

# ترکسوما

## متوترکسات

محلول جهت تزریق زیر جلدی

**پیش از شروع مصرف این دارو محتوای برگه راهنما را به دقت مطالعه کنید.**

پیش از شروع مصرف ترکسوما<sup>®</sup> محتوای برگه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این برگه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی ترکسوما<sup>®</sup> است. درصورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این برگه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری ننمایید. اطلاعات این برگه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگزیده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوآلوند به آدرس **www.nanoalvand.com**. بخش آموزش به بیمار مراجعه فرمایید.

**ترکسوما<sup>®</sup> چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟**

نام اختصاصی داروی شما ترکسوما<sup>®</sup> و نام تزئیک آن متوترکسات است. ترکسوما<sup>®</sup> در درمان بیماری روماتوئید آرتزیت در بیماران بزرگسال، نوعی از آرتزیت با منشأ ناشناخته در نوجوانان که با داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی پاسخ مناسب درمانی نداشته‌اند، بیماری پسوریازیس شدید و مقاوم در بزرگسالان که با سایر درمان‌ها پاسخ مناسب نداشته است، کاربرد دارد. ترکسوما<sup>®</sup> نباید برای درمان سرطان استفاده شود.

ترکسوما<sup>®</sup> نباید در درمان پسوریازیس کودکان مصرف شود. این دارو به شکل محلول استریل بوده و به صورت بسته‌بندی‌های تک عددی سرنگ‌های آماده تزریق در دوزهای ۷/۵ میلی‌گرم در ۰/۳ میلی‌لیتر، ۱۰ میلی‌گرم در ۰/۴ میلی‌لیتر، ۱۵ میلی‌گرم در ۰/۶ میلی‌لیتر و ۲۰ میلی‌گرم در ۰/۸ میلی‌لیتر موجود است. هر سرنگ آماده تزریق برای یک بار مصرف است. مواد جانبی: در ساختن این فرآورده از سدیم کلراید، آب برای تزریق و در صورت لزوم برای تنظیم PH محصول از هیدروکلریک اسید و سدیم هیدروکساید به عنوان مواد جانبی استفاده شده است.

**ترکسوما<sup>®</sup> در چه مواردی تجویز می‌شود؟**

ترکسوما<sup>®</sup> در بیماری‌های روماتوئید آرتزیت و پسوریازیس کاربرد دارد.

**چه افرادی نباید ترکسوما<sup>®</sup> را دریافت کنند؟**

داروی ترکسوما<sup>®</sup> در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به متوترکسات یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده داشته‌اید؛
- اگر مبتلا به نارسایی شدید کبدی هستید؛
- اگر سوء مصرف الکل دارید؛
- اگر نارسایی شدید کلیوی دارید؛
- اگر مبتلا به بیماری‌های خونی مانند هاپوپلازی مغز استخوان، کاهش بعضی از سلول‌های خونی مانند لوکوسیت‌ها و پلاکت‌ها و یا کم‌خونی شدید هستید؛
- اگر مبتلا به عفونت حاد و یا مزمن هستید مانند سل، ایدز و یا سایر بیماری‌های نقص سیستم ایمنی؛
- اگر مبتلا به زخم‌های حفره دهانی و یا زخم‌های گوارشی (معدۀ و یا روده) هستید؛
- اگر به صورت همزمان با آغاز درمان از واکنش‌های زنده استفاده کرده‌اید؛
- اگر باردار هستید و یا قصد بارداری دارید؛
- اگر در دوران شیردهی هستید؛

**قبل از دریافت داروی ترکسوما<sup>®</sup> چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟**

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به متوترکسات و یا سایر اجزای سازنده ترکسوما<sup>®</sup> داشته‌اید؛
- اگر باردار هستید و یا احتمال می‌دهید که باردار باشید. مصرف این دارو می‌تواند موجب آسیب به جنین شود؛
- اگر به نوزاد خود شیر می‌دهید و یا قصد این کار را دارید؛
- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید؛
- اگر سابقه حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری دارید؛
- اگر سالمند هستید و پیش از شروع درمان احساس ضعف و بدحالی دارید؛
- در صورتی که از کمبود آب بدن (به دلیل از دست دادن آب) رنج می‌برید؛
- اگر دچار بیماری‌های کبدی و یا کلیوی هستید؛
- در صورتی که الکل مصرف می‌کنید؛
- در صورتی که اخیرا واکنس دریافت کرده‌اید؛
- در صورت ابتلا به عفونت و یا نقص سیستم ایمنی؛

**ایمنی مصرف ترکسوما<sup>®</sup> در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟**

ترکسوما<sup>®</sup> می‌تواند موجب آسیب به جنین شود. در طول استفاده از دارو قدر مصرف‌کننده دارو حتما باید از یک روش مطمئن جلوگیری از بارداری در طول مصرف دارو و تا ۶ ماه بعد از قطع دارو استفاده کند. چنانچه علی‌رغم احتیاط‌های صورت گرفته احتمال می‌دهید که باردار باشید، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید.

قبل از شروع مصرف دارو، باید نشت‌های مطمئن تشخیص بارداری جهت حصول اطمینان از عدم بارداری صورت گیرد.

با توجه به ژنوتوکسیک بودن متوترکسات، توصیه می‌شود تمام خانم‌های تحت درمان که در سنین باروری هستند، قبل از درمان از مراکز مشاوره ژنتیک توصیه‌های لازم را دریافت نمایند. آقایان نیز قبل از آغاز درمان در مورد امکان ذخیره اسپرم مشاوره‌های لازم را دریافت نمایند.

در طول درمان با ترکسوما<sup>®</sup> نباید شیردهی صورت گیرد.

**آیا ترکسوما<sup>®</sup> با سایر داروها تداخل دارد؟**

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا اخیرا داروی مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا برخی از داروها با ترکسوما<sup>®</sup> تداخل داشته و می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض این دارو شود. در اینجا به برخی از تداخلات ترکسوما<sup>®</sup> اشاره شده است.

- داروی آسپرین و یا داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی را نباید قبل و یا همزمان با ترکسوما<sup>®</sup> مصرف نمود. مصرف همزمان این داروها با دوزهای بالای ترکسوما<sup>®</sup> می‌تواند باعث افزایش امکان سمیت خطرناک با این دارو شود.
- ترکسوما<sup>®</sup> با دسته‌ای از داروهای درمان بیماری‌های معدۀ مانند امپرازول، اس- امپرازول و پنتوپرازول تداخل اثر دارد. مصرف همزمان این داروها با دوزهای بالای ترکسوما<sup>®</sup> می‌تواند باعث افزایش امکان سمیت با این دارو شود.
- برخی از آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی با داروی ترکسوما<sup>®</sup> تداخل دارند، لذا از مصرف خودسرانه‌ی هر نوع از آنتی‌بیوتیک خودداری ننمایید.
- برخی از داروهای مانند ترکسوما<sup>®</sup> خطر سمیت کبدی را افزایش می‌دهند. در مورد مصرف همزمان این داروها مانند آزاتیوپرین، ریتونویدها و سولفاسالازین با ترکسوما<sup>®</sup> باید احتیاطها و آزمایشات لازم صورت گیرد.
- فولیک اسید و تمام مشتقات آن باعث کاهش اثربخشی ترکسوما<sup>®</sup> می‌شوند. لذا در صورت مصرف همزمان این داروها حتما توصیه‌های پزشک خود را در مورد نحوه و زمان مصرف فولیک اسید اجرا کنید.
- مصرف همزمان ترکسوما<sup>®</sup> با داروی تتوفیلین باعث افزایش سطح داروی تتوفیلین در بدن می‌شود. در صورت مصرف همزمان این داروها، سطح خونی داروی تتوفیلین باید توسط پزشک معالج کنترل شود.
- ترکسوما<sup>®</sup> نباید همزمان با واکنش‌های زنده مصرف شود.
- از داروهای دیگری که با ترکسوما<sup>®</sup> تداخل دارند می‌توان به داروی لفلونامید، پرونیسید، پریمتامین، مرکاپتوپورین، نیتروس اکساید و داروهای کاهش‌دهندهٔ قند خون اشاره کرد.
- در طول مصرف داروی ترکسوما<sup>®</sup> از مصرف نوشیدنی‌های الکلی، نوشیدنی‌هایی با میزان بالای کافئین و چای سیاه اجتناب کنید.

