Serum methotrexate levels may also be helpful. Elderly patients should be closely monitored for earl signs of hepatic, bone 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 ntial unless there is clear medical evidence that the benefits potential unless of the interest of the interest eventual to be breath to 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

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, discontinuat 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

9. OVERDOSAGE

Leucovorin is indicated to diminish the toxicity and counteract the reflect 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 alkalinization 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 odialysis using a high-flux dialyzer

TREXOMA® (METHOTREXATE) injection contains methotrexate in a sterile, preservative-free, un-buffered solution with a 29 gauge 1/2 inch needle for a single subcutaneous injection. TREXOMA® solution

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 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 itsuses 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

11.2. Pharmacokinetics

<u>Onset of action</u>: Antirheumatic: 3-6 weeks; additional improvement may continue longer than 12 weeks

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

Compete 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_0 : I.V.: 0.18 L/kg (initial); 0.4-0.8 L/kg (steady state)

<u>Protein binding</u>: ~50% <u>Metabolism</u>: 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 slowly eliminated by the cell once formed. Polyglutamated forms can be converted back to methotrexate

Bioavailability: Oral: Children: Highly variable: 23% to 95%; Adults: Low doses (s30 mg/m²): ~60%; in general, bioavailability is dose dependent and decreases as the dose increases (especially at doses >80 mg/m² [>40 mg/m² in pediatric patients])

Half-life elimination: Children: ALL: 0.7 to 5.8 hours (dose range: 6.3 to 30 mg/m²); pJIA; 0.9 to 2.3 hours (dose range; 3.75 to 26.2 mg/m²)

Adults: Low dose: 3 to 10 hours; High dose: 8 to 15 hour Time to peak, serum; Oral: Children: 0.7 to 4 hours (reported for a 15 mg/m² dose); Adults: 0.75 to 6 hours; IM: Children and Adults: 30

Excretion: Dose and route dependent; I.V.: Urine (80% to 90% as unchanged drug; 5% to 7% as 7-hydroxy methotrexate); feces (<10%)

12. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

12.1. How Supplied

TREXOMA® (METHOTREXATE for injection) is supplied as preservative free sterile solution at a concentration of 25mg/mL containing 7.5 ree sterile solution at a concentration of Z-bmg/m. Containing /.5-mg/0.3ml, 15mg/0.5ml, 15mg/0.5ml, 25mg/m. 25mg/m. and concentration of 50 mg/mL containing 30mg/0.6mL of METHOTREXATE in Single-dose colorless prefilled syringe (glass) with plunger stopper (chlorobutly rubber) and embedded injection needle. The syringe is equipped for self-administration.

Store below 25 $^{\circ}\text{C}.$ Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

14. Handling and Disposal

Handle and dispose of TREXOMA® consistent with recommendation: for handling and disposal of cytotoxic drugs. Do not throw any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw any medicines you no longer use. These measures will Pregnant health care personnel should not handle and/or administer

TREXOMA®

Methotrexate should not come into contact with the skin or mucos the event of contamination, the affected area must be rinsed mediately with ample amount of water. ferences for some of guidelines for handling and disposal of

cytotoxic drugs are as below: NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic

er hazardous drugs in healthcare settings. 2004. ent of Health and Human Services, Public Health Sen or Disease Control and Prevention, National Institute Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004 OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter

sure to Hazardous Drugs, OSHA, 1999

American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst Pharm. Disclaimer: This leaflet was last approved in September 2020. This

content should not be considered complete and may not include all the information needed to use METHOTREXATE for injection safely access the latest revision of this prescribing information, please

visit our website: www.nanoalvand.com

Last revision: September 2020



Manufactured by Nano Fanavaran Darouei Alvand (NanoAlvand)

Address: W. 7th St., Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Iran. Tel: +9826-36671187

Fax: +9826-36671187

E-mail: info@nanoalvand.com

URL: www.nanoalvand.com

• ترکسوما® باید به صورت زیر جلدی در اطراف شکم و یا در ران پا تزریق داروی ترکسوما® می توانید باعث بروز خستگی و سرگیجه شود، لذا در صورت بروز ایین عارضه از رانندگی و یا کار با ماشینهایی که نیاز به تمرکز و هوشیاری دارنید اجتناب کنید. . شُود (نُواحی قابل استفاده برای تزریق در تصویر مشخص شده اس

سازید. در این شرایط ممکن است پزشک شما درمان را متوقف نماید.

در طول درمان با تركسوما® از مصرف الكل اجتناب كنيد. مصرف الكل

می تواند ریسک ابتلاً به عوارض جدی دارو را در پی داشته باشد. در طـول درمـان با تر کسـوما® بایـد از واکسیناسـیون اجتناب شـود. لذا

قبل از دریافت هرگونه واکسن توسط خود و یا اعضای خانواده تان

. پر است میراد میریان تمامی داروهای مصرفی (اعم از نسخهای، پزشک خود را در جریان تمامی داروهای مصرفی (اعم از

در طُول دوره درمان حتما از یک روش مُوثر پیشگیری از بارداری استفاده کنید. چنان چه علی غم آنچه گفته شد باردار شدید، فورا

پزشک خود را آگاه کنید. در مورد انتخاب روش مناسب پیشگیری از

بارداری با پزشک یا داروساز خُود مشورت کنید. داروی ترکسوما® می توانید بـر توانایـی شـما بـرای بچــهدار شـدن اثــر بگــذارد. ایـن دارو در مردهـا ممکـن اسـت باعـث کاهــش تعداد اســپرم

شده و در زنها باعث ایجاد تغییراتی در قاعدگیشان شود. این تغییرات ممکن است همزمان با مصرف ترکسوما® و یا تا مدتی بعد

