

Zexate 15 mg / 3 ml Enjektabl Solüsyon İçeren Flakon

Steril, Apirojen

HASTA İÇİN BİLGİ

Ciddi yan etkilere maruz kalmamak için alkol almayınız.

Folik asit içeren ek ilaç almayınız. Böbrek yetmezliği, plevral efüzyon gibi sıvı kısıtlamayı gerektirecek bir durumunuz olmadıkça günde 2-3 litre sıvı alınız ve sık sık az miktarda öğünlerle beslenmeye dikkat ediniz. Bulantı ve kusma olabilir (doktorunuzdan bulantıya karşı ilaç reçetesi isteyebilirsiniz).

Sersemlik, yanma hissi, uyuşukluk veya bulanık görme gibi yan etkiler ihtimalini göz önüne alarak araç kullanmayınız veya dikkat gerektiren işlerle uğraşmayınız.

Ağızda yara (tedavi gerekebilir), saç dökülmesi, deri döküntüsü, ışığa karşı duyarlılık (doğrudan güneş ışınından korununuz) olabilir.

Siyah dışkı, yüksek ateş, titreme, normal olmayan kanama veya morarma, soluk almada güçlük, deri veya gözde sarılık, koyu renkte veya kanlı idrar, eklem ağrısı veya diğer yan etkiler oluşursa (bkz. “Yan Etkiler/Advers Etkiler”) doktorunuza bildirin. İlaç doğumsal bozukluklara sebep olabilir (bkz. “Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı”), tedavi esnasında ve tedavi bittikten sonra en az 3 ay süreyle gebelikten korunmalıdır.

FORMÜLÜ

3 ml’lik bir flakonda:

Metotreksat	15 mg
Edetat disodyum	1.5 mg
Sodyum hidroksit	3 mg
Sodyum klorür	24 mg
Hidroklorik asit	k.m. pH ayarı için
Sodyum hidroksit	k.m. pH ayarı için
Enjeksiyonluk su	k.m. 3 ml

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Farmakodinamik Özellikleri

Metotreksat, folik asidin sentetik bir analogudur ve DNA ve RNA sentezi üzerine etkilidir. Metotreksat folat metabolizmasında anahtar enzim olan dihidrofolat redüktaz’ın (DHFR) güçlü bir inhibitörüdür. DHFR inhibisyonu sonucunda hücresel indirgenmiş folat azalır ve indirgenmiş folat kofaktörü gerektiren hayati hücresel enzimler üzerine etki yapar.

Hücre içinde metotreksat poliglutamat metabolitleri elde edilmek üzere metabolize olur ve bunlar DHFR ve pürin biyosentezinde formil transferi reaksiyonlarını katalize eden enzimlerde dahil olmak üzere bazı diğer enzimleri de inhibe eder. Metotreksatın aktif poliglutamat metabolitleri hücrelerde uzun süre kalabilir, bu şekilde ilacın antimetabolik etkisi metotreksat belirlenemeyen düzeylere indikten sonra da sürer. Folik asit DNA sentezi için gerekli olduğundan, inhibisyonu DNA sentezini bozar. Metotreksat ile kanser hastalarına sıklıkla uygulanan diğer ilaçlar arasında farmakolojik etkileşimler söz konusudur.

Metotreksat etkisini hücre döngüsünün sentez fazında gösterdiğinden , metotreksat en çok hücre proliferasyonunun hızlı olduğu tümörlerde etkilidir.

Ayrıca, metotreksat etkin bir immünoşüpresan ajandır ve kemik iliği transplantasyonu sonrası görölen graft- versus- host reaksiyonlarının önlenmesinde ve ayrıca dermatomiyozit, romatoid artrit, Wegener granüloatozisi ve pitiriasis rubra pilaris’de kullanılabilir.