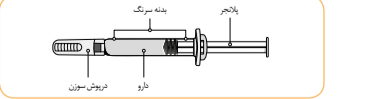
**محلول قابل تزریق ترکسوما<sup>®</sup> چگونه تجویز می‌شود؟**

ترکسوما<sup>®</sup> را دقیقا طبق دستور پزشک خود مورد استفاده قرار دهید. در صورتی که درمورد نحوهٔ مصرف داروی خود شک دارید، حتما پیش از استفاده از پزشک یا داروساز خود راهنمایی بخواهید.

- ترکسوما<sup>®</sup> به صورت تزریق زیرجلدی، به وسیله و با تحت نظارت پزشک و یا کادر درمانی به صورت هفته‌ای یک بار تزریق می‌شود. از مصرف هر روز ترکسوما<sup>®</sup> خودداری کنید زیرا ممکن است باعث تهدید حیات بر اثر سمیت دارو شود.
- در ابتدای درمان، تزریق تسریع بوسیلهٔ پزشک و یا کادر درمان صورت می‌گیرد و در صورتی که آموزش‌های لازم در مورد نحوه‌ی تزریق به شما داده شد، می‌توانید تزریق را خودتان بر اساس آموزش‌ها و مطابق دستور پزشک معالج انجام دهید.

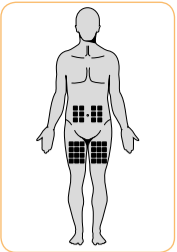
به هیچ عنوان قبل از آموزش توسط کادر درمان به صورت خودسرانه اقدام به استفاده از سرنگ آماده تزریق ننمایید.

**نحوه استفاده از سرنگ آماده تزریق چگونه است؟**



پزشک و یا پرستار به شما نحوه استفاده از سرنگ آماده تزریق را آموزش خواهند داد.

- ترکسوما<sup>®</sup> باید به صورت زیر جلدی در اطراف شکم و یا در ران با تزریق شود (نواحی قابل استفاده برای تزریق در تصویر مشخص شده است).



- تزریق را چند سانتی‌متر دورتر از ناف انجام دهید.
- تزریق ترکسوما<sup>®</sup> را هر هفته در نواحی متفاوتی انجام دهید.
- محل تزریق را بین شکم و ران یا بین سمت راست و چپ بدن تغییر دهید.
- دارو را به هیچ عنوان در نواحی از پوست که دچار حساسیت، کبودی، قرمزی، سفتی، کشیدگی و زخم شده است تزریق نکنید.
- همچنین بیماران مبتلا به پسوریازیس نباید در محل ضایعات پوستی خود تزریق را انجام دهند.

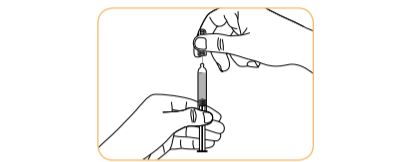
**توجه:** اگر وزن شما بیش از ۱۰۰ کیلوگرم است، ترکسوما<sup>®</sup> را باید تنها در قسمت بالای ران با تزریق کنید و از تزریق دارو در ناحیه شکم خودداری نمایید.

**نحوه انجام تزریق:**

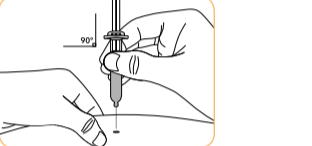
- سرنگ آماده تزریق را در دمای اتاق از جعبه خارج کنید.
- مکان مناسب پوست برای تزریق را انتخاب کنید و محل تزریق را با پد الکلی ضدعفونی کنید. حداقل ۶۰ ثانیه اجازه دهید تا الکل خشک شود.



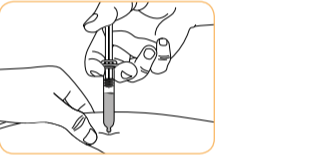
۳. درپوش پلاستیکی محافظ سرنگ را با احتیاط و به صورت مستقیم خارج کنید. اگر درپوش خیلی سفت است، درپوش را به آرامی چرخانده و به سمت بالا بکشید. توجه: سوزن سرنگ آماده تزریق را لمس نکنید.



۴. به کمک دو انگشت، بخشی از پوست را گرفته و سوزن را با زاویه ۹۰ درجه به درون پوست فرو کنید.



۵. سوزن را به طور کامل درون پوست فرو کنید. پانچر را به طور کامل به پایین فشار دهید تا محلول به زیر پوستتان تزریق شود. پوست را تا زمانی که تزریق به طور کامل انجام شود محکم نگه دارید. سپس سوزن را با احتیاط به صورت مستقیم بیرون بکشید.



دست تزریق به وسیله شخص دیگری برای شما انجام می‌شود، فردی که تزریق را انجام می‌دهد باید احتیاط لازم را جهت جلوگیری از تماس با دارو انجام دهد.

قبل و بعد از تزریق حتما دست‌های خود را بشویید.

شما باید کل داروی موجود در سرنگ را استفاده کنید.

تزریق ترکسوما<sup>®</sup> را به صورت هفتگی و در یک روز مشخص انجام دهید. چنانچه هر سه سالی درباره نحوه تزریق این دارو دارید با پزشک و یا پرستار خود مشورت کنید.

**موارد زیر را برای تزریق ترکسوما<sup>®</sup> بعد از آموزش توسط کادر درمان رعایت فرمایید:**

- ترکسوما<sup>®</sup> باید به صورت زیرجلدی در ناحیه‌ی شکم (به جز دور ناف) و یا ران پا تزریق شود. از تزریق دارو در محل بازوها و یا نواحی دیگر بدن خودداری نمایید.
- از تزریق ترکسوما<sup>®</sup> در نواحی از پوست که نازک شده و یا دچار کبودی، قرمزی، زخم، سفت‌شدگی و یا جای باقی‌مانده از زخم است، خودداری نمایید. در صورتی که مبتلا به پسوریازیس هستید هرگز در محل ضایعه پوستی تزریق را انجام ندهید.
- در صورت عدم اطمینان از تزریق شدن ترکسوما<sup>®</sup>، به هیچ وجه اقدام به تزریق یک دوز دیگر از دارو نکنید و از پزشک یا داروساز خود راهنمایی بخواهید.
- ترکسوما<sup>®</sup> نباید در تماس با سطح پوست و یا مخاط بدن قرار گیرد. در صورت تماس، بلافاصله باید محل تماس با آب کاملا شسته شود.
- قبل از تزریق، ترکسوما<sup>®</sup> را بررسی نمایید. رنگ دارو باید زرد و شفاف باشد. در صورت تغییر در رنگ و وجود ذرات قابل مشاهده، از مصرف آن خودداری نمایید.
- اگر مصرف یک دوز از ترکسوما<sup>®</sup> را فراموش کردید، بلافاصله با پزشک معالج خود تماس بگیرید.
- افراد باردار باید از تماس با داروی ترکسوما<sup>®</sup> خودداری نمایند.
- چنانچه در ارتباط با نحوه مصرف ترکسوما<sup>®</sup> سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

