

رکسید[®] متوترکسات

محلول غلیظ برای تهیه محلول جهت انفوزیون
نحوه تزریق: داخل وریدی، عضلانی و شریانی

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

پیش از شروع مصرف رکسیمد® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی رکسیمد® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه 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 نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی 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 می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com مراجعه فرمایید.



رکسیمد® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما رکسیمد® و نام ژنریک آن متوترکسات است. رکسیمد® یک داروی مهارکننده رشد سلولی است. بیشترین تاثیر رکسیمد® بر روی سلول‌های سرطانی، سلول‌های مغز استخوان و سلول‌های پوست است که تکثیر بیشتری دارند.

این دارو به شکل محلول غلیظ استریل بوده و به صورت بسته‌بندی تک‌عددی و در دوزهای ۵۰۰ میلی‌گرم در ۵ میلی‌لیتر، ۱۰۰۰ میلی‌گرم در ۱۰ میلی‌لیتر و ۵۰۰۰ میلی‌گرم در ۵۰ میلی‌لیتر موجود می‌باشد. هر میلی‌لیتر از محلول غلیظ رکسیمد® حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم متوترکسات است.

تمامی دوزهای ذکر شده ممکن است به صورت همزمان به بازار دارویی عرضه نگردند.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از آب و سدیم هیدروکساید (برای تنظیم pH محلول تزریقی) استفاده شده است.



رکسیمد® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

رکسیمد® در درمان برخی از سرطان‌ها مانند سر و گردن، سینه، رحم، استخوان و انواع سرطان خون استفاده می‌شود.

رکسیمد® همچنین ممکن است در درمان سایر بیماری‌ها که در اینجا به آنها اشاره نشده است نیز به کار رود.



چه افرادی نباید رکسیمد® را دریافت کنند؟

داروی رکسیمد® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- افرادی که در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به متوترکسات

قبل از دریافت داروی رکسیمد® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟



- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به متوترکسات و یا سایر اجزای سازنده رکسیمد® را داشته‌اید؛
- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری دارید و همچنین علامتی از حساسیت را که تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس خس سینه، سرفه، تورم صورت، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری؛
- اگر هرگونه مشکل مغز استخوان (مانند کمبود گلبول‌های سفید خون، کمبود پلاکت خون یا کم خونی) دارید؛
- اگر مشکل سوء مصرف الکل دارید؛
- اگر دچار نقص سیستم ایمنی هستید؛

- و یا سایر ترکیبات موجود در این فرآورده را داشته‌اند؛
- افرادی که اختلالات خونی همچون آنمی، لوکوپنی و یا کمبود پلاکت خون دارند؛
- افرادی که مبتلا به انواع عفونت حاد یا مزمن مانند سل، ایدز و یا سایر بیماری‌های نقص سیستم ایمنی هستند؛
- نارسایی شدید کبدی و کلیوی؛
- افرادی که سوء مصرف الکل دارند؛
- مادرانی که در دوره بارداری و یا شیردهی هستند؛
- افرادی که زخم‌های حفره دهان یا زخم‌های گوارشی دارند؛
- افرادی که اخیرا انواع واکسن‌های زنده را تزریق کرده‌اند؛
- افرادی که در حال مصرف داروی آسیترتین هستند.

- در صورتیکه در دوره شیردهی هستید، نباید در طول درمان با رکسیمد® و تا مدتی بعد از قطع آن به فرزند خود شیر دهید. در مورد اینکه تا چه مدت پس از قطع آخرین دوز دارو نیاز است تا شیردهی صورت نگیرد، با پزشک خود صحبت کنید؛
- اگر باردار هستید یا قصد باردار شدن دارید؛ زیرا مصرف این دارو می‌تواند باعث آسیب به جنین شود؛
- اگر در طول درمان با رکسیمد® نیاز به انجام رادیوتراپی دارید؛
- اگر مبتلا به نارسایی کبدی یا کلیوی هستید؛
- اگر مبتلا به عفونت هستید؛
- اگر در طول درمان با رکسیمد® ممکن است نیاز به دریافت واکسن داشته باشید؛
- اگر به دلیل بیماری یا شرایطی، در بدن شما (برای مثال در ریه‌ها یا شکم) احتباس مایع صورت می‌گیرد؛

- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید.



ایمنی مصرف رکسیمد® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

مصرف رکسیمد® می‌تواند باعث آسیب به جنین شود. از مصرف این دارو در دوران بارداری خودداری نمایید و در طول درمان با رکسیمد® و همچنین حداقل تا ۶ ماه پس از قطع دارو از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده نمایید.

در صورتی که علی‌رغم استفاده از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری حین درمان و یا بعد از خاتمه درمان، بارداری فرد مصرف‌کننده دارو و یا شریک جنسی ایشان اتفاق بیفتد، پزشک معالج را در جریان قرار دهید.

نپا آیا رکسیمد® با سایر داروها تداخل دارد؟

بسیاری از داروها ممکن است با رکسیمد® تداخل داشته باشند. لذا 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 حتی اخیراً دارویی مصرف کرده و یا مصرف دارویی را قطع کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- مصرف همزمان برخی داروها مانند آسیترتین می‌تواند باعث افزایش سمیت کبدی رکسیمد® شوند.
- مصرف همزمان داروی فوسکارنت می‌تواند باعث افزایش سمیت کلیوی رکسیمد® شود.
- مصرف رکسیمد® ممکن است باعث کاهش اثر درمانی واکسن BCG شود.
- مصرف همزمان برخی داروها مانند کلادریبین، می‌توانند

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

با توجه به امکان 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.

همزمان با مصرف رکسیمد® به دلیل وجود ریسک آسیب به کودک شیرخوار، نباید شیردهی صورت پذیرد. عدم شیردهی می‌بایست حداقل تا ۱ هفته پس از خاتمه درمان با داروی متوترکسات ادامه یابد. در خصوص مدت زمان مورد نیاز برای عدم شیردهی پس از درمان حتماً با پزشک خود مشورت نمایید.

اثر رکسیمد® را تقویت کنند.

- مصرف همزمان برخی داروها مانند دی کلروفنامید ممکن است باعث افزایش غلظت خونی رکسیمد® شود.