Farmakokinetik özellikleri

İntravenöz enjeksiyon sonrası, metotreksat hızla toplam vücut sıvısı kadar bir volüme dağılır. Erken dağılım fazı yarılanma ömrü 0.75 ± 0.11 saattir. Metotreksat plazmadan iki aşamada kaybolur. İlk eliminasyon yarılanma ömrü 2-4 saat ve son eliminasyon yarılanma ömrü 8-10 saattir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda her iki eliminasyon fazı uzar, ilacın infüzyon sonrası ilk 12 saatte uygulanan metotreksatın %50 – 80’i idrarla değışmeden atılır. Böbrek yetmezliğinde metotreksat dozu ayarlanmalıdır, normal doz için kreatinin klerensi 40 ml/dakikanın altında olmamalıdır. Daha yüksek dozlar için, kreatinin klerensi 60 ml/dakikanın altında olmamalıdır. Eğer bu değerler daha düşükse, metotreksat uygulanmamalıdır. Metotreksat serebrospinal sıvıya güçlükle difüze olur, bu nedenle meningeal hastalıkların sistemik metotreksat ile tedavisinde BOS’da sitotoksik konsantrasyonlar elde etmek için çok yüksek dozlar (1×10^{-4} plazma plazma konsantrasyonu için) uzun süre gereklidir. Aşırı asit ve efüzyonları olan hastalarda ilacın eliminasyonu bunların olmadığı hastalardan daha yavaş olur.

ENDİKASYONLARI

Metotreksat güçlü bir anti-neoplastik ajandır ve koryokarsinomda yüksek oranda kalıcı iyileşme sağlar.

Metotreksat, kryokarsinom, gestasyonel trofoblastik hastalıklarda tek ajan olarak kullanılır. Metotreksat, meningeal lösemnin tedavisinde ve proflaksisinde endikedir.

Akut lenfositik lösemi, meme karsinomu, ikinci veya üçüncü basamak tedavisinde endikedir.

Metotreksat psoriasis ve romatoid artritte ikinci ve üçüncü basamak tedavi olarak endikedir.

Yüksek doz metotreksat tedavisi: Non- Hodgkin lenfomalar, osteojenik sarkomda “lökoverinle kurtarma” tedavisi ile birlikte endikedir.

Metotreksat akut non lenfositik lösemi, multipl miyelom, kutanöz T-hücreli lenfoma, rabdomiyosarkom ve mesane, beyin, serviks, özofagus, böbrek, over, prostat, mide ve testis kanserlerinin tedavilerinde diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

KONTRENDİKASYONLARI

Metotreksat ya da bileşimindeki herhangi bir maddeye aşırıduyarlılık gösteren hastalarda kullanılmamalıdır.

Metotreksat gebelik ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır (bkz. “Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı”)

Metotreksat şiddetli anemisi, lökopenisi, trombositopenisi, ağır böbrek veya karaciğer yetmezliği / bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdır.

Metotreksat kemik iliği şüpresyonu mevcut olan psoriasis ya da romatoid artrit hastalarında, alkole bağlı karaciğer hastalığı olanlarda ve AIDS hastalarında kullanılmamalıdır.

UYARILAR /ÖNLEMLER

Metotreksat, sitotoksik bir kanser ilacı olduğundan, bu tip ilaçlar için uygun kullanım ve atık işlemleri uygulanmalıdır.

Yüksek dozlarda metotreksat alan hastalarda olası toksik reaksiyonlar için hastalar yakından izlenmelidir.

Metotreksat ile psoriasis tedavisi, ancak diğer tedavi şekillerine yanıt vermeyen ağır psoriasis hastalarında düşünülmelidir.

Radyasyon tedavisini takiben kemik ve yumuşak doku nekrozu oluşabilir. Psoriasis tedavisi sırasında ağrılı plak erozyonları oluşabilir.

Işığa karşı duyarlılık görülebilir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Metotreksat asit, plevra efüzyonu gibi sıvılara plazmaya oranla daha yavaş geçer. Tedaviden önce asit ve plevral efüzyonların kurutulması gerekir.

Gebelikte ve laktasyonda kullanım

Metotreksat teratojeniktir, bu nedenle gebelikte ve emziren annelerde kullanılmamalıdır. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlar, uyarılmalı ve gebelik ihtimali ortadan kaldırılana kadar metotreksat uygulanmamalıdır. Metotreksat tedavisi sırasında ve sonrasında en az 3 ay kadar gebelikten korunmak için gerekli önlemler alınmalıdır. Metotreksat tedavisi gören erkek ve kadınlar üreme üzerindeki yan etkiler nedeniyle uyarılmalı ve bilgilendirilmelidirler. Gebelik kategorisi X'dir. Metotreksat anne sütüne geçmektedir bu nedenle emziren kadınlarda metotreksat kullanılmamalıdır

Tedavi sırasında periyodik olarak ayrıntılı tam kan sayımı, trombosit sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile toksisite izlenmelidir.