جدى ترين عوارض ممكن با مصرف تركسوما $^{\otimes}$ شامل سركوب مغز استخوان،

میت کبدی، سمیت کلیوی، نوروتوکس

نرومبوآمبوّلیک، شوک آنافیلاکسی و سندرم استیّون - جُانسُون است. نرکسوما® می تواند منجر به بیروز واکنش های حساسیتی شدید و حتی

نهدیدکننده حیات شود که مستلزم مداخله سریع پزشکی است. لذا در

_ گرگرفتگی، بشورات جلدی، کهیر، قرمز شدن کل بدن، خارش، تاول،

خُس خس سینه، تنگی نفس، مشکل در نفس کشیدن یا صحبت کردن، خشن شدن غیر معمول صدا

در صورت بروز هرگونه از علائم واکنشهای آنافیلاکتیک شامل کهیر، تورم

اطُرافَ چشمَ، تَنگَى نفُس يَا كمبودُ اكسيژن درحين و يا بلافاصله بعد از تزريُقُ تركسوما®، فورا پزشک خود را در جريان قرار دهيد.

تها و پاها و تغییرات در دفعات ادرار یا کاهش و قطع ادرار؛

علائم عفونت شامل تب. ارز 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؛

اش شدید پوستی، تاول زدن، زخمهای دهانی؛ گیجی، ضعف، از دست دادن ناگهانی بینایی، تشنج، سردرد، کمردرد؛

خشكى گردن، فلج شدن، تحريك پذيري، خواب آلودگي، مشكل تعادل؛

ماننـد تمامـی داروهـای دیگـر، ترکسـوما® نیز میتوانـد موجب بـروز عوارض

ناخواسـتهای شود. قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرفکننده بروز نخواهد کرد. با

عوارضی کُه در اینجانام برده می شوند، همه عوارض احتمالی ترکسوما® را شامل نمی شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک

تشكيل لخته خون، درد قفسه سينه، كاهش فشار خون، آمبولي

ريزش مو، احساس سوزش پوست، افزايش حساسيت به نور، راش پوستی، التهاب پوست، خارش، آکنه ولگاریس، زخم پوس

تعريق زياد، قرمز و پوست پوست شدن پوست، افزايش و كاهش

كاهـش ميل جنسي، كاهـش آلبوميـن خون، ديابت مليتـوس، بزرگي

اسهال، حالت تهوع و استفراغ، التهاب دهان و لبها، درد شكم،

بی اشتهایی، التهاب روده کوچک، خونریزی دستگاه گوارش، التهاب

به سوراخ شدن روده، التهاب پانکراس التهاب کلیه، احساس درد هنگام ادرار کردن، وجود خون در ادرار،

ناتواني جنسي، ناباروري، كاهش تعداد اسپرم، وجود پروتئيس در ادرار

و پلاكتها، كمخوني، سركوب مغز استخوان، زخم معده، لنفوم، و پی... سندرم لیز تومور افزایش آنزیمهای کبندی، سیروز کبندی، نارسایی کبندی، فیبنروز افزایش آنزیمهای کبندی، سیت کنندی

سرگیجه، سردرد، لرز، اختلالات شناختی، خوابآلودگی، خستگی،

نارسایی کلیوی انسداد مزمن ریوی، سرفه، خونریـزی از بینی، فارنژیـت، فیبروز ریوی، نارسـایی ریوی، عفونت مجرای فوقانی دسـتگاه تنفسـی

ترکسوما®را در دمای کمتر از ۲۵ درجه سانتی گراد و جهت محافظت از

فرآورده باید شفاف، زرد رنگ و عاری از ذره باشد، در غیر این صورت از

رکسوما® نباید در فاضلاب و یا زبالههای خانگی دور انداخته شود. جهت

دُورانداُختن فراوردُی استفاده شده از داروساز خود راَهتمایی 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.

ترکسوُما®نباید بعُداْزَ موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.

نکات کلی که ضمن مصرف تر کسوما® باید همواره به یاد داشته باشید:

سور تے کے علائم و مشکلات مربوط بے بیماریتان بہبود نیافتہ و

داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای

صرفَ تُركسُوما®َ در شرایطی بـه جـز مـوارد تجویـز شـده توسـ

تَمام داروهای خود از جمله ترکسوما® را به دور از دید و دسترس

هیے دارویی را از طریق فاضلاب یا زبالههای خانگی دفع نکنید. از پزشک

یا داروساز خود در مورد شیوه دفع داروهایی که دیگر استفاده نمی کنید

قَبْل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخهای، بدون نسخه، فرآوردههای طبیعی یا گیاهی و ویتامینها، با پزشک

چنان چه در مورد ترکسوماً سوالی در ذهن دارید که در این برگه راهنما به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر

ت کمک میکند.

حدید مفاصل، درد ماهیچه، نکروز استخوان، پوکی استخوان ـ تاری دید، التهاب بافت ملتحمه، چشم درد، اختلال بینایی

نرکسوما® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

نُـور تـا زمان مصرف درون جعبه نگهـداری نمایید.

هرسرنگ آماده تزریق برای یک بار مصرف است.

ياً بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.

كودكان و نيـز حيوانـات خانگـي قـرار دهيد

بپرسید. این اقدامات به حفاظت محیط زیس

با داروساز خود مشورت کنید.

عضای کادر درمان تماس بگیرید.

تاریخ آخرین بازنگری: سپتامبر ۲۰۲۰ برابر با شهریور ۱۳۹۹

افراد دیگر خودداری کنید.

یز شک خودداری کنید.