- مصرف همزمان رکسیمد® احتمال بروز عوارض (به خصوص آگرانولوسیتوز و پان سیتوپنی) و سمیت دیپیرون را افزایش می دهد.

- رکسیمد® می تواند باعث افزایش عوارض (به خصوص عفونت) و سمیت داروی ناتالیزومب شود.

- مصرف همزمان برخی داروها مانند نیتروزاکساید، پیمکرولیموس، تاکرولیموس، دیپیرون احتمال بروز عوارض و سمیت رکسیمد® را افزایش می دهند.

تداخلات مطرح شده شامل تمامی تداخلات دارویی رکسیمد® نمی باشند، لذا در خصوص تمامی داروهای مصرفی خود حتما

با پزشک معالج مشورت کنید.



رکسیمد® چگونه تجویز می شود؟

- رکسیمد® در بیمارستان یا مراکز درمانی ویژه توسط اعضای کادر درمان برای شما تجویز می شود.

- رکسیمد® می تواند به صورت داخل وریدی، عضلانی و شریانی تزریق گردد. همچنین می تواند به صورت وریدی انفوزیون گردد. متوترکسات ۱۰۰ میلی گرم در میلی لیتر هایپرتونیک است و نباید به صورت داخل نخاعی تزریق گردد.

- متوترکسات ۱۰۰ میلی گرم در میلی لیتر ممکن است قبل از مصرف با سرم گلوکز ۵٪ یا سدیم کلراید ۰/۹٪ رقیق گردد.

- رکسیمد® به صورت محلول غلیظ برای رقیق‌سازی و انفوزیون وریدی است. بنابراین قبل از انفوزیون باید با سرم‌های مناسب رقیق شود.
- دوز رکسیمد® با توجه به سطح بدن و نوع بیماری به دقت توسط پزشک شما تنظیم می‌شود.
- چنان‌چه در ارتباط با نحوه مصرف رکسیمد® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

نحوه آماده‌سازی محلول رکسیمد® برای تزریق وریدی به چه صورت است؟ (ویژه کادر درمان)



پیش از آماده‌سازی محلول تزریقی رکسیمد®، ویال با دقت بررسی شود تا از شفافیت و نبود ذرات اطمینان حاصل گردد.

رقیق‌سازی محلول رکسیمد® می‌تواند با سرم دکستروز ۵٪ و یا سدیم کلراید ۰/۹٪ انجام شود.

با توجه به ویژگی‌های این دارو، به توصیه‌های زیر توجه شود: رکسیمد® فقط توسط پرسنل آموزش دیده آماده و تجویز شود؛ آماده‌سازی محلول باید در محیط‌هایی که برای محافظت از پرسنل و محیط زیست طراحی شده‌است (مثلا زیر هود) انجام شود؛ هنگام کار با رکسیمد® از پوشش محافظتی مناسب شامل دستکش، عینک و در صورت نیاز ماسک استفاده شود.

اگر عضو کادر درمان، در دوره بارداری باشد، توصیه می‌شود با محلول رکسیمد® به هیچ عنوان کار نکند.

رکسیمد® نباید با پوست یا مخاط در تماس باشد. در صورت تماس، بلافاصله باید محل تماس حداقل به مدت

۱۰ دقیقه با آب شسته شود.

رکسیمد® فاقد نگهدارنده می‌باشد و فقط یک‌بار می‌تواند مورد مصرف قرار بگیرد. بنابراین هر مقدار محلول باقیمانده در ویال باید مطابق با دستورالعمل‌های داروهای سایتوتوکسیک دفع گردد.


دوز رکسیمد®، فواصل تجویز و طول دوره درمان چقدر است؟



دوز دارو، فواصل تجویز و طول دوره درمان بسته به نوع بیماری، سطح بدن بیمار، عوارض جانبی، شرایط و سن بیمار متفاوت است. پزشک معالج بر اساس این موارد، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد.

در طول درمان با توجه به نتایج تست‌های خونی، کبدی و

کلیوی صورت گرفته از شما ممکن است دوز دارو تعدیل گردد. در صورت سوالات بیشتر در این زمینه با پزشک خود مشورت کنید.

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

از آنجایی که داروی رکسیمد® تحت نظارت پزشک برای شما تجویز می‌شود، احتمال کمی وجود دارد که به اشتباه، دوز بیشتری از دارو به شما تزریق شود.

چنانچه رکسیمد® بیشتر از دوزهای درمانی مناسب به شما تزریق شد، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید.



طی مصرف رکسیمد® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- به دنبال مصرف رکسیمد® ممکن است مشکلاتی جدی همچون مشکلات مغز استخوان، مشکلات کبدی، مشکلات تنفسی، عفونت، واکنش‌های پوستی (همچون سندرم استیون-جانسون/نکروز سمی اپیدرم) رخ دهد که برخی از آنها می‌توانند تهدیدکننده حیات باشند. در این رابطه با پزشک خود صحبت کنید.
- آزمایش‌های تجویز شده خود را در طول درمان انجام داده و پزشک خود را در جریان نتایج آنها قرار دهید.
- مصرف این دارو ممکن است در بعضی بیماران باعث ایجاد مشکلات کلیوی شود.
- در صورت داشتن مشکلات کلیوی یا احتباس مایع

اضافی در ناحیه شکم یا ریه‌ها، حتما پزشک خود را مطلع سازید. احتمال بروز عوارض جانبی در این بیماران ممکن است بیشتر باشد.