Uzun süreli kullanımı hepatotoksisite, fibrozis ve siroza neden olabilir.

Metotreksat ile oluşan akciğer hastalığı tehlikelidir, bu durumda tedavinin kesilmesi ve ayrıntılı tetkik gerekir.

Metotreksata bağlı anemi, lökopeni ve/veya trombositopeni ile sonuçlanan belirgin kemik iliği supresyonu oluşabilir. Önceden kemik iliği supresyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Diyare ve ülseratif stomatit, tedavinin kesilmesini gerektirir; çünkü hemorajik enterit ve barsak perforasyonu ile ölüm görülebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu : Böbrek fonksiyon bozukluğunda metotreksat eliminasyonu uzar. Bu nedenle dozun azaltılması gerekir.

Yaşlılar: Yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Çocuklar: Çocuklarda güvenilirliği ve etkinliği sadece kanser kemoterapisinde ve romatoid artritte gösterilmiştir.

Yüksek doz metotreksat tedavisine başlamadan önce hastalara 1-2 litre I.V. sıvı verilmelidir. Yüksek doz metotreksat tedavisi sırasında ve sonrasında idrarı alkalileştirmek için hastalara sodyum bikarbonat verilmelidir. İnfüzyondan sonra en az 24 saat süreyle idrarın özgül ağırlığının < 1.010 ve pH > 7 olması sağlanmalıdır.

Metotreksat alan hastalarda kusurlu oojenez ve spermatojenez , geçici oligospermi, menstrüel bozukluklar bildirilmiştir.

YAN ETKİLER /ADVERS ETKİLER

Hematolojik: Lenfopeni (özellikle T hücreleri), hipogamaglobulinemi, nötropeni, trombositopeni, immünoşüpresyon (şiddetli ve uzun süreli), fırsatçı enfeksiyonlar dahil olmak üzere yaygın enfeksiyöz komplikasyonlar. Miyelosupresyon, metotreksatın başlıca doz sınırlayıcı yan etkisidir (mukozit ile değerlendirilir). Tedaviden sonra 5-7 günde başlar ve 2 haftada azalması gerekir.

Gastrointestinal: Ülseratif stomatit, glosit, dişeti iltihabı, bulantı, kusma, anoreksi, barsak delinmesi, doza bağlı olarak, tedaviden sonra 3 -7. günde ortaya çıkan ve 2 hafta içinde iyileşen mukoza iltihabı.

Dermatolojik: Eritem, deri döküntüsü , kaşıntı, ürtiker, nadiren alopesi, ışığa duyarlılık, fronküloz, deride renk değişiklikleri ya da hiperpigmentasyon, akne, deride deskuamasyon, bül oluşumu, folikülit.

Genitoüriner: Yaygın olarak azotemi, nefropati, nadiren sistit. Böbrek fonksiyon bozukluğu doza bağımlıdır ve regüle böbrek bozukluğu veya dehidratasyonu olan, diğer nefrotoksik ilaçları kullanan hastalarda daha sık görülür. Böbrek fonksiyon bozukluğu kreatinin düzeylerinde yükselme ve hematüri ile ortaya çıkar. Yüksek dozla (≥ 200 mg) tedavilerde hastaların serum kreatininleri tedavi öncesi ve tedavi sırasında belirli sürelerle kontrol edilmelidir. Metotreksat düzeyleri (doz sonrası 24 saat) kontrol edilmelidir.

Endokrin ve metabolik: Yaygın olarak hiperürisemi, defektif oogenez ya da spermatogenez, seyrek olarak diabet.

Karaciğer: SGOT artışı, hepatik fibroz ve siroz, uzun süreli, sürekli ya da günlük metotreksat tedavisi görenlerde daha sık görülür.

Merkezi sinir sistemi: Ender olarak baş dönmesi, kırınglık, ensefalopati, nöbet, ateş ve titreme. Yalnız intratekal kullanımda görülen yan etkiler: araknoidit, şiddetli baş ağrısı olarak ortaya çıkan akut reaksiyon, ensede sertlik, kusma ve ateş, dozun azaltılmasıyla hafifletilebilir.

Subakut toksisite: İntratekal yolla 12-15 mg/m² metotreksat ile tedavi edilen hastaların % 10'unda tedavinin ikinci ya da üçüncü haftasında , kol ve bacakta motor paralizi, kraniyal sinir felci, nöbet ve koma gelişebilir.