ی از سلولهای خونی ماننـد گلبولهـای قرمـز، س

ت، نکروز پوستی، سندرم استیون-جانسون،

 $^{\circ}$ تر کسوما $^{\circ}$ ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد

نوجه به دوز و شیوه تزریق بروز عوارض متفاوت خواهد بود.

هرگونـه عارضـه جانبـی یـا مشـکلات جسـمی که به مـرور زمـان بهبود

مچنین در صُورت بروز عُلائم زیر فورا با پزشک خود تماس بگیرید:

سرفههای خشک و مداوم، تنگی نفس و تب؛

زردی پوست و قسمت سفید چشم؛

نیافتیه و یا بدتر شود؛

يا داروساز خود كمك بگيريد.

ریـوی، التهـاب رگـها

سـینه در آقایان

شوك آنافيلاكسي

تغييرات خلق و خو

مصـرف آن خـودداری کنید.

وزوز گوش

تُوكسيك الهيدرُمال نكرولاًيزيس

عوارض عبارتند از:

صورت بروز این علائم فورا با پزشک خود یا اورژانس تماس بگیرید.

بسیتی، عوارض

بیر نسخهای، گیاهی، مکملهاً و ...) قرار دهید.

از شیردهی همزمان با مصرف ترکسوما® خودداری کنید.

بروز چه علائمی را باید فورا به پزشک اطلاع دهید؟

آیا میدانید علائم واکنش حساسیتی چیست؟

تورم ناگهانی در صورت، لب، زبان، گلو، اشکال در بلع

افتُ فشار خون، افزايش ضُربان قُلب، ضربان قلب نامنظم

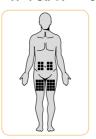
ــته پوسته شــدن پوست

با پزشک مشورت نمایید.

از اتمام مصرف آن رخ دهـد.

یت ریوی، سم

تب یا لرز



تزریق را چند سانتیمتر دورتر از ناف انجام دهید.

نحوه انجام تزريق:

تُرريق ترکسوما® را هر هفته در نواحی متفاوتی انجام دهید. • محل تزریق را بین شکم و ران پا و 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

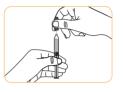
همچنین بیماران مبتلا به پسوریازیس نباید در محل ضایعات پوستی خود تزریق را انجام دهند.

توجه: اگر وزن شما بیش از ۱۰۰ کیلوگرم است، ترکسوما® را باید تنها در قسمت بالایی ران پا تزریق کنید و از تزریق دارو در ناحیه شکم خودداری نمایید.

۱. سرنگ آماده تزریق را در دمای اتاق از جعبه خارج کنید. ۲. مکان مناسب پوست برای تزریق را انتخاب کنید و محل تزریق را با پد الکلی ضدعفونی کنید. حداقل ۶۰ ثانیه اجازه بدهید 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 چرخاند 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. پلانجر 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



اگـر تزريـق به وسـيله شـخص ديگـري براي شـماانجام ميشـود، فـردي كه تزريق را انجام مي دهد بايد احتياط لازم را جهت جلوگيري از تماس با دارو انجام دهد.

قبل و بعد از تزریق حتما دستهای خود را بشویید. سی و بسه را کراری سند سامت این برای در استفاده کنید. شما باید کل داروی موجود در سرنگ را استفاده کنید. تزریق تر کسوما® را به صورت هفتگی و در یک روز مشخص انجام دهید.

چُنْانچُه هُر سوالي درباره نحوه تزريق اين دارو داريد با پزشک و يا موارد زیر را برای تزریق ترکسوما® بعد از آموزش توسط کادر درمان

- ترکسوما® 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 بندن خودداری نمایید. از تزریق ترکسوما® در نواحی از پوست که نــازک شــده و یــا دچــار
- بودی، قرمزی، زخم، سفت شدگی و یا جای باقی مانده از زخم ی، خودداری نمایید. در صورتی که مبتلا به پسوریازیس هستید هرگز در مُحلُ ضایعه پوستی تزریق را انجام ندهید.
- در صورت عـدم اطمینــان از تزریـق شـدن ترکسـوما®، بــه هیـچ وجــ اقدام به تزریق یک دوز دیگر از دارو نکنید و از پزشک یا داروساز خود راهنمایی بخواهید.
- ترکسوما® نبایـد در تماس با سـطح پوسـت و یا مخاط بدن قـرار گیرد. در صورت تماس، بلافاصله باید محل تماس با آب کاملا شسته شود. قبل از تزریق، ترکسوما® 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® را فراموش کردید، بلافاصله با
- پزشک معالج خود تماس بگیرید
- افراد باردار باید از تماس با داروی ترکسوما® خودداری نمایند. چنانچه در ارتباط بـا نحـوه مصـرف ترکسـوما® سـوال دیگـری در ذهــن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

دوز ترکسوما®، فواصل تجویز و طول دوره درمان چقدر است؟ داروی ترکسوما® با غلظت ۲۵ میلیگرم در میلیلیتر با دوزهای

۱۰ میلی گـرم در ۷/۵ میلی گرم در ۰/۳ میلی لیتر، ۱۵ میلی گرم در ۱۶ میلی لیتر، ۲۰ میلی گرم در ۱۸ میلی لیتر، ۲۵ میلی گرم در ۱ میلی لیتر و با غلظت ۵۰ میلی گرم در میلی لیتر با دوز ۳۰ میلی گرم در ۱/۶ میلی لیتـر موجود اسـت که پزشـک دوز مناسـب را بر اساس شرايط اختصاصي هر بيمار تنظيم و تجويز خواهد كرد. تنظیم دوز در نوجوانان و کودکان نیز به صورت اختصاصی صورت می گیرد. مصرف ترکسوما® در کودکان زیر سه سال به دلیل نتایج

هُ آمـده از مصّرف دارو در ایـن گـروه سّنی توصیـه نمیشود. این دارو به صورت هفتهای یک بار تجویز می گردد و به صورت معمول

یس دارد به حسورت مستدی یک بدر جبریر عنی طرح و به حسورت مستورد بعید از ۴ تیا ۸ هفتیه اثیر درمانی دارو ظاهر می شود. تجویز روزانه داروی ترکسوما®ممکن است باعث بروز سمیت دارویی و مرگ شود.