- مصرف همزمان رکسیمد® با داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی همچون ایبوپروفن و ناپروکسن، می‌تواند باعث ایجاد مشکلات جدی و گاهی کشنده در مغز استخوان، معده و روده شود.
- مصرف این دارو ممکن است احتمال بروز لنفوم یا سایر سرطان‌ها را در شما افزایش دهد.
- بیماران مبتلا به سرطان و تحت درمان با رکسیمد® در معرض مشکل جدی و گاهی کشنده‌ای به نام سندرم لیز توموری هستند. با پزشک خود در رابطه با این عارضه صحبت کنید.
- در صورت بروز مشکلاتی چون اسهال، زخم و ناراحتی در دهان و یا روی زبان پزشک خود را مطلع سازید. ممکن است مشکلات گوارشی جدی و گاهی کشنده رخ

- داده و نیاز به قطع دارو باشد.
- در صورت نیاز به رادیوتراپی حین مصرف رکسیمد® با پزشک خود صحبت کنید. در این شرایط احتمال آسیب به بافت‌ها و استخوان بیشتر است.
- مصرف رکسیمد® می‌تواند باعث آسیب به جنین و یا مرگ او شود. از مصرف این دارو در دوران بارداری خودداری نمایید. قبل از شروع درمان با رکسیمد® باید تست بارداری انجام شود تا از باردار نبودن بیمار اطمینان حاصل شود.
- در طول درمان با رکسیمد® و همچنین تا مدتی پس از قطع دارو از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده نمایید. در صورتی که علی‌رغم استفاده از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری حین درمان و یا بعد از خاتمه درمان، بارداری فرد مصرف‌کننده دارو و یا شریک جنسی ایشان اتفاق بیفتد، پزشک معالج را در جریان قرار دهید.

- در طول درمان با رکسیمد® ممکن است پوست و یا چشمان شما به شدت به نور حساس شوند. بنابراین از حضور مستقیم مقابل نور خورشید و یا استفاده از سولاریوم اجتناب گردد.
- مصرف رکسیمد® می‌تواند باعث کاهش سلول‌هایی در بدن که مسئول ایجاد ایمنی، حمل اکسیژن و لخته شدن خون هستند شود؛ بنابراین احتمال بروز عفونت و یا خونریزی افزایش می‌یابد.
- با توجه به تداخلات گسترده این دارو امکان کاهش اثربخشی و یا افزایش عوارض مرتبط با افزایش مقادیر خونی داروهای مورد استفاده با رکسیمد® وجود دارد. پزشک خود را در جریان تمامی داروهای مصرفی اعم از نسخه‌ای و غیر نسخه‌ای (گیاهی، مکمل، ویتامین و...) قرار دهید.
- این دارو ممکن است سبب سرگیجه یا احساس خستگی شود. لذا ضمن درمان از رانندگی و کار با وسایلی که نیاز به هوشیاری دارند خودداری نمایید.



بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟

- در صورت بروز هرگونه علائم حساسیتی شامل تحریک پوستی، کهیر، خارش، قرمزی، پوست پوست شدن پوست همراه یا بدون تب، خس خس سینه، احساس تنگی سینه و یا گلو، احساس سختی در تنفس و تکلم، خشونت غیرعادی صدا، تورم دهان، صورت، لب‌ها، زبان و یا گلو؛
- در صورت بروز هرگونه علائم عفونت شامل تب، لرز، گلودرد شدید، درد گوش یا سینوس، سرفه، افزایش ترشحات پشت حلق یا تغییر رنگ آن، سوزش ادرار، زخم‌های دهانی، زخم‌هایی که بهبود نمی‌یابند؛
- در صورت بروز هرگونه علائم خونریزی شامل سرفه خونی، استفراغ خونی، وجود خون در ادرار، سیاه، قرمز

یا قیری رنگ شدن مدفوع، خونریزی لثه، خونریزی غیرعادی واژن، کبودی‌هایی که بزرگ‌تر می‌شوند یا علتی ندارند و یا هرگونه خونریزی‌ای که متوقف نمی‌شود؛

- در صورت بروز هرگونه علائم مشکلات پانکراس شامل درد بسیار شدید شکم، پشت یا ناراحتی معده بسیار شدید و استفراغ؛
- در صورت بروز هرگونه علائم مشکلات کلیوی شامل اشکال در دفع ادرار، تغییر در میزان ادرار، وجود خون در ادرار و یا افزایش وزن ناگهانی؛
- در صورت بروز هرگونه علائم مشکلات کبدی شامل تیرگی ادرار، احساس خستگی، عدم گرسنگی، ناراحتی یا درد شکم، روشن شدن رنگ مدفوع، استفراغ، زرد شدن رنگ پوست یا سفیدی چشم‌ها؛

- در صورت بروز هرگونه علائم مشکلات تنفسی شامل تنگی نفس، سرفه و یا تب؛

- در صورت بروز هرگونه علائم مشکلات عصبی شامل احساس سوزش، بی‌حسی یا سوزن سوزن شدن غیرعادی، ضعف و یا ناتوانی در حرکت دادن بخشی از بدن؛

- در صورت بروز هرگونه علائم سندرم استیون-جانسون و نکروز سمی اپیدرم شامل راش پوستی همراه پوسته‌ریزی و تاثیر بر لایه‌های مخاطی مثل مخاط بینی؛

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

- نقطه‌های قرمز روی پوست

- سرگیجه بسیار شدید یا از هوش رفتن

- تشنج

- احساس گیجی و خواب‌آلودگی

- تغییر در بینایی

- درد استخوان

- تورم، گرم شدن، بی‌حسی، تغییر رنگ یا احساس درد در دست یا پا

- ضعف یک طرفه بدن، اختلال در تکلم یا فکر کردن، تغییر در تعادل، افتادگی یک طرفه صورت یا تاری دید

- سردرد

- سفتی گردن



رکسیمد® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، رکسیمد® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.

قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد. با توجه به دوز و شیوه تزریق بروز عوارض متفاوت خواهد بود.

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی رکسیمد® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.

عوارض عبارتند از:

- تشکیل لخته خون، درد قفسه سینه، کاهش فشار خون،

آمبولی ریوی، التهاب رگ‌ها

- ریزش مو، احساس سوزش پوست، افزایش حساسیت به نور، راش پوستی، التهاب پوست، خارش، آکنه و لگاریس، زخم پوستی، تعریق زیاد، قرمز و پوست پوست شدن پوست، افزایش و کاهش رنگدانه‌های پوست، نکروز پوستی، سندرم استیون-جانسون، توکسیک اپیدرمال نکرولایزیس

- کاهش میل جنسی، کاهش آلبومین خون، دیابت ملیتوس، بزرگی سینه در آقایان

- اسهال، حالت تهوع و استفراغ، التهاب دهان و لب‌ها، درد شکم، بی‌اشتهایی، التهاب روده کوچک، خونریزی دستگاه گوارش، التهاب لثه، سوراخ شدن روده، التهاب پانکراس

