksatın hemopojetik sistem üzerine ani toksik etkilerini nötralize eden antidotudur. Oral, intramüsküler veya intravenöz bolus enjeksiyon ya da infüzyon şeklinde uygulanabilir. Kazara aşırı doz alınma durumunda, metotreksatın verilen dozuna eşdeğer veya daha yüksek dozda kalsiyum lökoverin dozu bir saat içinde uygulanmalıdır ve metotreksatın serum düzeyleri 10 M'in 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. Malin hücreler, kemik iliği, fetal hücreler, bukkal ve intestinal mukoza ve idrar kesesi hücreleri gibi aktif olarak çoğalan dokular metotreksatın etkilerine genellikle daha duyarlıdır. Malin dokulardaki hücresel çoğalma normal dokulardakinden daha fazla olduğunda, normal dokularda irreversibl hasar olmaksızın malignite gelişimini bozabilir.

#### 5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Metotreksat parenteral uygulamalarda genellikle tamamen absorbe olmaktadır. İnamüsküler 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 kanındaki asitlere geri dönüşümlü olarak bağlanır buna bağlı olarak organizmadan eliminasyonu belirgin derecede gecikebilir (ayrıca 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemlerine 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, poliglutamasyon 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 yarışıklarında hücre içi metotreksatın yüksek bir konsantrasyonu artmış poliglutamit 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<sup>2</sup>) 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.

### 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Metotreksat başlıca hızlı çoğalan dokular üzerinde etkilidir.

Üreme toksisitesi: metotreksat, anne hayvana toksik olmayan doz düzeylerinde, çeşitli türlerde teratojenik ve embriyoletal etkiler oluşturma yeteneğine sahiptir.

Hayvanlarda yapılan karsinogenez çalışmaları metotreksatın karsinogjenik potansiyelinin olmadığını göstermiştir. Metotreksatın hayvanlarda somatik hücrelerde ve insanlarda kemik iliği hücrelerinde kromozomal hasara neden olduğunu 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 solüsyonu, prednisolon sodyum fosfat ve prometazin hidroklorür ile kombine edildiğinde bir bulamık solüsyon oluşumu veya çökelti görülür.

### 6.3 Raf ömrü

24 ay.

### 6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altında oda sıcaklıklarında ışıktan korumak için ambalajındaki saklayınız.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Şişe : Tip I renksiz cam şişe. Tıpa: Kauçuk tıpa

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

Parenteral metotreksat preparatları antimikrobiyal bir madde içermez. Kullanılmayan konsnatre enjektabl solüsyon atılmalıdır.

Parenteral metotreksat preparatları aşağıdaki intravenöz infüzyon sıvıları ile dilüe edildiğinde 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 plastic arkalı emici kağıt ile kaplanmış olmalıdır. İlacın kaza ile göze ve deriye temas etmemesi için koruyucu eldiven ve gözlük kullanılması gerekir. Metotreksat vesicant değildir ve deri ile temasa ettiğinde deriye zarar vermez, ama 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 gebe personel tarafından kullanılmamalıdır.

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

Sitotoksikler kılavuzuna göre kullanılır.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

FARMAR İlaç, Tekstil Ticaret ve Sanayi A.Ş.  
Fatih Sultan Mehmet Cad. Yayabeyi Sokak No: 9 Kat 2, Daire:3  
Kavacak – İstanbul

## 8. RUHSAT/İZİN NUMARASI

14.08.2006 -120 /79

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.08.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Mayıs 2010