چنانچـه ترکسـوما®بیشـتر از دوزهـای درمانـی مناسـ ب بــه شــما تزریـ

در صورت مصرف بیش از حد ترکسوما® چه باید کرد؟

شد، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید و به نزدیک ترین مرکز اور ژانس مراجعـه فرمایید. طــی مصرف ترکســوما® چــه موارد احتیاطــی را باید همــواره به

_ قبل و در طول درمان با داروی ترکسوما® بزشک شما آزمایش هایی 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 ازمایشها شامل بررسی عملکرد کبدی، کلیوی، خون، سیستم تنفسی و معاینات دهان و گلو جَهت بررسي تغييرات مُخاطي است.

ناو جهت بررسی ـــیر. − داروی تر کســوما® می توانـد با تغییرات سیســتم ایمنی بدن بر اثربخشــی واکسـنها تاثیــر بگــذارد. همچنیـن ممکن اسـت بـر نتیجهی تســتهای يُمونولوَّژيـک نيز تاثير گذار باشـد. عفونتهای نهفته و مزمن مانند تبخال، زونا، سل و هپاتیت B و C ممکر

است با مصرف داروی ترکسوما® بروز پیدا کنند. لذا انجام آزمایشهای تشخیصی تجُویز شُده توسط پزشک قَبل از شروع درمان ضروری اس مصرف همزمان ترکسوما® با رادیوتراپی میتواند باعث بروز عارضه برای بوست و با استخوان شما شود.

ـ به دلیل افزایش حساسیت به تابش خورشید و اشعهی فرابنفش در اثـر مصـرف داروی ترکسـوما® مراقبتهـای لازم جهـت کاهـش درٌ معرُض آفتاب قَرار 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. ـ در صورت تورم و بزرگ شدن غدد لنفاوی خود حتماً پزشکتان را مطلع تركسوما

محلول جهت تزريق زيرجلدي

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

پیش از شروع مصرف ترکسوما® محتوای برگه راهنما را به دقت مطالعه کنی ین برگه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایعترین سوالات در مورد داروی ترکسوما® ست. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این برگه راهنما نیامده است، میتوانید با پُزشک 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 - ازیر خودداری نمایید. اطلاعات این برگه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، بهروزرسانی شده و ممکن است دربرگیرنده 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 می توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com مراجعه فرمایید.

نرکسوما® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما ترکسوما[®] و نام زنریک آن متوترکسات است. ترکسوما[®] در درمان بیماری روماتوئید آرتریت در بیماران بزرگسال، نوعی از آرتریت با منشا ناشناخته در نوجوانان که با داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی لله مناسب درمانی نداشتهاند، بیماری پسوریازیس شدید و مقاوم در بزرگسالانِ که با سایر درمانها پاسخ مناسب نداشته است، کاربرد دارد. ترکسوما® نباید برای درمان سرطان استفاده شود.

ر نرکسوما® نباید در درمان پسوریازیس کودکان مُصرف شود.

این دارو به شکل محلول استریل بوده و به صورت سرنگسهای آماده تزریق با غلظت ۲۵ میلی گرم در میلی لیتر با دوزهای ۷۵م میلی گرم در ۱/۳ میلی لیتر، ۱۰ میلی گرم در ۱/۴ میلی لیتر ۱۵ میلی گرم در ۱/۶ میلی لیتر، ۲۰ میلی گرم در ۱۸/ میلی لیتر، ۲۵ میلی گرم در ۱ میلی لیتر و با غلظت ۵۰ میلی گرم در میلی لیتر با دوز ۳۰ میلی گرم در ۱۶/ میلی لیتر موجود است. هر سرنگ آماده تزریق برای یک بار مصرف است. مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از سدیم کلرایید، آب بـرای تزریق و

در صورت لـزوم بـرای تنظیـم pH محصول از هیدروکلریک اسـید و سـدیم هیدروکساید به عنوان مواد جانبی استفاده شده است

نر کسوما® در چه مواردی تجویز میشود؟

تر کسوما® در بیماریهای روماتوئید آرتریت و پسوریازیس کاربرد دارد.

چه افرادی نباید ترکسوما® را دریافت کنند؟ داروی ترکسوما® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به متوترکسات یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده را داشتهاید؛ اگر مبتلاً به نارسایی شدید کبدی هستید؛
 - اگر سوء مصرف الكل داريد؛
 - اگر در حال مصرف داروی آسیترتین هستید؛ اگر نارسایی شدید کلیوی دارید؛
- اگر مبتلا به بیماریهای خونی مانند هایپوپلازی مغز استخوان، کاهش بعضی ز سلولهای خونی مانند لوکوسیتها و پلاکتها و یا کمخونی شدید اگر مبتلا به عفونت حاد و یا مزمن هستید مانند سل، ایدز و یا
- ساير بيماريهاي نقص سيستم ايمني اگر مبتلابه زخمهای حفره دهانی و یا زخمهای گوارشی (معده و یا روده) هسـتید؛
- اگر به صورت همزمان با آغاز درمان از واکسنهای زنده استفاده کردهاید؛
 - اگر باردار هستید و یا قصد باردار شدن دارید؛ اگر در دوران شیردهی هستید؛