- التهاب کلیه، احساس درد هنگام ادرار کردن، وجود خون در ادرار، ناتوانی جنسی، ناباروری، کاهش تعداد اسپرم، وجود پروتئین در ادرار

- کاهش بعضی از سلول‌های خونی مانند گلبول‌های قرمز، سفید و پلاکت‌ها، کم‌خونی، سرکوب مغز استخوان، زخم معده، لنفوم، سندرم لیز تومور
- افزایش آنزیم‌های کبدی، سیروز کبدی، نارسایی کبدی، فیبروز کبدی، التهاب کبدی، سمیت کبدی
- شوک آنافیلاکسی
- عفونت
- سرگیجه، سردرد، لرز، اختلالات شناختی، خواب‌آلودگی، خستگی، تغییرات خلق و خو
- درد مفاصل، درد ماهیچه، نکروز استخوان، پوکی استخوان
- تاری دید، التهاب بافت ملتحمه، چشم درد، اختلال بینایی
- وزوز گوش



- نارسایی کلیوی
 - انسداد مزمن ریوی، سرفه، خونریزی از بینی، فارنژیت، فیبروز ریوی، نارسایی ریوی، عفونت مجرای فوقانی
 - دستگاه تنفسی
 - تب، نکروز بافت
- رکسیمد® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟**

دارو را در دمای ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد و جهت محافظت از نور تا زمان مصرف درون جعبه نگهداری نمایید. فرآورده باید شفاف، زرد/نارنجی و عاری از ذره باشد. در غیر این صورت از مصرف آن خودداری نمایید. به علت احتمال ایجاد آلودگی میکروبی، فرآورده بعد از رقیق‌سازی باید فوراً مصرف شود و محلول باقی‌مانده دور

ریخته شود.

رکسیمد® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.

دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.

نکات کلی که ضمن مصرف رکسیمد® 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 رکسیمد® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.

- تمام داروهای خود از جمله رکسیمد® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.

- هیچ دارویی را از طریق فاضلاب یا زباله‌های خانگی دفع نکنید. از پزشک یا داروساز خود در مورد شیوه صحیح دفع داروهایی که دیگر استفاده نمی‌کنید سوال کنید. این اقدامات به حفاظت محیط زیست کمک می‌کند.

- 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 رکسیمد® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

تاریخ آخرین بازنگری:
سپتامبر ۲۰۲۰ برابر با مهر ۱۳۹۹



بنیاد نانو ایران دارویی الوند
NANO ALVAND

ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
تهران-ایران

ایران، تهران، خیابان کارگر شمالی، شماره ۱۴۶۲، مرکز رشد واحدهای
فناوری فرآورده‌های دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کد پستی: ۱۴۳۹۹۵۵۹۹۱

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۷۹

فکس: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وبسایت: www.nanoalvand.com

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Reximed[®]

Methotrexate

Concentrate for Solution for Infusion
Administration: Intravenous, Intramuscular
or Intra-arterial

**Read all of this leaflet carefully for complete
instruction**

1. INDICATIONS AND USAGE

Methotrexate is indicated in the treatment of gestational choriocarcinoma, chorioadenoma destruens and hydatidiform mole.

In acute lymphocytic leukemia, methotrexate is indicated in the prophylaxis of meningeal leukemia and is used in maintenance therapy in combination with other chemotherapeutic agents. Methotrexate is also indicated in the treatment of meningeal leukemia.

Methotrexate is used alone or in combination with other anticancer agents in the treatment of breast cancer, epidermoid cancers of the head and neck, advanced mycosis fungoides (cutaneous T cell lymphoma), and lung cancer, particularly squamous cell and small cell types. Methotrexate is also used in combination with other chemotherapeutic agents in the treatment of advanced stage non-Hodgkin's lymphomas.

Methotrexate in high doses followed by leucovorin rescue in combination with other chemotherapeutic agents is effective in prolonging relapse-free survival in patients with non-metastatic osteosarcoma who have undergone surgical resection or amputation for the primary tumor.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

WARNINGS

The dose must be adjusted carefully depending on the body surface area if METHOTREXATE is used for the treatment of tumour diseases.

Fatal cases of intoxication have been reported after administration of incorrect calculated doses. Health care professionals and patients should be fully informed about toxic effects.

Methotrexate 100 mg/mL is hypertonic and must not be administered intrathecally.

The application and dosage recommendation for the administration of methotrexate for different indications varies considerably. Some common dosages which have been used in different indications are given below. None of these dosages can currently be described as standard therapy. Since the application and dosage recommendations for therapy with methotrexate at high and low dosages vary, only the most commonly used guidelines are given. Current published protocols should be consulted for dosages and the method and sequence of administration.

2.1. Dosage

METHOTREXATE can be given as convention low dose therapy, intermediate dose therapy and high dose therapy.

Conventional low dose therapy: 15-50 mg/m² body surface area per week intravenously or intramuscularly in one or more doses. 40-60 mg/m² body surface area

(for head and neck cancer) once weekly as intravenous bolus injection.

Intermediate dose therapy: Between 100 mg/m² to 1000 mg/m² body surface area in single dose. In advanced squamous epithelial and bladder cancer, intermediate doses of METHOTREXATE up to 100-200 mg/m² can be used (See calcium folinate rescue).

High dose therapy: In several malignant diseases, including malignant lymphoma, acute lymphatic leukemia, osteogenic sarcoma and metastatic choriocarcinoma, doses of 1000 mg METHOTREXATE or more per m² body surface area may be used, administered over a 24-hour period. High dose methotrexate therapy has to be followed by calcium folinate rescue therapy.

Calcium folinate rescue:

Since the calcium folinate rescue dosage regimen depends heavily on the posology and method

of the intermediate or high-dose methotrexate administration, the methotrexate protocol will dictate the dosage regimen of calcium folinate rescue. Therefore, it is best to refer to the applied intermediate or high dose methotrexate protocol for posology and method of administration of calcium folinate. In addition to calcium folinate administration, measures to ensure the prompt excretion of methotrexate (maintenance of high urine output and alkalinisation of urine) are integral parts of the calcium folinate rescue treatment. Renal function should be monitored through daily measurements of serum creatinine.