Demiyeline ensefalopati, genellikle kraniyal radyasyon ve diğer sistemik kemoterapi alan hastalarda tedaviden aylar ve yıllar sonra görülebilir.

Göz: Konjonktivit, lakrimasyon artışı, katarakt, fotofobi, kortikal körlük (yüksek doza bağlı olarak).

Kardiyovasküler: Vaskülit.

Solunum sistemi: Ateş, öksürük ve interstisyel pulmoner infiltratın eşlik ettiği pnömoni. Akut reaksiyon sırasında metotreksat tedavisi kesilir. Haftada 7.5 mg – 15 mg uygulanan romatoid artritli hastaların %'inde interstisyel pnömoni bildirilmiştir.

Diğer: Osteoporoz, artralji, baldır ağrısı (hızlı I.V. infüzyon sonrası).

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER

Sitokrom P 450 etkisi: Metotreksat bazı izoenzimlerin inhibitörü olarak etki edebilir.

Artan etki /Toksiste:

Canlı virüs aşılıları: Aşı enfeksiyonlarına neden olabilir.

Vinkristin: Metotreksatın hücreden çıkışını engelleyerek metotreksat düzeylerinin artmasına ve uzun süre kalmasına neden olur.

Organik asitler: Salisilat, sülfonamid, probenesid ve yüksek doz penisilin metotreksatın renal tübüler sekresyonunu azaltabilir. Ayrıca salisilat ve sülfonamid metotreksatı plazma proteinlerinden kovarak düzeylerini artırır.

Sitarabin: Metotreksat sitarabinin etkisini artırır.

Siklosporin: Metotreksat ile siklosporin birbirlerinin böbreklerden atılımını engeller ve toksisiteyi artırır.

Non steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ): Birlikte kullanımda ağır kemik iliği supresyonu, aplastik anemi ve gastrointestinal toksiste bildirilmiştir. Orta ve yüksek doz metotreksat ile birlikte NSAİİ kullanılmamalıdır. Metotreksat düzeylerinin artmasına ve uzun süreli kalmasına neden olurlar.

Metotreksat ve diğer potansiyel hepatotoksik ilaçlar (örn. azotiyoprin, retinoid, sulfasalazin) ile birlikte tedavi gören hastalar hepatotoksiste riskinin artma olasılığı nedeniyle yakından izlenmelidir.

Azalan etki: Kortikosteroidlerin, metotreksatın lösemi hücrelerine girişini azalttığı bildirilmiştir. 12 saat arayla alınmalıdırlar. Deksametazonun metotreksat girişini etkilemediği bildirilmiştir.

Etanol, beslenme ve bitkisel etkileşimler

Etanol : Etanol (alkol) kullanılmamalıdır, karaciğer hasarı artabilir.

Besinler: Yemekle beraber alınırsa metotreksatın doruk serum düzeyleri düşebilir. Sütten zengin besinler metotreksat emilimini azaltabilir. Folat metotreksatın yanıtını azaltabilir.

Bitkisel ürünler: Karaciğer toksisitesi nedeniyle, metotreksat ve Echinacea birlikte alınmamalıdır.

KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU

Zexate (metotreksat) Enjektabl Solüsyon , intravenöz, intratekal ve intramüsküler yollarla uygulanabilir. Zexate (metotreksat) yüksek dozlarda uygulanması oldukça riskli olabilir. Bu ilaç , metotreksatın plazma konsantrasyonlarını izleyebilen deneyimli kemoterapistler tarafından uygulanmalıdır. Haftada bir kan sayımı yapılmalıdır.

Koryokarsinom, benzer trofoblastik hastalıklar ve koryoadenoma destruens: Günlük 15- 30 mg dozlarda IM olarak 5 gün metotreksat verilir.

Lösemi başlangıç tedavisi: Günlük olarak 3.3 mg /m² metotreksat ile beraber 60 mg /m² prednizon verilir.

İdame tedavisi: Haftalık toplam doz 30 mg/ m² olacak şekilde, haftada iki kez İ.M. olarak ya da 14 günde bir 2.5 mg/kg İ.V. olarak metotreksat verilir.

Meningeal lösemi: Meningeal lösemi profilaksisi için metotreksat intratekal olarak uygulanmalı ve doz,vücut yüzey alanı yerine yaş göz önüne alınarak belirlenmelidir.