قبــل از دریافــت داروی ترکســوما® چــه مــواردی را حتمــا باید به پزشــک خــود اطــلاع دهید؟

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی بـه متوتر کسـات و یا سـایر اجزای سـازنده ترکسـوما[®] را داشـتهاید؛
- اگر باردار هستید و یا احتمال میدهید که باردار باشید. مصرف این
- دارو می توانند موجب آسیب به جنین شود؛ اگر به نوزاد خود شیر می دهید و یا قصد این کار را دارید؛ اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخهای، داروهای
- بدون نسخه، مکمل های گیاهی یا ویتامین ها هستید؛ اگر سابقهی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری را دارید؛
- اگر سالمند هستید و پیش از شروع درمان احساس ضعف و بدحالی دارید؛
- در صورتی که از کمبود آب بدن ایه 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 واکسن دریافت کردهاید؛
 - در صورت ابتلا به عفونت و یا نقص سیستم ایمنی؛

ایمنی مصرف ترکسوما[®] در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

ترکسوما® می تواند موجب آسیب به جنین شود. در طول استفاده از دارو فرد مصرفکننده دارو حتما باید از یک روش مطمئن جلوگیری از بُارداری در طول مصرف دارو و تا ۶ ماه بعد از قطع دارو استفاده کند. چنانچه علی رغم احتیاطهای صورت گرفته احتمال می دهید که ـید، بلافاصلـه پزشـک خـود را در جریـان بگذاریـد. قبل از شروع مصرف دارو، باید تستهای مطمئن تشخیص بارداری

جهت حصول اطمينان از عدم بارداری صورت گيرد. 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 امکاُن ذخیره اسپرمُ مشاورههای لازم را دریافت نمایند. در طول درمان با تر کسوما® نباید شیردهی صورت گیرد.

آیا ترکسوما® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای خهای، بدون نسخه، فرآوردههای طبیعی یا گیاهی و ویتامینها هستید و یا اخیرا دارویی مصرف کردهاید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنیـد. زیرا برخی از داروها با ترکسوما® تداخل داشـته و می تواند رر ___ ریبی بر سی بر سروسه به بر نسسوم ٔ نداخل دانستهٔ موجب کاهیش اثریخشی و پیا تشدید عبوارض این دارو شبود. در اینجا به برخی از تداخلات ترکسوما®اشاره شده است.

- داروی آسپرین و یا داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی را نباید قبل و یا همزمان با تر کسوما® مصرف نمود. مصرف همزمان آین داروها با دوزهای بالای ترکسوما® می تواند باعث افزایش امکان سمیت خطرناک با این دارو شود. با دستهای از داروهای درمان بیماریهای معده مانند رسورانول، اس- امپرازول و پنتوپرازول تداخل اثر دارد. مصرف همزمان این داروها با دوزهای بالای ترکسوما® می تواند باعث
- فزايس امكان سميت با أين دارو شود. برخی از آنتیبیوتیکهای خوراکی بـا ِداروی ترکسـوما® تداخل دارند، لَـذَا از مصرف خودسرانهی هر نوع از آنتیُبیوتیک خودداری نمایید. برخی از داروها مانند ترکسوما® خطر سمیت کبدی را افزایش میدهند.
- در مورد مصرف همزمان این داروها مانند آزاتیوپرین، رتینوئیدها سولفاسالازین با ترکسوما® باید احتیاطها و آزمایشات لازم صورت گیرد. فولیک اسید و تمام مشتقات آن باعث کاهُش اثربخشی ترکسوماً « می شوند. لذا در صورت مصرف همزمان این داروها حتماً توصیههای پزشک خود را در مورد نحوه و زمان مصرف فولیک اسید اجرا کنید. مُصرف همزُمانُ تركسوُما® با داروي تئوفيلين باعث افزايش سطحُ داروي

تئوفیلین در بدن میشود. در صورت مصرف همزمان این داروها، سطح

- خونی داروی تئوفیلین باید توسط پزشک معالج کنترل شود. نباید همزمان با واکسنهای زنده مصرف شود. از داروهای دیگری که با ترکسوما® تداخل دارند میتوان به داروی لفُلونوَمُايد، پروبنسيد، پريمتامين، مركاپتوپورين، نيتروس اكسايد و داروهای کاهشدهندهی قنید خون اشاره کرد.
- در طول مصرف داروی ترکسوما® از مصرف نوشیدنیهای الکل نوشیدنیهایی با میزان بالای کافئین و چای سیاه اجتناب کنید

محلول قابل تزریق ترکسوما® چگونه تجویز میشود؟

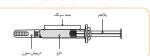
ترکسوما®را دقیقا طبق دسـتور پزشـک خود مورد اسـتفاده قرار دهید. در صورتی که درمورد نحوه ی مصرف داروی خود شک دارید، حتما پیش از استفاده از پزشک یا داروساز خود راهنمایی بخواهید.

• ترکسوماً * به صورت تزریق زیرجلدی، به وسیله و یا تحت نظارت پزشک و یا کادر درمانی به صورت هفتهای یک بار تزریق می شود. از مصرف هر روز ترکسوما «خودداری کنید زیرا ممکن است باعث تهدید حیات بر اثر سمیت دارو شود.