Adults

Acute lymphocytic leukemias (ALL)

In low doses, METHOTREXATE is applied within the scope of complex therapy protocols for maintaining remission in adults with acute lymphocytic leukemias. Normal single doses lie within the range of 20-40 mg/

m² methotrexate. The maintenance dose for ALL is 15-30 mg/m² once or twice weekly.

Other examples:

- 3.3 mg/m² in combination with other cytostatic agent once daily for 4-6 week.
- 2.5 mg/kg every week.
- High dose regimen between 1 to 12 g/m² (i.v. 1-6 h) repeated every 1-3 weeks.
- 20 mg/m² in combination with other cytostatic agents once week.

Breast cancer

Cyclic combination with cyclophosphamide, METHOTREXATE and fluorouracil has been used as adjuvant treatment to radical mastectomy in primary breast cancer with positive axillary lymph nodes. The dose of METHOTREXATE is 40 mg/m² intravenously on the first and eighth days of the cycle. The treatment is repeated at 3 week intervals. METHOTREXATE, in

intravenous doses of 10-60 mg/m², could be included in cyclic combination regimes with other cytotoxic drugs in the treatment of advanced breast cancer.

Osteosarcoma

Effective adjuvant chemotherapy requires the administration of several cytotoxic chemotherapeutic drugs. In addition to high dose METHOTREXATE with calcium folinate rescue, doxorubicin, cisplatin and a combination of bleomycin, cyclophosphamide and dactinomycin (BCD) can be given. METHOTREXATE is used in high doses (8,000-12,000 mg/m²) once weekly. If dose is insufficient to reach real serum concentration of 10⁻³ mol/L at the end of infusion, dose can be increased to 15 g/m² for subsequent treatment. Calcium folinate rescue is necessary. METHOTREXATE has also been used as the sole treatment in metastatic cases of osteosarcoma.

Older people

Dose reduction should be considered in elderly patient

due to reduced liver and kidney function as well as lower folate reserves which occur with increased age.

Patient with impaired renal function

METHOTREXATE should be used with caution in patients having impaired renal function. The dose regimens must be adjusted according to the creatinine clearance and serum METHOTREXATE concentrations.

- If creatinine clearance (mL/min) is >50, 100% MTX dose can be given
- If creatinine clearance (mL/min) is 20-50, 50% of MTX dose can be given
- If creatinine clearance (mL/min) is <20, MTX should not be given

Patients with impaired hepatic function

METHOTREXATE should be administered with great caution, if at all, to patients with significant current or previous liver disease, especially when caused by alcohol. METHOTREXATE is contraindicated if

bilirubin values are >5 mg/dl (85.5 μ mol/L). In the event of a constant increase in liver related enzymes, consideration should be given to reducing the dose or discontinuing therapy.

Pediatric population

METHOTREXATE should be used with caution in pediatric patients. Treatment should follow currently published therapy protocols for children.

2.2. Preparation & Administration

- The solution should be visually inspected prior to use. Only clear solution practically free from particles should be used.
- This medicine may be given by injection (using a syringe) into a vein (intravenously), into muscle (intramuscularly) or into an artery (intra-arterially). It may also be given by infusion (drip) into a vein. It should be diluted prior to intravenous infusion. METHOTREXATE 100 mg/mL is hypertonic and must

not be administered intrathecally.

- METHOTREXATE 100 mg/mL solution for injection may be further diluted with an appropriate preservative-free medium such as glucose solution (5 %) or sodium chloride solution (0.9 %).
- METHOTREXATE can be applied in the form of intravenous infusion. Within the scope of therapy with high doses, METHOTREXATE is administered as a continuous intravenous infusion. Doses are usually based on the patient's body weight or body surface area (BSA). Total doses greater than 100 mg are usually given by intravenous infusion.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

METHOTREXATE is available as a preservative-free, sterile, clear, yellow/orange solution free of particular matter.

Each vial contains 100 mg of methotrexate in 1 mL

with the following dosage strengths:

- One vial with 5 mL contain 500 mg methotrexate
- One vial with 10 mL contains 1000 mg methotrexate
- One vial with 50 mL contains 5000 mg methotrexate

Not all strengths may be marketed.

4. CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to methotrexate or to any of the excipients.
- Severe liver impairment.
- Pre-existing blood dyscrasias, such as bone marrow hypoplasia, leukopenia, thrombocytopenia, or significant anemia.
- Severe acute or chronic infections.
- Overt or laboratory evidence of immunodeficiency syndrome(s).
- Pregnancy and breast-feeding
- Severe renal impairment (creatinine clearance below 20 mL/min).

- Alcohol abuse
- Stomatitis, gastrointestinal ulceration
- Concurrent vaccination with live vaccines.
- An increased risk of hepatitis has been reported to result from combined use of methotrexate and etretinate. Therefore, the combination of methotrexate with retinoids such as acitretin is also contraindicate.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

Fatal toxicity in association with intravenous administration due to dose miscalculation has been reported. Particular caution should be exercised when calculating the dose.

Because of the risk of severe toxic reactions (which can be fatal), METHOTREXATE must only be used in life-threatening neoplastic diseases. Deaths have been reported during treatment of malignancies with

METHOTREXATE. The doctor should inform the patient of the risks of treatment and the patient should be monitored constantly by the doctor.

5.1. Fertility

METHOTREXATE has been reported to cause impairment of fertility, oligospermia, menstrual dysfunction and amenorrhoea in humans during and for a short period after the discontinuation of treatment, affecting spermatogenesis and oogenesis during the period of its administration - effects that appear to be reversible on discontinuing therapy.

5.2. Teratogenicity - Reproductive risk

METHOTREXATE causes embryotoxicity, abortion and fetal malformations in humans. Therefore, the possible effects on reproduction, pregnancy loss and congenital malformations should be discussed with female patients of childbearing age. In non-oncologic indications, the absence of pregnancy

must be confirmed before METHOTREXATE is used. If women of a sexually mature age are treated, effective contraception must be used during treatment and for at least six months after.

5.3. Tumor lysis syndrome

Like other cytotoxic agents, METHOTREXATE can induce tumour lysis syndrome in patients with rapidly growing tumours. Appropriate supportive treatment and pharmacological measures can prevent or alleviate such complications.

5.4. METHOTREXATE and NSAIDs

Unexpected severe (including fatal) myelosuppression, aplastic anemia and gastrointestinal toxicity have been reported in connection with concomitant treatment with METHOTREXATE (usually at a high dose) and non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs).