**دوز ترکسوما<sup>®</sup>، فواصل تجویز و طول دوره درمان چقدر است؟**

داروی ترکسوما<sup>®</sup> در دوزهای ۷/۵میلی‌گرم در ۰/۳ میلی‌لیتر، ۱۰ میلی‌گرم در ۰/۴ میلی‌لیتر، ۱۵میلی‌گرم در ۰/۶ میلی‌لیتر و ۲۰میلی‌گرم در ۰/۸ میلی‌لیتر موجود است که پزشک دوز مناسب را بر اساس شرایط اختصاصی هر بیمار تنظیم و تجویز خواهد کرد. تنظیم دوز در نوجوانان و کودکان نیز به صورت اختصاصی صورت می‌گیرد. مصرف ترکسوما<sup>®</sup> در کودکان زیر سه سال به دلیل نتایج بدست آمده از مصرف دارو در این گروه سنی توصیه نمی‌شود. این دارو به صورت هفته‌ای یک بار تجویز می‌گردد و به صورت معمول بعد از ۴ تا ۸ هفته اثر درمانی دارو ظاهر می‌شود.

**تجویز روزه‌اله داروی ترکسوما<sup>®</sup> ممکن است باعث بروز سمیت دارویی و مرگ شود.**

**در صورت مصرف بیش از حد ترکسوما<sup>®</sup> چه باید کرد؟**

چنانچه ترکسوما<sup>®</sup> بیشتر از دوزهای درمانی مناسب به شما تزریق شد، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید و به نزدیک‌ترین مرکز اورژانس مراجعه فرمایید.

**در طی مصرف ترکسوما<sup>®</sup> چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟**

- قبل و در طول درمان با داروی ترکسوما<sup>®</sup> پزشک شما آزمایش‌هایی را به صورت دوره‌ای شامل حداقل یک بار در ماه در طول شش ماه اول درمان و سپس هر سه ماه یکبار تجویز می‌کند. این آزمایش‌ها شامل بررسی عملکرد کبدی، کلیوی، خون، سیستم تنفسی و معاینات دهان و گلو جهت بررسی تغییرات مخاطی است.
- داروی ترکسوما<sup>®</sup> می‌تواند با تغییرات سیستم ایمنی بدن بر اثربخشی واکنش‌ها تاثیر بگذارد. همچنین ممکن است بر نتیجه تست‌های ایمونولوژیک نیز تاثیرگذار باشد.
- عفونت‌های نهفته و مزمن مانند تیخال، زونا، سل و هیاتیت B و C ممکن است با مصرف داروی ترکسوما<sup>®</sup> بروز پیدا کنند. لذا انجام آزمایش‌های تشخیصی تجویز شده توسط پزشک قبل از شروع درمان ضروری است.
- مصرف همزمان ترکسوما<sup>®</sup> با رادیوتراپی می‌تواند باعث بروز عارضه برای پوست و یا استخوان شما شود.
- به دلیل افزایش حساسیت به تابش خورشید و اشعه‌ی فرابنفش در اثر مصرف داروی ترکسوما<sup>®</sup> مراقبت‌های لازم جهت کاهش در معرض آفتاب قرار گرفتن پوست به ویژه در بیماران مبتلا به پسوریازیس می‌بایست صورت گیرد.
- در صورت ابتلا به عارضه‌ی اسهال حتما پزشک خود را در جریان بگذارید. در این صورت ممکن است مصرف دارو برای شما متوقف شود.
- در صورت تورم و بزرگ شدن غده لنفاوی خود حتما پزشک‌تان را مطلع سازید. در این شرایط ممکن است پزشک شما درمان را متوقف نماید.
- داروی ترکسوما<sup>®</sup> می‌تواند باعث بروز خشکی و سرگیجه شود، لذا در صورت بروز این عارضه از رانندگی و یا کار با ماشین‌هایی که نیاز به تمرکز و هوشیاری دارند اجتناب کنید.
- در طول درمان با ترکسوما<sup>®</sup> از مصرف الکل اجتناب کنید. مصرف الکل می‌تواند ریسک ابتلا به عوارض جدی دارو را در پی داشته باشد.
- در طول درمان با ترکسوما<sup>®</sup> باید از واکنش‌اسون اجتناب شود، لذا

قبل از دریافت هرگونه واکنس توسط خود و یا اعضای خانواده‌تان با پزشک مشورت نمایید.

- پزشک خود را در جریان تمامی داروهای مصرفی (اعم از نسخه‌ای، غیر نسخه‌ای، گیاهی، مکمل‌ها و …) قرار دهید.
- در طول دوره درمان حتما از یک روش موثر پیشگیری از بارداری استفاده کنید. چنان‌چه علی‌رغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را آگاه کنید. در مورد انتخاب روش مناسب پیشگیری از بارداری با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.
- داروی ترکسوما<sup>®</sup> می‌تواند بر توانایی شما برای بچه‌دار شدن اثر بگذارد. این دارو در مردها ممکن است باعث کاهش تعداد اسپرم شده و در زن‌ها باعث ایجاد تغییراتی در قاعدگی‌شان شود. این تغییرات ممکن است همزمان با مصرف ترکسوما<sup>®</sup> و یا تا مدتی بعد از اتمام مصرف آن رخ دهد.
- از شیردهی همزمان با مصرف ترکسوما<sup>®</sup> خودداری کنید.

**بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟**

جدی‌ترین عوارض ممکن با مصرف ترکسوما<sup>®</sup> شامل سرکوب مغز استخوان، سمیت ریوی، سمیت کبدی، سمیت کلیوی، نوروتوکسیسیته، عوارض ترومبوسمبولیک، شوک آنفیلاکسی و سندرم استیون-جانسون است.

ترکسوما<sup>®</sup> می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های حساسیتی شدید و حتی تهدیدکننده حیات شود که مستلزم مداخله سریع پزشکی است. لذا در صورت بروز این علائم فوراً با پزشک خود یا اورژانس تماس بگیرید.

**آیا می‌دانید علائم واکنش حساسیتی چیست؟**

- گرگرفتگی، بشورات جلدی، کپیر، قرمز شدن کل بدن، خارش، تاول، پوسته پوسته شدن پوست
- تورم ناگهانی در صورت، لب، زبان، گلو، اشکال در بلع
- خس خس سینه، تنگی نفس، مشکل در نفس کشیدن یا صحبت کردن، خشن شدن غیر معمول صدا
- افت فشار خون، افزایش ضربان قلب، ضربان قلب نامنظم
- تب یا لرز

در صورت بروز هرگونه از علائم واکنش‌های آنفیلکتیک شامل کپیر، تورم اطراف چشم، تنگی نفس یا کمبود اکسیژن درحین و یا بلافاصله بعد از تزریق ترکسوما<sup>®</sup>، فوراً پزشک خود را در جریان قرار دهید.