در ابتدای درمان، تزریق شماً بوسیلهی پزشک و یا کادر درمان صُورت می گیرد و در صورتی که اَموزشهای لازم در مورد نحوه ی تزریق به شما داده شد، می توانید تزریق را خودتان بر اساس أموزشها و مطابـق دسـتور پزشـک معالَـج أنجـام دُهيـدُ

بــه هیــچ عنــوان قبــل از آمــوزش توســط کادر درمــان بــه م خودســرانه اقــدام بــه اســتفاده از ســرنگ آمــاده تزریــق ننماییــ

نحوه استفاده از سرنگ آماده تزریق چگونه است؟



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

. ادرس: ایران، البرز، کرج، شهرک صنعتی سیمین دشت، خیابان هفتم غربی

www.nanoalvand.com پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیمار: ۴۲۵۹۳-۲۱

. 78-78871114 تلفـن: ۳۶۶۷۱۱۸۷–۲۶۰ فکـس: ۳۶۶۷۱۱۸۷–۲۶۰ پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com وبسايت:

ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند (نانوالوند)



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
- 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, bu generally only after prolonged use. Acutely, liver enzyme elevations generally only after prolonged use. Actively, 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
- 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 ufibrosis 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. careful investigation.
- 6. Diarrhea and ulcerative stomatitis require interruption of therapy
- 6. Diarrhea and ulcerative stomatitis require interruption of therapy: otherwise, hemorrhagic enteritis and death from intestinal perforation may occur.
 7. 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.
 8. Like other cytotoxic drugs, methotrexate may induce "tumor lysis syndrome" in patients with rapidly growing tumors.
 9. Severe, occasionally fatal, skin reactions have been reported following single or multiplie doses of methotrexate. Reactions
- 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.

 10. Potentially fatal opportunistic infections, especially Pneumocystis jiroveci pneumonia, may occur with methotrexate therapy.
- 11. 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

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 (pilA), who have had an insufficient therapeutic response to, or are intolerant of, an adequate trial of first-line therapy including full dose non-steroidal natory 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

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

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, 20mg, 25mg and 30mg. 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 30 mg per week, high-dose regimens or dose adjustments of less than 2.5 mg increment

2.2. Rheumatoid Arthritis including Polyarticular Juvenile Idiopathic

Recommended starting dose of methotrexate Adult RA: 7.5 mg once weekly. pJIA: 10 mg/m² once weekly.

For patients switching from oral methotrexate to TREXOMA®

For patients switching from oral methodrexate to TREX/MMA*, 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 suppression, at obes greater than 20 mg/m²/wi. In adults. Authorgh there is experience with doses up to 30 mg/m²/wi. In children, there are too few published data to assess how doses over 20 mg/m²/wk might affect the risk of serious toxicity in children. Experience does suggest, however, that children receiving 20 to 30 mg/m²/wk (0.65 to 1.0 mg/m²/wk) may have better absorption and fewer gastrointestinal side effects if methotrexate is administered either intramuscularly of

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 availa from long-term studies in adults indicate that the initial clinica improvement is maintained for at least two years with continued therapy. When methotrexate is discontinued, the arthritis usually

sens within 3 to 6 weeks.

patient should be fully informed of the risks involved and should be under constant supervision of the physician. Assessm of hematologic, hepatic, renal, and pulmonary function should be made by history, physical examination, and laboratory tests before beginning, periodically during, and before reinstituting 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, subcuintravenous doses of 10-25 mg. For patients switching from oral methotrexate to TREXOMA®

consider any differences in bioavailability between oral and subcutaneously administered methotrevate

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

ected **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 recom

for handling and disposal of cytotoxic drugs.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

TREXOMA* is an injection containing methotrexate available as a pre-filled syringe that administers a single dose of methotrexate solution at a concentration of 25 mg/mL in the following dosage strengths:

7.5mg/0.3mL methotrexate 10mg/0.4mL methotrexate

15mg/0.6mL methotrexate

20mg/0.8mL methotrexate 25mg/1mL methotrexate TREXOMA® also is available at a concentration of 50mg/mL in the 30mg/0.6mL dosage strength

<u>Pregnancy</u>
METHOTREXATE can cause fetal death or teratogenic effects when istered to a pregnant womar

METHOTREXATE is contraindicated in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while $_{\rm 13}$ 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. Methotrexate is contraindicated in patients with severe liver

Renal impairment Methotrexate is contraindicated in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 mL/min) Immunodeficiency Syndromes

Patients who have overt or laboratory evidence of immunodeficiency

Preexisting Blood Dyscrasias

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

<u>Hypersensitivity</u>
Patients with a known hypersensitivity to methotrexate. Severe hypersensitivity reactions have been observed with methotrexate use.

ncurrent vaccination with live vaccines.

Gastrointestinal ulcer
Ulcers of the oral cavity and known active gastrointestinal ulcer disease

<u>Drug interaction</u>
An increased risk of hepatitis has been reported to result from combined use of methotrexate and etretinate. Therefore, the combination of methotrexate and actiretin is also contraindicated.

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 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

should be closely monitored for pone marrow, inver, rung and potential for serious 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 laurovarin calcium and/or acute, intermittent hemodialysis with a of leucovorin calcium and/or acute, intermittent hemodialysis with a high-flux dialyer. If METHOTREXATE therapy is reinstituted, 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

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

perforation may occur. If voniting, 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 collitis. 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).

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 <a000/mm³) was seen in 2 patients, thrombocytopenia (platelets <100,000/mm³) 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

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).