Concomitant METHOTREXATE treatment and radiotherapy can increase the risk of soft tissue

necrosis and osteonecrosis.

Intravenous administration of METHOTREXATE can result in acute encephalitis and acute encephalopathy, possibly with a fatal outcome.

5.5. METHOTREXATE and pleural effusion/ascites

METHOTREXATE is eliminated slowly from collections of fluid (e.g. pleural effusion, ascites). This results in a prolonged terminal half-life and unexpected toxicity. In patients with significant collections of fluid, drainage of the fluid before treatment is started and monitoring of plasma METHOTREXATE levels are recommended.

If stomatitis, diarrhea, hematemesis or black stool occurs, therapy with METHOTREXATE should be discontinued due to the danger of hemorrhagic enteritis or death from intestinal perforation or dehydration.

Conditions in which there is folic acid deficiency can increase the risk of METHOTREXATE toxicity.

In high dose treatment, METHOTREXATE must not be mixed with solutions which contain preservatives.

5.6. Infection or immunological conditions

METHOTREXATE must be used with great care in connection with active infection and is usually contraindicated in patients with manifest suppression of the immune response or where immunodeficiency is demonstrated by laboratory tests.

Pneumonia (which in certain cases can lead to respiratory failure) can occur. Potentially fatal opportunistic infections including *Pneumocystis carinii* pneumonia can occur in association with METHOTREXATE treatment. When a patient exhibits pulmonary symptoms, the possibility of *Pneumocystis carinii* pneumonia should be considered.

5.7. Immunisation

METHOTREXATE may interfere with results of immunological tests. Immunisation after a

vaccination may be less effective in association with METHOTREXATE treatment. Particularly caution should be exercised in the presence of inactive, chronic infections (e.g. herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B or C) due to possible activation. Immunisation with live viruses is not normally recommended.

5.8. Skin toxicity

Due to the risk of photo toxicity, the patient must avoid sunlight and solarium.

5.9. Monitoring treatment

Patients who start treatment with METHOTREXATE must be carefully monitored so that toxic effects can be detected immediately. Analysis before treatment must include a full blood count with differential and platelet count, liver enzymes, tests for hepatitis B and C infections, renal function test and chest x-ray. Toxic effects of METHOTREXATE can occur even at low doses and it is therefore important to monitor

treated patients carefully. Most undesirable effects are reversible if detected early.

After initiation of treatment or when there is change in the dose, or during periods with an increased risk of elevated METHOTREXATE levels (e.g. in dehydration), monitoring should be performed.

Bone marrow biopsy must be performed as necessary.

Serum METHOTREXATE level monitoring can significantly reduce methotrexate toxicity and routine monitoring of serum METHOTREXATE level is necessary depending on dosage or therapy protocol.

Leucopenia and thrombocytopenia occur usually 4 -14 days after administration of METHOTREXATE. In rare cases recurrence of leucopenia may occur 12-21 days after administration of METHOTREXATE. METHOTREXATE therapy should only be continued if the benefit outweighs the risk of severe myelosuppression.

Hematopoietic suppression: Hematopoietic suppression induced by METHOTREXATE may occur abruptly and at apparently safe doses. In the event of any significant drop in leukocytes or platelets, treatment must be discontinued immediately and appropriate supportive therapy instituted. Patients must be instructed to report all signs and symptoms suggestive of infection. In patients concomitantly taking hematotoxic medications (e.g. leflunomide, trimetoprim/cotrimoxazole and cytarabine), the blood count and platelets should be closely monitored.

Liver function tests: Particular attention should be paid to the onset of liver toxicity. Treatment should not be initiated or should be discontinued if there are any abnormalities in liver function tests or liver biopsies, or if these develop during therapy. Such abnormalities should return to normal within two weeks; after which, treatment may be resumed at the discretion of the doctor. Further research is needed to establish

whether serial liver chemistry tests or propeptide of type III collagen can detect hepatotoxicity sufficiently. This assessment should differentiate between patients without any risk factors and patients with risk factors, e.g. excessive prior alcohol consumption, persistent elevation of liver enzymes, history of liver disease, family history of hereditary liver disorders, diabetes mellitus, obesity and previous contact with hepatotoxic drugs or chemicals and prolonged METHOTREXATE treatment or cumulative doses of 1.5 g or more.

Screening for liver-related enzymes in serum: A transient rise in transaminase levels to twice or three times the upper limit for normal has been reported with a frequency of 13-20%. In the event of a constant increase in liver related enzymes, consideration should be given to reducing the dose or discontinuing therapy.

Insulin-dependent diabetes

Patients suffering from insulin-dependent diabetes

should be carefully monitored because liver cirrhosis and an increase in transaminase can occur.

Due to the potentially toxic effect on the liver, additional hepatotoxic medications should not be given during treatment with methotrexate unless clearly necessary and alcohol consumption should be avoided or greatly reduced. Closer monitoring of liver enzymes should be undertaken in patients concomitantly taking other hepatotoxic medications (e.g. leflunomide). The same should also be taken into consideration if hematotoxic medications are coadministered.

Malignant lymphomas may occur in patients receiving low-dose METHOTREXATE; in which case, METHOTREXATE must be discontinued. If lymphomas should fail to regress spontaneously, initiation of cytotoxic therapy is required.

Renal function: METHOTREXATE treatment in patients with impaired renal function should be monitored via

renal function tests and urinalysis, since impaired renal function reduces the elimination of METHOTREXATE, which may result in severe adverse reactions.

In cases of possible renal impairment (e.g. in elderly patients), close monitoring of renal function is required. This is particularly applies to the co-administration of medicinal products which affect METHOTREXATE excretion cause kidney damage (e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs) or which can potentially lead to hematopoietic disorder.

Dehydration may also potentiate the toxicity of methotrexate. Alkalinisation of the urine and increase a high diuresis is recommended.

Respiratory System: Acute or chronic interstitial pneumonitis, often associated with blood eosinophilia may occur and deaths have been reported. Symptoms typically include dyspnoea, cough (especially a dry non-productive cough) and fever for which patients should

be monitored at each follow-up visit. Patients should be informed of the risk of pneumonitis and advised to contact their doctor immediately should they develop persistent cough or dyspnoea.

