Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/111/emthexate-2-5-mg-100-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L04AX03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EMTHEXATE® 2,5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir tablet 2,5 mg metotreksata eşdeğer metotreksat disodyum içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir) 77,758 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

6,5 mm çapında; bir tarafında "MTX 2½", diğer tarafında "PCH" yazan; düz, çentikli, sarı renkli tabletler.

Tablet, doz bölünmesi amacıyla eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
Metotreksat romatoid artrit ve psöriyasiz tedavisinde kullanılır:
- Romatoid artritli yetişkin hastalarda
- Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen orta ve şiddetli psöriyazis tedavisinde

Malign hastalıkların tedavisinde kullanılır:
- Akut lösemi
- Non-Hodgkin lenfoma
- Yumuşak doku ve osteojenik sarkoma
- Solid tümörler özellikle meme, akciğer, baş ve boyun, mesane, servikal, over ve testiküler karsinoma

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi
Romatoid artrit tedavisinde dozaj:

Yetişkinlerde:
Kişiye özgü yan etkileri tespit etmek için, tedaviye başlamadan 1 hafta önce 5-10 mg test dozu uygulaması tavsiye edilir.

Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen ya da tolerans göstermeyen, romatoid artritli yetişkin hastaların tedavisinde haftada bir 7,5 mg oral ya da haftada bir 2,5 mg oral 12 saat aralıklarla 3 doza bölünmüş olarak (7,5 mg) uygulanır. Optimal cevabı elde edebilmek için haftalık total doz

20 mg'ı geçmeyecek şekilde dozlama programı azar azar ayarlanabilir. İlk cevaba ulaşılınca doz programı mümkün olabilecek en düşük efektif doza düşürülmelidir.

Psöriyazis tedavisinde dozaj:
Kişiye özgü yan etkileri tespit etmek için, tedaviye başlamadan 1 hafta önce 5-10 mg test dozu uygulaması tavsiye edilir.

Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen, ciddi psöriyazis tedavisinde tavsiye edilen doz, ilk hafta 5-10 mg'lık test dozunun ardından haftada bir 10-25 mg'dır. Dozaj, hastanın yanıtına ve hematolojik toksisite durumuna göre ayarlanır.

Malign hastalıkların tedavisinde dozaj:
Kişiye özgü yan etkileri tespit etmek için, tedaviye başlamadan 1 hafta önce 5-10 mg parenteral test doz uygulaması tavsiye edilir. Metotreksat oral olarak 30 mg/m^2'yi aşmayacak, birbirini takip eden 5 günden fazla olmayacak şekilde tek doz uygulanır. Kemik iliği işlevlerinin normale dönebilmesi için tedaviler arasında en az iki hafta dinlenme periyodu tavsiye edilir.

Metotreksat 100 mg'ı geçen dozlarda genellikle parenteral uygulama ile verilir. Enjeksiyonluk preparatlar tavsiye edilir. 70 mg/m^2 aşan dozlar folinik asit kurtarması olmaksızın verilmemelidir ya da dozlamadan 24-48 saat sonra metotreksat serum düzeyine bakılmalıdır.

Eğer metotreksat diğer kemoterapi rejimleriyle beraber uygulanacaksa diğer ilaç bileşenlerinin birlikte kullanılması nedeniyle oluşabilecek toksisite göz önünde bulundurularak doz düşürülmelidir.

Uygulama şekli:
Oral kullanım içindir.
Tablet yemeklerden 1 saat önce veya 1,5 – 2 saat sonra alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Metotreksat böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Doz aşağıdaki gibi ayarlanmalıdır:

Kreatinin klerensi (mL/dk)	
> 50	% 100
20-50	% 50
< 20	Metotreksat kullanılmamalıdır