همچنین در صورت بروز علائم زیر فوراً با پزشک خود تماس بگیرید:

- سرفه‌های خشک و مداوم، تنگی نفس و تب؛
- زردی پوست و قسمت سفید چشم؛
- تورم دست‌ها و پاها و تغییرات در دفعات ادرار یا کاهش و قطع ادرار؛
- علائم عفونت شامل تب، لرز، درد و سوزش گلو؛
- اسهال شدید، استفراغ، مدفوع خونی و یا تیرگی آن؛
- خونریزی ناگهانی مانند خونریزی لثه، خون در ادرار، استفراغ خونی و کبودی؛
- راش شدید پوستی، تاول زدن، زخم‌های دهانی؛
- گیجی، ضعف، از دست دادن ناگهانی بینایی، تشنج، سردرد، کمر درد؛
- خشکی گردن، فلج شدن، تحریک‌پذیری، خواب‌الودگی، مشکل تعادل؛
- هرگونه عارضه جانبی یا مشکلات جسمی که به مرور زمان بهبود نیافته و یا بدتر شود؛

**ترکسوما<sup>®</sup> ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟**

مانند تمامی داروهای دیگر، ترکسوما<sup>®</sup> نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.

قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد. عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی ترکسوما<sup>®</sup> را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.

**آیا می‌دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟**

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق می‌افتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.

**آیا می‌دانید منظور از عوارض شایع چیست؟**

عارضه‌ای شایع است که در ۱۰٪-۵۰ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق می‌افتد.

**آیا می‌دانید منظور از عوارض نادر چیست؟**

عارضه‌ای نادر است که در کمتر از ۵٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق می‌افتد.

عوارض بسیار شایع ترکسوما<sup>®</sup> عبارتند از:

- التهاب دهان
- سوءهاضمه
- حالت تهوع
- از دست دادن اشتها
- افزایش آنزیم‌های کبدی

عوارض شایع ترکسوما<sup>®</sup> عبارتند از:

- راش، قرمزی پوست، خارش
- زخم‌های دهانی، اسهال
- پنومونی، سرفه‌های خشک، تنگی نفس، تب
- سردرد، خشکی، خواب‌الودگی
- کاهش بعضی از سلول‌های خونی مانند گلبول‌های قرمز و سفید و پلاکت‌ها

عوارض غیر رایج و نادر یا تهدیدکننده حیات ترکسوما<sup>®</sup> عبارتند از:

فارتزیت، ابتلا به عفونت، سبسیس، ورم ملتحمه، سرکوب مغز استخوان، شوک آنفیلاکسی، دیابت ملیتوس، استفرگی، گیجی، تغییر خلق، سرگیجه، درد، ضعف ماهیچه‌ای، احساس طعم فلز در دهان، تشنج، منژیته، فلج، اختلال بینایی، ریتینوپاتی ، کاهش فشار خون، ترومبوسمبولی، فیبروز ریوی، تنگی نفس و اسه، زخم و خونریزی گوارشی، استفراغ، التهاب پانکراس، التهاب لثه، وجود خون در ادرار، سبروز کبدی، کاهش آلبومین خون، التهاب حاد کبدی، نارسایی کبدی، افزایش حساسیت به سوز، ریزش مو، زونا، التهاب عروق خونی، کپیر، افزایش رنگدانه‌های پوستی، آکنه، سندرم استیون جانسون، توکسیک اپیدرمال نکروزیز، افزایش رنگدانه‌های ناخن، درد ماهیچه‌ای، پوکی استخوان، شکستگی، التهاب و زخم مثانه، نارسایی کلیه، کم یا قطع شدن ادرار، اختلالات الکترولیتی، التهاب و زخم واژن، از دست دادن میل جنسی، توانایی جنسی، بزرگی سینه در آقایان، کاهش تعداد اسپرم، اختلال در قاعدگی، ترشحات واژن، تب، اختلال در ترمیم زخم.

**ترکسوما<sup>®</sup> را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟**

ترکسوما<sup>®</sup> را در دمای کمتر از ۲۵ درجه سانتی‌گراد و جهت محافظت از نور تا زمان مصرف درون جعبه نگهداری نمایید. فرآورده باید شفاف، زرد رنگ و عاری از ذره باشد. در غیر این صورت از مصرف آن خودداری کنید.

هرسرنگ آماده تزریق برای یک بار مصرف است.

ترکسوما<sup>®</sup> نباید در فاضلاب و یا زباله‌های خانگی دور انداخته شود. جهت دوراندختن فرآورده‌ی استفاده شده از داروساز خود راهنمایی بگیرید. در صورت مشاهده‌ی هرگونه نقص در سرنگ آماده تزریق حاوی دارو حتما قبل از استفاده از پزشک، داروساز و یا کادر درمان مشورت بخواهید. ترکسوما<sup>®</sup> نباید بعد از موعده تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.

- تکلی کلی که ضمن مصرف ترکسوما<sup>®</sup> باید همواره به یاد داشته باشید:**
- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیمارتان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف ترکسوما<sup>®</sup> در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله ترکسوما<sup>®</sup> را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را بیاموزید.
- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.
- چنانچه در مورد ترکسوما<sup>®</sup> سوالی در ذهن دارید که در این برگه راهنما به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

تاریخ آخرین بازنگری:

اگوست ۲۰۱۸ برابر با شهریور ۱۳۹۷

of subjects age 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious reflecting the greater frequency of decreased hepatic and renal function, decreased folate stores, concomitant disease or other drug therapy (i.e., that interfere with renal function, methotrexate or folate metabolism) in this population. Since decline in renal function may be associated with increases in adverse reactions and serum creatinine measurements may over estimate renal function in the elderly, more accurate methods (i.e., creatinine clearance) should be considered.

Serum methotrexate levels may also be helpful. Elderly patients should be closely monitored for earl signs of hepatic, bone marrow and renal toxicity. In chronic use situations, certain toxicities may be reduced by folate supplementation. Post-marketing experience suggests that the occurrence of bone marrow suppression, thrombocytopenia, and pneumonitis may increase with age.

### 8.5. Females and Males of Reproductive Potential

METHOTREXATE is not recommended for females of childbearing potential unless there is clear medical evidence that the benefits can be expected to outweigh the considered risks. Females of childbearing potential should not be started on methotrexate until pregnancy is excluded and should be fully counseled on the serious risk to the fetus should they become pregnant while undergoing treatment.

Methotrexate has been reported to cause impairment of fertility, oligospermia and menstrual dysfunction in humans, during and for a short period after cessation of therapy.

### 8.6. Renal Impairment

Methotrexate elimination is reduced in patients with impaired renal function. Such patients require especially careful monitoring for toxicity and require dose reduction or, in some cases, discontinuation of METHOTREXATE administration.

### 8.7. Hepatic Impairment

The effect of hepatic impairment on methotrexate pharmacokinetics has not been studied. METHOTREXATE is contraindicated in patients with alcoholic liver disease or other chronic liver disease. Patients with obesity, diabetes, hepatic fibrosis or steatohepatitis are at increased risk for hepatic injury and fibrosis secondary to methotrexate, and should be monitored closely.