In addition, pulmonary alveolar hemorrhage has been reported with METHOTREXATE used in rheumatologic and related indications. This event may also be associated with vasculitis and other comorbidities. Prompt investigations should be considered when pulmonary alveolar hemorrhage is suspected to confirm the diagnosis.

METHOTREXATE should be withdrawn from patients with pulmonary symptoms and a thorough investigation (including chest x-ray) should be made to exclude infection. If METHOTREXATE induced lung disease is suspected treatment with corticosteroids should be initiated and treatment with METHOTREXATE should not be restarted.

Pulmonary symptoms require a quick diagnosis and discontinuation of METHOTREXATE therapy. Pneumonitis can occur at all doses.

5.10. Vitamin preparations or other products containing folic acid, folinic acid or their derivatives may decrease the effectiveness of METHOTREXATE.

5.11. Effects on ability to drive and use machines

Central nervous symptoms such as dizziness and tiredness can occur during treatment, therefore, do not drive or use machines.

6. ADVERSE REACTIONS

Note: Adverse reactions vary by route and dosage. Frequency not always defined.

Cardiovascular: Arterial thrombosis, cerebral thrombosis, chest pain, deep vein thrombosis, hypotension, pericardial effusion, pericarditis, plaque erosion (psoriasis), pulmonary embolism, retinal

thrombosis, thrombophlebitis, vasculitis

Dermatologic: Alopecia ($\leq 10\%$), burning sensation of skin (psoriasis 3% to 10%), skin photosensitivity (3% to 10%), skin rash ($\leq 3\%$), dermatitis (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 to radiation recall, skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, telangiectasia, toxic epidermal necrolysis, urticaria

Endocrine & metabolic: Decreased libido, decreased serum albumin, diabetes mellitus, gynecomastia, menstrual disease

Gastrointestinal: Diarrhea ($\leq 11\%$), nausea and vomiting ($\leq 11\%$), 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 $<100,000/\text{mm}^3$), leukopenia (1% to 3%; WBC $<3000/\text{mm}^3$), 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, lymphoproliferative disorder, neutropenia, non-Hodgkin's lymphoma (in patients receiving low-dose oral methotrexate), tumor lysis syndrome

Hepatic: Increased liver enzymes (14% to 15%), cirrhosis (chronic 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 ($\leq 3\%$), 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 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 & skeletal: Arthralgia, myalgia, myelopathy (subacute), osteonecrosis (with radiotherapy), osteoporosis

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

<1%, postmarketing, and/or case reports: Acute respiratory distress, bone fracture (stress), cerebrovascular accident, mesenteric ischemia (acute), skin carcinoma

7. DRUG INTERACTIONS

Risk X (Avoid Combination)

Acitretin, BCG (Intravesical), Cladribine, Dichlorphenamide, Dipyrrone, Foscarnet, Natalizumab, Nitrous Oxide, Pimecrolimus, Tacrolimus (Topical)

Risk D (Consider therapy modification)

Alcohol, Baricitinib, Deferiprone, Dexketoprofen, Echinacea, Fingolimod, Lenograstim, Lipegfilgrastim, Nivolumab, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents, Palifermin, Probenecid, Roflumilast, Salicylates, Sipuleucel-T, Sulfonamide Antibiotics, Tolvaptan, Trimethoprim, Vaccines (Inactivated), Vaccines (Live)

Risk C (Monitor therapy)

Alitretinoin (Systemic), Bile Acid Sequestrants, Cephalothin, Chloramphenicol (Ophthalmic), Ciprofloxacin (Systemic), Clozapine, Coccidioides immitis Skin Test, Cyclosporine (Systemic), Denosumab, Diethylamine Salicylate, Eltrombopag, Fosphenytoin-Phenytoin, Gemfibrozil, Ibrutinib, Inebilizumab, Leflunomide, Levetiracetam, Loop Diuretics, Mercaptopurine, Mesalamine, Mipomersen, Neomycin, Nitisinone, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents (Topical) Ocrelizumab, Ozanimod, Penicillins, Pidotimod, Pretomanid, Promazine, Proton Pump Inhibitors, Pyrimethamine, Sapropterin, Siponimod, Sulfasalazine, Tegafur, Teriflunomide, Tertomotide, Theophylline Derivatives, Tofacitinib, Upadacitinib, Voriconazole

8. USE IN SPECIAL POPULATIONS

8.1. Women of childbearing potential

Contraception in females

Women must not get pregnant during methotrexate therapy, and effective contraception must be used during treatment with methotrexate and at least 6 months thereafter. Prior to initiating therapy, women of childbearing potential must be informed of the risk of malformations associated with methotrexate and any existing pregnancy must be excluded with certainty by taking appropriate measures, e.g. a pregnancy test. During treatment pregnancy tests should be repeated as clinically required (e.g. after any gap of contraception). Female patients of reproductive potential must be counselled regarding pregnancy prevention and planning.

Contraception in males

It is not known if methotrexate is present in semen. Methotrexate has been shown to be genotoxic in

animal studies, such that the risk of genotoxic effects on sperm cells cannot completely be excluded. Limited clinical evidence does not indicate an increased risk of malformations or miscarriage following paternal exposure to low-dose methotrexate (less than 30 mg/week). For higher doses, there is insufficient data to estimate the risks of malformations or miscarriage following paternal exposure.

8.2. Fertility

Methotrexate affects spermatogenesis and oogenesis and may decrease fertility. In humans, methotrexate has been reported to cause oligospermia, menstrual dysfunction and amenorrhoea. These effects appear to be reversible after discontinuation of therapy in most cases. In oncologic indications, women who are planning to become pregnant are advised to consult a genetic counselling centre, if possible, prior to therapy and men should seek advice about the possibility of sperm preservation before starting therapy as

methotrexate can be genotoxic at higher doses.

As precautionary measures, sexually active male patients or their female partners are recommended to use reliable contraception during treatment of the male patient and for at least 6 months after cessation of methotrexate. Men should not donate semen during therapy or for 6 months following discontinuation of methotrexate.

8.3. Pregnancy

Use of methotrexate is contraindicated throughout pregnancy.