Karaciğer yetmezliği:
Metotreksat önceden, özellikle alkole bağlı karaciğer hastalığı geçirmiş veya geçirmekte olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Eğer bilirubin > 5 mg/dL (85,5 mikromol/L) ise, metotreksat kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:
Metotreksatın pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının ve folat rezervlerinin azalması nedeniyle doz azaltılmasına gidilebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar
- Metotreksat veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Karaciğer yetmezliği (bkz. bölüm 4.2.)
- Fibrozis, siroz, yakın zamanda geçirilen ya da halen aktif hepatit dahil karaciğer hastalıkları
- Aşırı alkol kullanımı
- Renal yetmezlik (kreatin klerensi 20 mL/dk'dan az, bkz. bölüm 4.2.)
- Kemik iliğinde hipoplazi, lökopeni, trombositopeni veya belirgin anemi gibi önceden mevcut kan diskrazisi
- İmmun yetmezlik, tüberküloz ve HIV gibi ağır, akut veya kronik enfeksiyonlar
- Ağız boşluğu ülserleri ve bilinen gastrointestinal ülserler
- Gebelik ve laktasyon (bkz. bölüm 4.6.)
- Canlı aşılarla eş zamanlı olarak kullanımı (bkz. bölüm 4.5.)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Metotreksat kemik iliği depresyonu, böbrek yetmezliği, ülseratif kolit, ülseratif stomatit, diyareli hastalarda, bitkin kişilerde ve yaşlılarda çok dikkatle uygulanmalıdır.

Psöriyazis ve romatoid artridin metotreksat ile tedavisi, bu tedavi alanı ve bununla bağlantılı riskler ve tedbirler hakkında özel bilgi sahibi olmayı gerektirir.

Reçeteyi yazan hekim reçete üzerinde gün belirtebilir. Hastalar, ilacın haftalık dozda kullanımının öneminin farkında olmalıdır. Bu konuda bilgisi olan hekimler tarafından reçete edilmelidir.

Romatizma ve dermatolojik hastalıkları olan hastalara tedavinin sadece haftada bir kez uygulanacağı ve her gün uygulanmayacağı (yanlış anlamaya yer bırakmaksızın) açıklanmalıdır. Metotreksatın yanlış uygulanması ağır hatta ölümcül yan etkilere yol açabilir. Bu nedenle sağlık çalışanlarına ve hastalara kesin talimat verilmelidir.

Tedavi altındaki hastalar, olası toksik etki belirtileri veya advers reaksiyonların ortaya çıkarılması ve gecikmeksizin değerlendirilmesi bakımından uygun metotlarla izlenmelidir. Şiddetli ve hatta ölümcül toksik reaksiyon olasılığı dolayısıyla, hasta doktor tarafından riskler ve tavsiye edilen güvenlilik ölçümleri hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir. Hastaların, aşırı doz semptomlarının oluştuğu gibi hemen doktora başvurulması gerektiği ve doz aşımı nedeniyle oluşan semptomların gözlem altında tutulması gerektiği (ve düzenli laboratuvar testlerinin yapılması gerektiği) konularında açıkça aydınlatılması gerekmektedir.

Haftalık 20 mg üzeri dozlarda ciddi toksisite artışı ve kemik iliği depresyonu görülebilir.

Gecikmiş metotreksat eliminasyonu nedeniyle böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda, metotreksat tedavisi dikkatle ve düşük dozlarda uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

Karaciğer yetmezliği olan veya özellikle alkol nedeniyle geçmişte karaciğer rahatsızlığı geçirmiş hastalarda metotreksat tedavisi büyük bir titizlikle uygulanmalıdır.

Önerilen kontrol muayeneleri ve koruyucu önlemler:

Tedaviye başlamadan önce ya da tedaviye ara verildikten sonra tekrar başlarken:
- Diferansiyel kan sayımı ve trombosit sayımı, karaciğer enzimleri, bilirubin, serum albümin, göğüs röntgeni ve böbrek fonksiyonu testleri ile birlikte tam kan sayımı ve klinik olarak bulgu varsa tüberküloz ile hepatit olasılığı kontrol edilmelidir.

Tedavi sırasında (ilk iki hafta haftada bir, ardından bir ay boyunca her iki haftada bir, daha sonra lökosit sayımına ve hastanın durumuna bağlı olarak ilk altı ay boyunca en az ayda bir kez ve sonrasında en az her üç ayda bir):
Kontrol muayenelerinin sıklığının arttırılması doz artışında göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda toksisiteye ait erken belirtileri denetlemek için kısa aralıklarla takip önemlidir.

- Mukozal değişiklikler açısından ağız boşluğunun ve boğazın incelenmesi

- Diferansiyel kan sayımı ve trombosit sayımı ile birlikte tam kan sayımı. Metotreksatın neden olduğu hematopoietik baskılanma, bilinen güvenilir dozlarda ve birden bire ortaya çıkabilir. Lökosit ya da trombosit düzeyinde anlamlı bir düşüş olması durumunda, tedavi derhal sonlandırılmalı ve uygun bir destekleyici tedaviye başlanmalıdır. Hastalardan, enfeksiyon ile ilgili tüm belirti ve semptomları bildirmeleri istenmelidir. Eş zamanlı olarak hematotoksik ilaçları (örn. leflunomid) alan hastalarda kan sayımı ve trombositler yakından izlenmelidir.