### 9. OVERDOSAGE

Leucovorin is indicated to diminish the toxicity and counteract the effect of inadvertently administered overdosages of methotrexate. Leucovorin administration should begin as promptly as possible. As the time interval between methotrexate administration and Leucovorin initiation increases, the effectiveness of Leucovorin in counteracting toxicity decreases. Monitoring of the serum methotrexate concentration is essential in determining the optimal dose and duration of treatment with Leucovorin. In cases of massive overdosage, hydration and urinary alkalization may be necessary to prevent the precipitation of methotrexate and/or its metabolites in the renal tubules. Generally speaking, neither hemodialysis nor peritoneal dialysis has been shown to improve methotrexate elimination. However, effective clearance of methotrexate has been reported with acute, intermittent hemodialysis using a high-flux dialyzer.

### 10. DESCRIPTION

TREXOMA<sup>®</sup> (METHOTREXATE) injection contains methotrexate in a sterile, preservative-free, un-buffered solution with a 29 gauge ½ inch needle for a single subcutaneous injection. TREXOMA<sup>®</sup> solution is yellow in color.

Inactive ingredients include sodium chloride and water for injection. The amounts of sodium chloride vary with the amount of methotrexate. Hydrochloric acid and additional sodium hydroxide may have been added, if necessary, to adjust the pH to 8.5.

### 11. CLINICAL PHARMACOLOGY

#### 11.1. Mechanism of Action

Methotrexate inhibits dihydrofolic acid reductase. Dihydrofolates must be reduced to tetrahydrofolates by this enzyme before they can be utilized as carriers of one-carbon groups in the synthesis of purine nucleotides and thymidylate. Therefore, methotrexate interferes with DNA synthesis, repair, and cellular replication. Actively proliferating tissues such as malignant cells, bone marrow, fetal cells, buccal and intestinal mucosa, and cells of the urinary bladder are in general more sensitive to this effect of methotrexate. The mechanism of action in rheumatoid arthritis is unknown; it may affect immune function.

#### 11.2. Pharmacokinetics

**Onset of action:** Antirheumatic: 3-6 weeks; additional improvement may continue longer than 12 weeks

**Absorption:** Oral: Highly variable; dose dependent. I.M. injection: Complete

**Distribution:** Penetrates slowly into 3rd space fluids (eg, pleural effusions, ascites), exits slowly from these compartments (slower than from plasma); sustained concentrations retained in kidney and liver.
V<sub>d</sub>: I.V.: 0.18 L/kg (initial); 0.4-0.8 L/kg (steady state)
**Protein binding:** ~50%

**Metabolism:** Partially metabolized by intestinal flora (after oral administration) to DAMPA by carboxypeptidase; hepatic aldehyde oxidase converts methotrexate to 7-hydroxy methotrexate; polyglutamates are produced intracellularly and are just as potent as methotrexate; their production is dose- and duration-dependent and they are

# Trexoma® Methotrexate

## Solution for SC Injection

Read all of this leaflet carefully for complete instruction

### **WARNING: SEVERE TOXIC REACTIONS, INCLUDING EMBRYO-FETAL TOXICITY AND DEATH**

Methotrexate should be used only by physicians whose knowledge and experience include the use of antimetabolite therapy. Because of the possibility of serious toxic reactions (which can be fatal), TREXOMA® should be used only in patients with psoriasis or rheumatoid arthritis with severe, recalcitrant, disabling disease which is not adequately responsive to other forms of therapy. Deaths have been reported with the use of methotrexate in the treatment of malignancy, psoriasis, and rheumatoid arthritis. Patients should be closely monitored for bone marrow, liver, lung, skin, and kidney toxicities. Patients should be informed by their physician of the risks involved and be under a physician’s care throughout therapy.

- Methotrexate has been reported to cause fetal death and/ or congenital anomalies. Therefore, Methotrexate is not recommended for females of childbearing potential unless there is clear medical evidence that the benefits can be expected to outweigh the considered risks Methotrexate is contraindicated in pregnant women.
- Methotrexate elimination is reduced in patients with impaired renal functions, ascites, or pleural effusions. Such patients require especially careful monitoring for toxicity, and require dose reduction or, in some cases, discontinuation of Methotrexate administration.
- Unexpectedly severe (sometimes fatal) bone marrow suppression, aplastic anemia, and gastrointestinal toxicity have been reported with concomitant administration of methotrexate (usually in high dosage) along with some nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
- Methotrexate causes hepatotoxicity, fibrosis and cirrhosis, but generally only after prolonged use. Acutely, liver enzyme elevations are frequently seen. These are usually transient and asymptomatic, and also do not appear predictive of subsequent hepatic disease. Liver biopsy after sustained use often shows histologic changes, and fibrosis and cirrhosis have been reported; these latter lesions may not be preceded by symptoms or abnormal liver function tests in the psoriasis population. For this reason, periodic liver biopsies are usually recommended for psoriatic patients who are under long-term treatment. Persistent abnormalities in liver function tests may precede appearance of ufbrosis or cirrhosis in the rheumatoid arthritis population.
- Methotrexate-induced lung disease, including acute or chronic interstitial pneumonitis, is a potentially dangerous lesion, which may occur acutely at any time during therapy and has been reported at low doses. It is not always fully reversible and fatalities have been reported. Pulmonary symptoms (especially a dry, nonproductive cough) may require interruption of treatment and careful investigation.
- Diarrhea and ulcerative stomatitis require interruption of therapy; otherwise, hemorrhagic enteritis and death from intestinal perforation may occur.
- Malignant lymphomas, which may regress following withdrawal of methotrexate, may occur in patients receiving low-dose methotrexate and, thus, may not require cytotoxic treatment. Discontinue Methotrexate first and, if the lymphoma does not regress, appropriate treatment should be instituted.
- Like other cytotoxic drugs, methotrexate may induce “tumor lysis syndrome” in patients with rapidly growing tumors.
- Severe, occasionally fatal, skin reactions have been reported following single or multiple doses of methotrexate. Reactions have occurred within days of oral, intramuscular, intravenous, or intrathecal methotrexate administration. Recovery has been reported with discontinuation of therapy.
- Potentially fatal opportunistic infections, especially Pneumocystis jiroveci pneumonia, may occur with methotrexate therapy.
- Methotrexate given concomitantly with radiotherapy may increase the risk of soft tissue necrosis and osteonecrosis.

### **1. INDICATIONS AND USAGE**

#### **1.1. Rheumatoid Arthritis including Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis**

TREXOMA® is indicated in the management of selected adults with severe, active rheumatoid arthritis (RA) (ACR criteria), or children with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA), who have had an insufficient therapeutic response to, or are intolerant of, an adequate trial of first-line therapy including full dose non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs).

#### **1.2. Psoriasis**

TREXOMA® is indicated in adults for the symptomatic control of severe, recalcitrant, disabling psoriasis that is not adequately responsive to other forms of therapy, but only when the diagnosis has been established, as by biopsy and/or after dermatologic consultation. It is important to ensure that a psoriasis “flare” is not due to an undiagnosed concomitant disease affecting immune responses.

#### **1.3. Limitation of Use**

TREXOMA® is not indicated for the treatment of neoplastic diseases. TREXOMA® should not be used for the treatment of children with psoriasis.