Methotrexate has been shown to be teratogenic. Methotrexate has caused embryotoxicity, abortion, fetal death and/or congenital abnormalities when administered to pregnant women.

Teratogenicity

There is evidence of a teratogenic risk in humans (craniofacial, cardiovascular and extremal

malformations) and in several animal species.

8.4. Nursing Mothers

METHOTREXATE passes into breast milk in quantities such that there is a risk to the child even at therapeutic doses. Breast feeding must therefore be discontinued during treatment with METHOTREXATE and for 1 week after the final dose.

8.5. Pediatric use

METHOTREXATE should be used with caution in pediatric patients. Treatment should follow currently published therapy protocols for pediatric population. Serious neurotoxicity, frequently manifested as generalised 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 g/m²). Symptomatic patients were commonly noted to have leukoencephalopathy and/or microangiopathic

calcifications on diagnostic imaging studies.

8.6. Geriatric Use

Because of deterioration in liver and kidney function as well as reduced folic acid reserves, relatively low doses should be considered in elderly patients. These patients must be closely monitored for early signs of toxicity.

8.7. Patients with Renal Impairment

METHOTREXATE should be used with caution in patients having impaired renal function. The dose regimens must be adjusted according to the creatinine clearance and serum methotrexate concentrations. Methotrexate should not be given in patients with severe renal impairment (creatinine clearance below 20 mL/min).

8.8. Patients with Hepatic Impairment

METHOTREXATE should be administered with great caution, if at all, to patients with significant current or previous liver disease, especially when caused

by alcohol. METHOTREXATE is contraindicated if bilirubin values are >5 mg/dL (85.5 μ mol/L). In the event of a constant increase in liver related enzymes, consideration should be given to reducing the dose or discontinuing therapy.

Methotrexate should not be given in patients with severe renal impairment (creatinine clearance below 20 mL/min).

9.OVERDOSAGE

Antidote therapy: Folinic acid should be given parenterally at a dose at least the size of the METHOTREXATE dose and should wherever possible be administered within an hour. Folinic acid is indicated to minimise toxicity and counter the effect of METHOTREXATE overdose. Folinic acid treatment should be initiated as soon as possible. The longer the interval between the administration of METHOTREXATE

and the initiation of folinic acid, the less the effect of folinic acid in suppressing the toxic effect. Monitoring of serum METHOTREXATE concentrations is necessary to be able to determine the optimum dose of folinic acid and the length of the treatment.

In the event of a major overdose, hydration and alkalinisation of the urine may be required to prevent precipitation of METHOTREXATE and/or its metabolites in the renal tubules. Neither standard hemodialysis nor peritoneal dialysis have been shown to increase the elimination of METHOTREXATE. Acute intermittent hemodialysis with the use of highly permeable dialyser may be attempted for METHOTREXATE intoxication.

10. DESCRIPTION

Reximed® (METHOTREXATE), an antimetabolite agent is available as concentrated solution should be diluted prior to intravenous infusion. It may be given by the

intramuscular, intravenous or intra-arterial route.

Reximed® is available as a preservative-free, sterile, clear, yellow/orange solution essentially free of particulate matter for single-dose only.

Each vial contains 100 mg of methotrexate in 1 mL water for injection and sodium hydroxide adjust the pH with the following sizes:

- 5 mL-fill vial containing 500 mg methotrexate
- 10 mL-fill vial containing 1000 mg methotrexate
- 50 mL-fill vial containing 5000 mg methotrexate

Not all strengths may be marketed.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

METHOTREXATE is a folate antimetabolite that inhibits DNA synthesis, repair, and cellular replication. METHOTREXATE irreversibly binds to and inhibits

dihydrofolate reductase, inhibiting the formation of reduced folates, and thymidylate synthetase, resulting in inhibition of purine and thymidylic acid synthesis, thus interfering with DNA synthesis, repair, and cellular replication. METHOTREXATE is cell cycle specific for the S phase of the cycle. Actively proliferative tissues are more susceptible to the effects of METHOTREXATE.

11.2. Pharmacokinetic

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

Absorption: Oral: Highly variable; dose dependent; decreased absorption at higher doses (pediatric patients: >40 mg/m²; adult patients: >80 mg/m²); possibly due to saturation effect; IM injection: Complete

Distribution: Penetrates slowly into third space fluids (eg, pleural effusions, ascites), exits slowly from these compartments (slower than from plasma); sustained concentrations retained in kidney and liver

Vd: IV: 0.18 L/kg (initial); 0.4 to 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 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 (≤ 30 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 hours

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 to 60 minutes

Excretion: Dose and route dependent; IV: Urine (80% to 90% as unchanged drug; 5% to 7% as 7-hydroxy methotrexate); feces ($\leq 10\%$)

12.HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

12.1. How supplied

REXIMED[®] (Methotrexate) for injection is supplied as a preservative-free, sterile, clear, yellow/orange 100 mg/mL solution in single-dose vials packed in cartons of 1 vial with the following sizes:

- 5 mL-fill vial containing 500 mg METHOTREXATE
- 10 mL-fill vial containing 1000 mg METHOTREXATE
- 50 mL-fill vial containing 5000 mg METHOTREXATE

12.2. Storage Conditions

Store between 15-30°C. Keep vial in outer carton in order to protect from light.

12.3. Handling and Disposal

Handle and dispose of METHOTREXATE consistent with recommendations 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 help to protect the environment.

Pregnant health care personnel should not handle and/or administer METHOTREXATE.

METHOTREXATE should not come into contact with the skin or mucosa. In the event of contamination, the affected area must be rinsed immediately with ample amount of water.

References for some of guidelines for handling and disposal of cytotoxic drugs are as below:

NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to

antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.

OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.

American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-1193.

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 and effectively.

To access the latest revision of this prescribing information, please visit our website:

www.nanoalvand.com

Last revision: September 2020



**Manufacturing Authorization Holder & Manufacturing Site:
Nanoalvand Co.
Tehran, Iran**

Pharmaceutical Incubation Center, Avicenna Tech. Park
of Tehran University of Medical Sciences, No. 1462, North
Kargar Ave., Tehran, Iran
P.O.Box: 1439955991
Tel: +9821-88020579
Fax: +9821-88020597
E-mail: info@nanoalvand.com
URL: www.nanoalvand.com