- Uzun süreli metotreksat tedavisinde kemik iliği biyopsileri yapılmalıdır.

- Karaciğer fonksiyon testleri: Karaciğer hasarı başlangıcına özellikle dikkat edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde ya da karaciğer biyopsilerinde normal dışı bir durum olduğunda ya da tedavi sırasında bu durumlar geliştiğinde tedaviye başlanmamalı veya tedavi sonlandırılmalıdır. Bu tip anormallikler iki hafta içinde normale dönerse ve ardından doktorun kararı ile tedaviye devam edilebilir.

  Serumda karaciğer ile ilişkili enzimlerin taranması: Transaminaz düzeylerinde, %13–20 sıklıkla, üst normal limitin iki ya da üç katı geçici bir artış bildirilmiştir. Karaciğer ile ilişkili enzimlerde sürekli artış olması ve/veya serum albümininde düşüş olması durumlarında dozun düşürülmesi ya da tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

  Karaciğer enzimlerine bakılması, morfolojik olarak tanımlanabilir düzeydeki bir hepatotoksisite varlığına dair güvenilir bir tahmine izin vermemektedir, yani normal transaminaz değerlerinde de histolojik açıdan belirlenebilir karaciğer fibrozisi, nadir olarak da karaciğer sirozu mevcut olabilir.

  Romatolojik endikasyonlarda, hepatotoksisitenin izlenmesi için karaciğer biyopsisi yapılmasını destekleyen kanıt bulunmamaktadır.

  Ciddi seyreden psöriyazis vakalarında uzun süreli metotreksat tedavisi nedeniyle oluşabilecek olası karaciğer toksisitesi sebebiyle karaciğer biyopsisinin yapılması gerekmektedir.

  Normal karaciğer toksisitesi riski taşıyan hastalar ile artan karaciğer toksisitesi riski taşıyan hastalar arasında seçim yapılmasının uygun olduğu görülmüştür.

  a) Risk faktörü taşımayan hastalar:
  1 – 1,5 mg toplam doza erişmeden karaciğer biyopsisi güncel tıbbi tecrübelere göre gerekli değildir.

  b) Risk faktörü taşıyan hastalar:
  Buna birincil derecede dahil olanlar:
  Daha önce aşırı alkol tüketen hastalar
  Karaciğer enzimlerinde sürekli artış olan hastalar

Hepatit B veya C dahil karaciğer hastalık öyküsü bulunanlar
Aile geçmişinde kalıtsal karaciğer hastalığı olanlar ve
İkincil olarak;
Diyabet hastalığı
Şişmanlık
Daha önce hepatotoksik ilaç veya kimyasallara maruz kalmış hastalar.

Bu tür hastalarda metotreksat tedavisine başlarken veya hemen sonrasında karaciğer biyopsisi yapılması önerilir. Hastaların düşük bir oranı çeşitli nedenlerden dolayı tedaviyi 2-4 ay sonrasında yarıda bıraktığından, ilk biyopsi bu ilk aşamadan sonrasına kadar ertelenebilir. Biyopsi, daha uzun süreli bir tedavi durumunda yapılmalıdır.

1 – 1,5 g arası toplam doza erişildiğinde karaciğer biyopsilerinin tekrarlanarak yapılması önerilmektedir.

Aşağıdaki durumlarda karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur:
Yaşlı hastalarda
Akut hastalığı bulunan hastalarda
Karaciğer biyopsisi için kontrendikasyona sahip hastalarda (örn. kardiyak yetmezliği, kanın pıhtılaşma parametrelerinde değişiklikler)
Düşük hayat beklentisi olan hastalarda

Tedaviye başlarken, doz artırma durumunda veya kanda artan metotreksat seviyesinin riskli olduğu dönemlerde (örn. dehidrasyon, eş zamanlı verilen non-steroidal anti-romatizmal ilaçların eklenmesi veya dozlarının artırılması durumunda kısıtlı böbrek fonksiyonu gibi) daha sık kontrol muayeneleri gerekli olabilir.