### **2. DOSAGE AND ADMINISTRATION**

#### **2.1. Important Dosing Information**

TREXOMA® is a single - dose pre-filled syringe for once - weekly subcutaneous use only. Administer TREXOMA® in the abdomen or the thigh. TREXOMA® is available in the following dosage strengths: 7.5mg, 10mg, 15mg, 20 mg. Use another formulation of methotrexate for alternative dosing in patients who require oral, intramuscular, intravenous, intra-arterial, or intrathecal dosing, doses less than 7.5 mg per week, doses more than 20 mg per week, high-dose regimens, or dose adjustments between the available doses.

#### **2.2. Rheumatoid Arthritis including Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis**

Recommended starting dose of methotrexate:

Adult RA: 7.5 mg once weekly.

pJIA: 10 mg/m<sup>2</sup> once weekly.

For patients switching from oral methotrexate to TREXOMA®, consider any differences in bioavailability between oral and subcutaneously administered methotrexate. Dosages may be adjusted gradually to achieve an optimal response. Limited experience shows a significant increase in the incidence and severity of serious toxic reactions, especially bone marrow suppression, at doses greater than 20 mg/wk in adults. Although there is experience with doses up to 30 mg/m<sup>2</sup> /wk in children, there are too few published data to assess how doses over 20 mg/m<sup>2</sup> /wk might affect the risk of serious toxicity in children. Experience does suggest, however, that children receiving 20 to 30 mg/m<sup>2</sup> /wk (0.65 to 1.0 mg/kg/wk) may have better absorption and fewer gastrointestinal side effects if methotrexate is administered either intramuscularly or subcutaneously.

Therapeutic response usually begins within 3 to 6 weeks and the patient may continue to improve for another 12 weeks or more. The optimal duration of therapy is unknown. Limited data available from long-term studies in adults indicate that the initial clinical improvement is maintained for at least two years with continued therapy. When methotrexate is discontinued, the arthritis usually worsens within 3 to 6 weeks.

The patient should be fully informed of the risks involved and should be under constant supervision of the physician. Assessment of hematologic, hepatic, renal, and pulmonary function should be made by history, physical examination, and laboratory tests before beginning, periodically during, and before reinstating TREXOMA® therapy. Females of childbearing potential should not be started on METHOTREXATE until pregnancy is excluded. All schedules should be continually tailored to the individual patient. An initial test dose may be given prior to the regular dosing schedule to detect any extreme sensitivity to adverse effects. Maximal myelosuppression usually occurs in seven to ten days.

#### **2.3. Psoriasis**

Recommended starting dose of methotrexate:

Psoriasis: single weekly oral, intramuscular, subcutaneous, or intravenous doses of 10-25 mg.

For patients switching from oral methotrexate to TREXOMA®, consider any differences in bioavailability between oral and subcutaneously administered methotrexate.

Dosage may be gradually adjusted to achieve optimal clinical response; 30 mg/week should not ordinarily be exceeded. Once optimal clinical response has been achieved, the dosage should be reduced to the lowest possible amount of drug and to the longest possible rest period. The use of TREXOMA® may permit the return to conventional topical therapy, which should be encouraged.

#### **2.4. Administration and Handling**

TREXOMA® is a pre-filled syringe intended for subcutaneous use under the guidance and supervision of a physician. Patients may self-inject with TREXOMA® if a physician determines that it is appropriate, if they have received proper training in how to prepare and administer the correct dose, and if they receive medical follow-up, as necessary. TREXOMA® is injected **once weekly**. The patient must be explicitly informed about the **once weekly** dosing schedule. It is advisable to determine an appropriate fixed day of the week for the injection. Visually inspect TREXOMA® for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use TREXOMA® if the seal is broken. Handle and dispose of TREXOMA® consistent with recommendations

for handling and disposal of cytotoxic drugs.

### **3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

TREXOMA® is available as a pre-filled syringe that administers a single dose of methotrexate solution in the following dosage strengths:

7.5 mg/0.3 mL methotrexate

10 mg/0.4 mL methotrexate

15mg/0.6 mL methotrexate

20mg/0.8 mL methotrexate

### **4. CONTRAINDICATIONS**

#### **Pregnancy**

METHOTREXATE can cause fetal death or teratogenic effects when administered to a pregnant woman.

METHOTREXATE is contraindicated in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

#### **Nursing Mothers**

Because of the potential for serious adverse reactions from methotrexate in breast fed infants, METHOTREXATE is contraindicated in nursing mothers.

#### **Alcoholism or Liver Disease**

Patients with alcoholism, alcoholic liver disease or other chronic liver disease.

#### **Immunodeficiency Syndromes**

Patients who have overt or laboratory evidence of immunodeficiency syndromes.

#### **Preexisting Blood Dyscrasias**

Patients who have preexisting blood dyscrasias, such as bone marrow hypoplasia, leukopenia, thrombocytopenia, or significant anemia

#### **Hypersensitivity**

Patients with a known hypersensitivity to methotrexate. Severe hypersensitivity reactions have been observed with methotrexate use.

#### **Vaccination**

Concurrent vaccination with live vaccines.

#### **Gastrointestinal Ulcer**

Ulcers of the oral cavity and known active gastrointestinal ulcer disease

### **5. WARNINGS AND PRECAUTIONS**

#### **5.1. Organ System Toxicity**

TREXOMA® should be used only by physicians whose knowledge and experience include the use of antimetabolite therapy. Because of the possibility of serious toxic reactions (which can be fatal), TREXOMA® should be used only in patients with psoriasis or rheumatoid arthritis with severe, recalcitrant, disabling disease which is not adequately responsive to other forms of therapy.

Deaths have been reported with the use of methotrexate in the treatment of malignancy, psoriasis, and rheumatoid arthritis. Patients should be closely monitored for bone marrow, liver, lung and kidney toxicities.

METHOTREXATE has the potential for serious toxicity. Toxic effects may be related in frequency and severity to dose or frequency of administration but have been seen at all doses. Because they can occur at any time during therapy, it is necessary to follow patients on METHOTREXATE closely. Most adverse reactions are reversible if detected early. When such reactions do occur, the drug should be reduced in dosage or discontinued and appropriate corrective measures should be taken. If necessary, this could include the use of leucovorin calcium and/or acute, intermittent hemodialysis with a high-flux dialyzer. If METHOTREXATE therapy is reinstated, it should be carried out with caution, with adequate consideration of further need for the drug and increased alertness as to possible recurrence of toxicity.

The clinical pharmacology of methotrexate has not been well studied in older individuals. Due to diminished hepatic and renal function as well as decreased folate stores in this population, relatively low doses should be considered, and these patients should be closely monitored for early signs of toxicity.

#### **Gastrointestinal:**

Diarrhea and ulcerative stomatitis require interruption of therapy; otherwise, hemorrhagic enteritis and death from intestinal perforation may occur.

If vomiting, diarrhea, or stomatitis occur, which may result in dehydration, METHOTREXATE should be discontinued until recovery occurs. METHOTREXATE should be used with extreme caution in the presence of peptic ulcer disease or ulcerative colitis.

Unexpectedly severe (sometimes fatal) gastrointestinal toxicity has been reported with concomitant administration of methotrexate (usually in high dosage) along with some nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

#### **Hematologic:**

METHOTREXATE can suppress hematopoiesis and cause anemia, aplastic anemia, pancytopenia, leukopenia, neutropenia, and/ or thrombocytopenia. In patients with preexisting hematopoietic impairment, METHOTREXATE should be used with caution, if at all. In controlled clinical trials conducted with another formulation of methotrexate in rheumatoid arthritis (n=128), leukopenia (WBC <3000/mm<sup>3</sup>) was seen in 2 patients, thrombocytopenia (platelets <100,000/mm<sup>3</sup>) in 6 patients, and pancytopenia in 2 patients. METHOTREXATE should be stopped immediately if there is a significant drop in blood counts. Patients with profound granulocytopenia and fever should be evaluated immediately and usually require parenteral broad-spectrum antibiotic therapy.