Yaş (yıl)	Doz (mg)
< 1	6
1	8
2	10
3 ve daha büyük	12

Lenfomalar: Evre I-II Burkitt tümöründe 4-8 gün oral olarak 10-25 mg/gün verilir. Evre III'de metotreksat ile beraber diğer anti tümör ilaçlar verilebilir. Evre III lenfosarkomlar günlük 0.625 – 2.5 mg/kg metotreksat ile kombine ilaç tedavilerine yanıt verebilirler.

Mycosis fungoides: Metotreksat İ.M. olarak haftalık 50 mg veya haftada iki kez 25 mg şeklinde verilebilir.

Osteosarkoma: Etkili bir kemoterapi rejimi aşağıdaki tabloda belirtilen doz ve şemalarla birkaç sitotoksik kemoterapötik ajan ve lökovorinle kurtarma ile beraber yüksek dozda metotreksat tedavisini gerektirir. Yüksek doz metotreksat tedavisi başlangıç dozu 12 g/ m²'dir.

İlaç	Doz	Cerrahi sonrası tedavi haftası
Metotreksat	4 saatlik infüzyonlar şeklinde 12 g/ İV(başlangıç dozu)	4,5,6,7,11,12,15,16,29 30,44,45
Lökovorin	Metotreksat infüzyonu başlangıcından 24 saat sonra başlanmak üzere 10 doz için 6 saatte bir 15 mg oral	
Doksorubisin (tek ilaç olarak)	30 mg/ m ² /gün İV x gün	8,17
Doksorubisin	50 mg / m ² İV	20,23,33,36
Sisplatin	100 mg / m ² İV	20,23,33,36
Bleomisin	15 ünite / m ² İV x 2 gün	2,13,26,39,42
Siklofosfamid	600 mg/ m ² İV x 2 gün	2,13,26,39,42
Daktinomisin	0.6 mg / m ² İV x 2 gün	2,13,26,39,42

Psoriazis: Hastaya tedavinin riski konusunda bilgi verilmeli ve hasta bir hekimin denetimi altında tedavi edilmelidir. Başlangıç dozu parenteral olarak 5-10 mg şeklinde önerilmektedir. Metotreksat 5 gün 2.5 mg'lık oral doz şeklinde veya haftalık 10-25 mg İV doz olarak verilir.

Refrakter romatoid artrit: Gerilemeyi indüklemek için aralıklı olarak düşük dozlarda metotreksat verilir.

DOZ AŞIMI

Zexate (metotreksat) doz aşımında kemik iliği üzerindeki toksik etkinin nötralize edilmesi için hemen folinik asit (lökovorin) verilmelidir. Folinik asit kalsiyum folinat şeklinde oral, İM, İV, bolus enjeksiyon veya infüzyon şeklinde verilebilir. Kalsiyum folinat dozu Zexate kadar yüksek olmalıdır ve ilk bir saat içinde uygulanmalıdır, gerekirse başka dozlar verilebilir.

Normal dozlarda istenmeyen etkiler görülürse, 6-12 mg folinik asit İM olarak 6 saatlik aralarla 4 doz şeklinde verilebilir.

Folinik asit , yüksek doz Zexate (metotreksat) tedavisinde normal dokulara verilebilecek hasarın önlenmesi için kullanılabilir.

SAKLAMA KOŞULLARI

25°C'ın altında, oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

Çocukların ulaşamayacakları yerlerde saklayınız.

Doktorunuza danışmadan kullanmayınız.

Beklenmeyen bir etki görüldüğünde doktorunuza danışınız.

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI

Zexate 15 mg / 3 ml Enjektabl Solüsyon, 1 flakonluk ambalajda.

PIYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ

Zexate 50 mg / 2 ml Enjektabl Solüsyon, 1 flakonluk ambalajda.

Ruhsat Sahibi :

Farmar İlaç, Tekstil Ticaret ve Sanayii A.Ş.

Fatih Sultan Mehmet Cad. Yayabey Sok.

No. :9 Kat :2 Daire :3 Kavacık-Beykoz/ İstanbul

Tel: (0216) 537 03 43

Faks : 0216) 322 36 56

Ruhsat Numarası: 14.08.2006-120/78

Üretici :

Fresenius Kabi Oncology Limited

Distt. Solan - Hindistan

Reçete ile satılır.