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.

presence of precasing liver damage of implante nepartic unition. 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 fib normally leads to discont ation of the drug; mild fibrosis normally uggests a repeat biopsy in 6 mont

ogic findings such as fatty 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 sporiasis, 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 rheumatoic 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 decrea 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 ontinued in any patient who displays persistently abo function tests and refuses liver biopsy or in any patient whose live 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 syr

immunization may be ineffective when given during METHOTREXATE therapy. Immunization with live virus Vaccines is generally not recommended. There have been reports of disseminated vaccinal 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

There have been reports of leukoencephalopathy following nous 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 intermediatedose intravenous methotrexate (1 gm/m²). 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

Pulmonary symptoms (especially a dry nonproductive cough) or a Pulmonary symptoms (especially a dry nonproductive cougn) 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

METHOTREXATE may cause renal damage that may lead to acute renal failure. High doses of methotrexate used in the treatment of oosteosarcoma 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 alkalinization and measurement of serum methotrexate and creatinine levels are

Severe, occasionally fatal, dermatologic reactions, including toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, exfoliative dermatitis, skin necrosis, and erythema multiforme, have been dermatuts, skin hecrosis, and erytheman multiorrine, 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 pooriasis may be aggravated by concomitant exposure to ultraviolet radiation

Radiation dermatitis and sunburn may be "recalled" by the use of

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

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

During therapy, monitoring of these parameters is recomm hematology at least monthly, renal function and liver function every 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 ransient liver function test abnormalities are observed frequently after methotrexate administration and are usually not cause for modification of methotrexate therapy. Persistent liver function test administration and for 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

<u>Pulmonary Function Tests</u> Pulmonary function tests may be useful if methotrexate-induced lung disease is suspected, especially if baseline measurements are 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 5.6. Patients with Impaired Renal Function, Ascites, or Pleural

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

has led to fatal toxicity.

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 ow-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

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 osteor

The most frequently reported adverse reactions include ulcerative frequently reported adverse reactions are malaise, undue fatigue, chills and fever, dizziness and decreased resistance to infection

dverse reactions that have been reported with methotrexate ogy, RA, pJIA, and psoriasis patients are listed below by organ

Note: Adverse reactions vary by route and dosage. Frequency not Gardiovascular; Arterial thrombosis, cerebral thrombosis, chest pain, deep vein thrombosis, hypotension, pericardial effusion, pericarditis, plaque erosion (psoriasis), pulmonary embolism, retinal thrombosis,

thrombophlebitis, vasculitis Dermatologic: Alopecia (≤10%), burning sensation of skin (psoriasis 3% sitivity (3% to 10%), skin rash (≤3%), dermatitis (hebumatoid arthritis 1% to 3%), pruritus (rheumatoid arthritis 1% to 3%), pruritus (rheumatoid arthritis 1% to 3%), acne vulgaris, dermal ulcer, diaphoresis, ecchymoses, erythema multiforme, erythematous rash, exfoliative dermatitis, furunculosis, hyperpigmentation, hypopigmentation, skin abnormalities related

radiation recall, skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome

Endocrine & metabolic; Decreased libido, decreased serum albumin, diabetes mellitus, gynecomastia, menstrual disease Gastrointestinal; Diarrica (s11%), nausea and vomiting (s11%), stomatitis (2% to 10%), abdominal distress, anorexia, aphthous stomatitis, enteritis, gastrointestinal hemorrhage, gingivitis, hematemesis, intestinal perforation, melena, pancreatitis

Genitourinary: Azotemia, cystitis, defective oogenesis, defective spermatogenesis, dysuria, hematuria, impotence, infertility, oligospermia, proteinuria, severe renal disease, vaginal discharge

Hematologic & oncologic: Thrombocytopenia (rheumatoid arthritis 3% to 10%; platelet count <100,000/mm³), leukopenia (1% to 3%; WBC <3000/mm³), pancytopenia (rheumatoid arthritis 1% to 3%), agranulocytosis, anemia, aplastic anemia, bone marrow depression (nadir: 7-10 days), decreased hematocrit, eosinophilia, gastric ulcer, hypogammaglobulinemia, lymphadenopathy, lymphoma, l lymphoproliferative disorder, neutropenia, tumor lysis syndrome

Hepatic: Increased liver enzymes (14% to 15%), cirrhosis (chronic therapy), hepatic failure, hepatic fibrosis (chronic therapy), hepatitis

therapy), hepatic failure, hepatic fibrosis (chronic therapy), hepatitis (acute), hepatotoxicity

Hypersensitivity: Anaphylactoid reaction

Infection: Cryptococcosis, cytomegalovirus disease (including cytomegaloviral pneumonia, sepsis, nocardiosis), herpes simplex infection, herpes zoster, histoplasmosis, infection, vaccinia (disseminated; following smallpox immunization)

Nervous system: Dizziness (s3%), headache (pJIA 1%), abnormal cranial sensation, brain disease, chemical arachnoiditis (intrathecal; acute), chills, cognitive dysfunction (has been reported at low dosage), drowsiness, fatigue, leukoencephalopathy (intravenous administration after craniospinal irradiation or repeated high-dose therapy; may be chronic), malaise, mood changes (has been reported therapy; may be chronic), malaise, mood changes (has been reported therapy; may be chronic), maiaste, mood changes (has been reported at low dosage), neurological signs and symptoms (at high dosages; including confusion, hemiparesis, transient blindness, seizures, and coma), severe neurotoxicity (reported with unexpectedly increased frequency among pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia who were treated with intermediate-dose intravenous methotrexate), speech disturbance

Neuromuscular & skeletali: Arthralgia, myalgia, myelopathy (subacute), osteoperosis (with radiotherapy), osteoperosis Ophthalmic: Blurred vision, conjunctivitis, eye pain, visual disturbance Otic: Tinnitus

Renal: Renal failure

Respiratory: Interstitial pneumonitis (rheumatoid arthritis 1%), chronic obstructive pulmonary disease, cough, epistaxis, pharyngitis, pneumonia (including Pneumocystis jirovecii), pulmonary alveolitis, pulmonary disease, pulmonary fibrosis, respiratory failure, upper respiratory tract infection Miscellaneous: Fever, nodule, tissue necrosis