Unexpectedly severe (sometimes fatal) bone marrow suppression and aplastic anemia have been reported with concomitant administration of methotrexate (usually in high dosage) along with some nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

#### **Hepatic:**

METHOTREXATE has the potential for acute (elevated transaminases) and chronic (fibrosis and cirrhosis) hepatotoxicity. Chronic toxicity is potentially fatal; it generally has occurred after prolonged use (generally two years or more) and after a total dose of at least 1.5 grams. In studies in psoriatic patients, hepatotoxicity appeared to be a function of total cumulative dose and appeared to be enhanced by alcoholism, obesity, diabetes and advanced age. An accurate incidence rate has not been determined; the rate of progression and reversibility of lesions is not known. Special caution is indicated in the presence of preexisting liver damage or impaired hepatic function.

In psoriasis, liver function tests, including serum albumin, should be performed periodically prior to dosing but are often normal in the face of developing fibrosis or cirrhosis. These lesions may be detectable only by biopsy. The usual recommendation is to obtain a liver biopsy at 1) pretherapy or shortly after initiation of therapy (2 to 4 months), 2) a total cumulative dose of 1.5 grams, and 3) after each additional 1.0 to 1.5 grams. Moderate fibrosis or any cirrhosis normally leads to discontinuation of the drug; mild fibrosis normally suggests a repeat biopsy in 6 months.

Milder histologic findings such as fatty change and low grade portal inflammation, are relatively common pretherapy. Although these mild changes are usually not a reason to avoid or discontinue METHOTREXATE therapy, the drug should be used with caution. In rheumatoid arthritis, age at first use of methotrexate and duration of therapy have been reported as risk factors for hepatotoxicity; other risk factors, similar to those observed in psoriasis, may be present in rheumatoid arthritis but have not been confirmed to date. Persistent abnormalities in liver function tests may precede appearance of fibrosis or cirrhosis in this population.

Liver function tests should be performed at baseline at 4 to 8 week intervals in patients receiving METHOTREXATE for rheumatoid arthritis. Pretreatment liver biopsy should be performed for patients with a history of excessive alcohol consumption, persistently abnormal baseline liver function test values or chronic hepatitis B or C infection. During therapy, liver biopsy should be performed if there are persistent liver function test abnormalities or there is a decrease in serum albumin below the normal range (in the setting of well controlled rheumatoid arthritis).

If the results of a liver biopsy show mild changes (Roenigk, grades I, II, IIIa), METHOTREXATE may be continued and the patient monitored as per recommendations listed above. METHOTREXATE should be discontinued in any patient who displays persistently abnormal liver function tests and refuses liver biopsy or in any patient whose liver biopsy shows moderate to severe changes (Roenigk grade IIIb or IV).

#### **Infection or Immunologic States:**

METHOTREXATE should be used with extreme caution in the presence of active infection, and is contraindicated in patients with overt or laboratory evidence of immunodeficiency syndromes. Immunization may be ineffective when given during METHOTREXATE therapy. Immunization with live virus Vaccines is generally not recommended. There have been reports of disseminated vaccinia infections after smallpox immunizations in patients receiving methotrexate therapy. Hypogammaglobulinemia has been reported rarely. Potentially fatal opportunistic infections, especially Pneumocystis jiroveci pneumonia, may occur with METHOTREXATE therapy. When a patient present with pulmonary symptoms, the possibility of Pneumocystis jiroveci pneumonia should be considered.

#### **Neurologic:**

There have been reports of leukoencephalopathy following intravenous administration of methotrexate to patients who have had craniospinal irradiation. Serious neurotoxicity, frequently manifested as generalized or focal seizures, has been reported with unexpectedly increased frequency among pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia who were treated with intermediate-dose intravenous methotrexate (1 gm/m<sup>2</sup>). Symptomatic patients were commonly noted to have leukoencephalopathy and/or microangiopathic calcifications on diagnostic imaging studies. Chronic leukoencephalopathy has also been reported in patients who received repeated doses of high-dose methotrexate with leucovorin rescue even without cranial irradiation.

Discontinuation of methotrexate does not always result in complete recovery. A transient acute neurologic syndrome has been observed in patients treated with high dose regimens. Manifestations of this

stroke-like encephalopathy may include confusion, hemiparesis, transient blindness, seizures and coma. The exact cause is unknown. After the intrathecal use of methotrexate, the central nervous system toxicity which may occur can be classified as follows: acute chemical arachnoiditis manifested by such symptoms as headache, back pain, nuchal rigidity, and fever; sub-acute myelopathy characterized by paraparesis/paraplegia associated with involvement with one or more spinal nerve roots; chronic leukoencephalopathy manifested by confusion, irritability, somnolence, ataxia, dementia, seizures and coma. This condition can be progressive and even fatal.

#### **Pulmonary:**

Methotrexate-induced lung disease, including acute or chronic interstitial pneumonitis, is a potentially dangerous lesion, which may occur acutely at any time during therapy and has been reported at low doses. It is not always fully reversible and fatalities have been reported.

Pulmonary symptoms (especially a dry nonproductive cough) or a non-specific pneumonitis occurring during METHOTREXATE therapy may be indicative of a potentially dangerous lesion and require interruption of treatment and careful investigation. Although clinically variable, the typical patient with methotrexate induced lung disease presents with fever, cough, dyspnea, hypoxemia, and an infiltrate on chest X-ray; infection (including pneumonia) needs to be excluded. This lesion can occur at all dosages.

#### **Renal:**

METHOTREXATE may cause renal damage that may lead to acute renal failure. High doses of methotrexate used in the treatment of osteosarcoma may cause renal damage leading to acute renal failure. Nephrotoxicity is due primarily to the precipitation of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in the renal tubules. Close attention to renal function including adequate hydration, urine alkalization and measurement of serum methotrexate and creatinine levels are essential for safe administration.

#### **Skin:**

Severe, occasionally fatal, dermatologic reactions, including toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, exfoliative dermatitis, skin necrosis, and erythema multiforme, have been reported in children and adults, within days of oral, intramuscular, intravenous, or intrathecal methotrexate administration. Reactions were noted after single or multiple low, intermediate, or high doses of methotrexate in patients with neoplastic and non-neoplastic diseases.

Lesions of psoriasis may be aggravated by concomitant exposure to ultraviolet radiation. Radiation dermatitis and sunburn may be “recalled” by the use of methotrexate.

#### **Other precautions:**

METHOTREXATE should be used with extreme caution in the presence of debility. Methotrexate exits slowly from third space compartments (e.g., pleural effusions or ascites). This results in a prolonged terminal plasma half-life and unexpected toxicity. In patients with significant third space accumulations, it is advisable to evacuate the fluid before treatment and to monitor plasma methotrexate levels.

#### **5.2. Embryo-Fetal Toxicity**

Methotrexate has been reported to cause fetal death and/ or congenital anomalies. Therefore, METHOTREXATE is not recommended for females of childbearing potential unless there is clear medical evidence that the benefits can be expected to outweigh the considered risks. METHOTREXATE is contraindicated in pregnant women with psoriasis or rheumatoid arthritis. Females of childbearing potential should not be started on METHOTREXATE until pregnancy is excluded and should be fully counseled on the serious risk to the fetus should they become pregnant while undergoing treatment. Appropriate steps should be taken to avoid conception during METHOTREXATE therapy. Pregnancy should be avoided if either partner is receiving METHOTREXATE during and for a minimum of six months after therapy.

#### **5.3. Effects on Reproduction**

Methotrexate has been reported to cause impairment of fertility, oligospermia and menstrual dysfunction in humans, during and for a short period after cessation of therapy.

The risk of effects of reproduction should be discussed with both male and female patients taking METHOTREXATE.

#### **5.4. Laboratory Tests**

Patients undergoing METHOTREXATE therapy should be closely monitored so that toxic effects are detected promptly. Baseline assessment should include a complete blood count with differential and platelet counts, hepatic enzymes, renal function tests and a chest X-ray.

During therapy, monitoring of these parameters is recommended: hematology at least monthly, renal function and liver function every 1 to 2 months.

During initial or changing doses, or during periods of increased risk of elevated methotrexate blood levels (e.g., dehydration), more frequent monitoring may also be indicated.

#### **Liver Function Tests**

Transient liver function test abnormalities are observed frequently after methotrexate administration and are usually not cause for modification of methotrexate therapy. Persistent liver function test abnormalities, and/or depression of serum albumin may be indicators of serious liver toxicity and require evaluation.

A relationship between abnormal liver function tests and fibrosis or cirrhosis of the liver has not been established for patients with psoriasis. Persistent abnormalities in liver function tests may precede appearance of fibrosis or cirrhosis in the rheumatoid arthritis population.

#### **Pulmonary Function Tests**

Pulmonary function tests may be useful if methotrexate-induced lung disease is suspected, especially if baseline measurements are available.

#### **5.5. Risks from Improper Dosing**

Both the physician and pharmacist should emphasize to the patient that TREXOMA® is administered weekly and that mistaken daily use has led to fatal toxicity.

#### **5.6. Patients with Impaired Renal Function, Ascites, or Pleural Effusions**

Methotrexate elimination is reduced in patients with impaired renal function, ascites, or pleural effusions. Such patients require especially careful monitoring for toxicity and require dose reduction or, in some cases, discontinuation of METHOTREXATE administration.

#### **5.7. Dizziness and Fatigue**

Adverse reactions, such as dizziness and fatigue, may affect the ability to drive or operate machinery.

#### **5.8. Malignant Lymphomas**

Non-Hodgkin’s lymphoma and other tumors have been reported in patients receiving low-dose oral methotrexate. However, there have been instances of malignant lymphoma arising during treatment with low-dose oral methotrexate, which have regressed completely following withdrawal of methotrexate, without requiring active anti-lymphoma treatment. Discontinue METHOTREXATE first and, if the lymphoma does not regress, appropriate treatment should be instituted.

#### **5.9. Tumor Lysis Syndrome**

Like other cytotoxic drugs, methotrexate may induce “tumor lysis syndrome” in patients with rapidly growing tumors.

#### **5.10. Concomitant Radiation Therapy**

Methotrexate given concomitantly with radiotherapy may increase the risk of soft tissue necrosis and osteonecrosis.

### **6. ADVERSE REACTIONS**

The most frequently reported adverse reactions include ulcerative stomatitis, leukopenia, nausea, and abdominal distress. Other frequently reported adverse reactions are malaise, undue fatigue, chills and fever, dizziness and decreased resistance to infection.

Other adverse reactions that have been reported with methotrexate in oncology, RA, pJIA, and psoriasis patients are listed below by organ system.

The following headings are used to organise the undesirable effects in order of frequency:

Very common (>10%), common (1% to 10%), uncommon and rare (<1%), not known (cannot be estimated from the available data)

#### **>10%:**

**Gastrointestinal disorders:** Stomatitis, dyspepsia, nausea, loss of appetite, abdominal pain.

**Hepatobiliary disorders:** Abnormal liver function tests (increased ALAT, ASAT, alkaline phosphatase and bilirubin).

#### **1% to 10%:**

**Blood and lymphatic system disorders:** Leukopenia, anemia, thrombopenia.

**Nervous system disorders:** Headache, tiredness, drowsiness.

**Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Pneumonia, interstitial alveolitis /pneumonitis often associated with eosinophilia. Symptoms indicating potentially severe lung injury (interstitial pneumonitis) are: dry, not productive cough, short of breath and fever.

**Gastrointestinal disorders:** Oral ulcers, diarrhoea.

**Skin and subcutaneous tissue disorders:** Exanthema, erythema, pruritus.

#### **<1%**

**Infections and infestations:** Pharyngitis, Infection (incl. reactivation of inactive chronic infection), sepsis, conjunctivitis.

**Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps):** There have been reports of individual cases of lymphoma which subsided in a number of cases once treatment with methotrexate had been discontinued. In a recent study, it could not

be established that methotrexate therapy increases the incidence of lymphomas.

**Blood and lymphatic system disorders:** Pancytopenia, Agranulocytosis, severe courses of bone marrow depression.

**Immune system disorders:** Allergic reactions, anaphylactic shock, hypogammaglobulinemia.

**Metabolism and nutrition disorders:** Precipitation of diabetes mellitus.

**Psychiatric disorders:** Depression, confusion, Mood alterations.

**Nervous system disorders:** Dizziness, Pain, muscular atsthenia or paraesthesia in the extremities, changes in sense of taste (metallic taste), convulsions, meningism, acute aseptic meningitis, paralysis.

**Eye disorders:** Visual disturbances, Impaired vision, Retinopathy.

**Cardiac disorders:** Pericarditis, pericardial effusion, pericardial tamponade.

**Vascular disorders:** Hypotension, thromboembolic events.

**Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Pulmonary fibrosis, Pneumocystis carinii pneumonia, shortness of breath and bronchial asthma, pleural effusion.

**Gastrointestinal disorders:** Gastrointestinal ulcers and bleeding, enteritis, vomiting, pancreatitis, gingivitis, hematemesis, hematorrhea, toxic megacolon.

**Hepatobiliary disorders:** Cirrhosis, fibrosis and fatty degeneration of the liver, decrease in serum albumin, Acute hepatitis, Hepatic failure.

**Skin and subcutaneous tissue disorders:** Photosensitisation, loss of hair, increase in rheumatic nodules, herpes zoster, vasculitis, herpetiform eruptions of the skin, urticarial, increased pigmentation, acne, petechiae, ecchymosis, allergic vasculitis. Steven Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (Lyell’s syndrome), increased pigmentary changes of the nails, acute paronychia, furunculosis, telangiectasia.

**Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Arthralgia, myalgia, osteoporosis, Stress fracture.

**Renal and urinary disorders:** Inflammation and ulceration of the urinary bladder, renal impairment, disturbed micturition, Renal failure, oliguria, anuria, electrolyte disturbances.

**Reproductive system and breast disorders:** Inflammation and ulceration of the vagina, Loss of libido, impotence, gynecomastia, oligospermia, impaired menstruation, vaginal discharge.

**General disorders and administration site conditions:** Fever, wound healing impairment.

**Not known:** Eosinophilia, Encephalopathy/ Leukoencephalopathy, Epistaxis, Proteinuria, Asthenia

### **7. DRUG INTERACTION**

#### **7.1. Aspirin, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Steroids**