7. DRUG INTERACTION

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

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should not be administered prior to or concomitantly with the high doses of methotrexate, such as used in the treatment of osteosarcoma. Concomitant administration of some NSAIDs with high dose methotrexate therapy has been reported to elevate and prolong serum methotrexate levels, resulting in deaths from severe hematologic and gastrointestinal toxicity. Caution should be used when NSAIDs and salicylates are administered concomitantly with lower doses of methotrexate. These drugs have been reported to reduce the tubular secretion of methotrexate in an existent part of the process of

animal model and may enhance its toxicity.

animal model and may enhance its toxicity. Despite the potential interactions, studies of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis have usually included concurrent use of constant dosage regimens of NSAIDs, without apparent problems. It should be appreciated, however, that the doses used in rheumatoid arthritis (7.5 to 15 mg/week) are somewhat lower than those used in porials and that larger doses could lead to unexpected toxicity. Aspirin, NSAIDs, and/or low dose steroids may be continued, although the possibility of increased toxicity with concomitant use of NSAIDs including salicylates has not been fully explored. Steroids may be reduced gradually in patients who respond to methotrexate.

Use caution if high-dose methotrexate is administered to patients

7.2. Proton Pump Inhibitors (PPIs)

Use caution if high-dose methorrexate is administered to patients receiving proton pump inhibitor (PPI) therapy. Case reports and published population pharmacokinetic studies suggest that concomitant use of some PPIs, such as omeprazole, esomeprazole, and pantoprazole, with methotrexate (primarily at high dose), may elevate and prolong serum levels of methotrexate and/or its metabolite hydroxyl methotrexate, possibly leading to methotrexate metabolite nydroxy methotrexate, possiony leading to methortexate toxicities. In two of these cases, delayed methotrexate elimination was observed when high-dose methotrexate was co-administered with PPIs, but was not observed when methotrexate was co-administered with rantifidine. However, no formal drug interaction studies of methotrexate with rantifidine have been conducted. 7.3. Oral Antibiotics

Oral antibiotics such as tetracycline, chloramphenicol, and nonabsorbable broad spectrum antibiotics, may decrease intestinal absorption of methotrexate or interfere with the enterohepatic circulation by inhibiting bowel flora and suppressing metabolism of the drug by bacteria. Penicillins may reduce the renal clearance of methotrexate;

increased serum concentrations of methotrexate with concomitant

hematologic and gastrointestinal toxicity have been observed with high and low dose methotrexate. Use of METHOTREXATE with penicillins should be carefully monitored. Trimethoprim/sulfamethoxazole has been reported rarely to increase bone marrow suppression in patients receiving methotrexate, probably by decreased tubular secretion and/or an additive anti-folate effect.

The potential for increased hepatotoxicity when methotrexate is administered with other hepatotoxic agents has not been evaluated. However, hepatotoxicity has been reported in such cases. Therefore, patients receiving concomitant therapy with METHOTREXATE and

7.4. Hepatotoxins

other potential hepatotoxins (e.g., azathioprine, retinoids, and sulfasalazine) should be closely monitored for possible increased risk 7.5. Theophylline Methotrexate may decrease the clearance of theophylline; theophylline levels should be monitored when used concurrently with METHOTREXATE.

7.6. Folic Acid and Antifolates

Vitamin preparations containing folic acid or its derivatives may decrease responses to systemically administered methotrexate. Folate deficiency states may increase methotrexate toxicity. Trimethoprim/sulfamethoxazole has been reported rarely to increase bone marrow suppression in patients receiving methotrexate,

probably by decreased tubular secretion and/or an additive antifolate effect. 7.7. Mercaptopurine

Methotrexate increases the plasma levels of mercaptopurine. The combination of METHOTREXATE and mercaptopurine may therefore require dose adjustment.

7.8. Nitrous oxide The use of nitrous oxide anesthesia potentiates the effect of methotrexate on folate dependent metabolic pathways, resulting in the potential for increased toxicity. Avoid concomitant nitrous oxide anesthesia in patients receiving methotrexate.

Methotrexate is partially bound to serum albumin, and toxicity may be increased because of displacement by certain drugs, such as salicylates, phenylbutazone, phenytoin, and sulfonamides

Ethanol/Nutrition/Herb Interactions

Renal tubular transport is also diminished by probenecid METHOTREXATE with this drug should be carefully monitored.

Combined use of methotrexate with gold, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, or cytotoxic agents, has not been studied and may increase the incidence of adverse effects.

Nutrition: Folate may decrease drug respon n excessive consumption of caffeine or theophylline containing everages (coffee, caffeine containing soft drinks, black tea) should e avoided during methotrexate therapy.

Herb/Nutraceutical: Echinacea has immunostimulant properties.

Ethanol: Ethanol may be associated with increased liver injury.

8.1. Pregnancy

8.2. Nursing Mothers

Methotrexate has been reported to cause embryotoxicity, fetal death congenital anomalies, and abortion in humans and is contraindicated in pregnant women

Because of the potential for serious adverse reactions from methotrexate in breast fed infants, methotrexate is contraindicated in nursing mothers. Therefore, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the

importance of the drug to the mother. Methotrexate has been detected in human breast milk. The highest 8.3. Pediatric Use

The safety and effectiveness of methotrexate, have not been established in pediatric patients with psoriasis.

The safety and effectiveness of methotrexate have not been established in pediatric patients with neoplastic diseases The safety and effectiveness of methotrexate have been established The sarety and effectiveness of methotrexate have been established in pediatric patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Published clinical studies evaluating the use of methotrexate in children and adolescents (i.e., patients 2 to 16 years of age) with pJIA demonstrated safety comparable to that observed in adults with

rheumatoid arthritis 8.4. Geriatric Use

Clinical studies of methotrexate did not include sufficient numbers 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