Karaciğer toksisitesinin tespiti için karaciğer işlevlerinin devam etmesinin veya tip III kolajeni propetidinin tespitinin yararlı olup olmadığının belirlenmesi için daha fazla araştırma gerekmektedir. Bu değerlendirme; risk faktörü taşımayan hastalar ile risk faktörü olan, örneğin daha önce aşırı alkol tüketen, karaciğer enzimlerinde sürekli artış olan, karaciğer hastalık öyküsü bulunan, ailesinde kalıtsal karaciğer bozuklukları öyküsü olan, diyabeti olan, obez ve daha önce hepatotoksik ilaç veya kimyasallara maruz kalmış hastalar, metotreksat ile uzun süre tedavi edilmiş veya 1,5 g veya 1,5 g'dan daha fazla toplam doza maruz kalmış hastalar ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Karaciğer enzimlerinde sabit olarak artış gözlemlenmesi durumunda aza düşürülmesi veya terapinin kesilmesi ihtimallerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Metotreksat tedavisi sırasında açıkça gerekli olmadığı sürece, karaciğer üzerindeki olası toksik etkileri nedeniyle adjuvan hepatotoksik ilaçlar verilmemeli ve alkol tüketilmemeli veya alkol tüketimi büyük oranda azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.5.). Eş zamanlı olarak diğer hepatotoksik ilaçları (örn. leflunomid) kullanan hastalarda karaciğer enzimleri yakından izlenmelidir.

Özellikle insüline bağımlı diabetes mellitus hastalarında bu noktaya dikkat edilmesi gerekir, çünkü metotreksat ile tedavi sırasında münferit vakalarda transaminazlar yükselmeden karaciğer sirozu gelişmiştir.

- Böbrek fonksiyonu testleri ve idrar analizi yoluyla böbrek fonksiyonu izlenmelidir.
  Eğer serumda kreatinin değeri yükselmişse dozun düşürülmesi gerekir. Serum kreatinin değeri 2 mg/dL üzerinde ise, metotreksat tedavisi uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.2. ve 4.3.). Metotreksat büyük oranda böbrek yoluyla atıldığından, böbrek bozukluğunda advers olayları arttırabilecek yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir.

  Böbrek bozukluğu olası olgularda (örn. yaşlı hastalarda), yakın izleme gereklidir. Bu durum özellikle metotreksat atılımını etkileyen, böbrek hasarına neden olan (örn. non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar) ya da hematopoietik bozukluklara yol açması olası tıbbi ürünler eş zamanlı uygulandığında da geçerlidir. Hafif böbrek rahatsızlığı dahil böbrek bozukluğu olan hastalarda, non-steroidal anti-romatizmal ilaçlarla eş zamanlı kullanımı tavsiye edilmemektedir. Ayrıca dehidratasyon da metotreksatın toksisitesini arttırabilir.

  İdrar pH değeri 7'nin altında ise, orta-yüksek veya yüksek dozda EMTHEXATE® tedavisine başlanmamalıdır. İdrarın alkalileşmesi, en azından EMTHEXATE® uygulamasının ilk 24 saatinde pH değerinin 6,8'e eşit veya daha yüksek olduğu tekrarlanan kontrollerle denetlenmelidir.

- Solunum sisteminin muayenesi: Akciğer fonksiyon bozukluğu semptomları açısından dikkatli olunmalı ve gerekiyorsa akciğer fonksiyon testi yapılmalıdır. Pulmoner bozukluklarda hızla tanı konulması ve metotreksatın kesilmesi gerekir. Akut ve kronik interstisyel pnömoni, çoğu zaman kan eozinofilisi ile birlikte görülebilir ve ölüm vakaları rapor edilmiştir. Metotreksat tedavisi sırasında meydana gelen pulmoner semptomlar (özellikle kuru, balgamsız öksürük) veya spesifik olmayan pnömoni, potansiyel olarak tehlikeli bir lezyonun belirtisi olabilir ve tedavinin askıya alınarak dikkatli bir gözlem yapılmasını gerektirir. Hastalar pnömoni riskleri hakkında bilgilendirilmeli ve kalıcı bir öksürük veya nefes darlığı oluşması durumunda derhal hekime başvurmaları istenilmelidir.

  Akciğere bağlı belirtileri bulunan hastalarda metotreksat kesilmeli ve enfeksiyon ve tümörlere yönelik titiz bir muayene (göğüs röntgeni dahil) gerçekleştirilmelidir. Eğer metotreksattan kaynaklanan bir akciğer hastalığı şüphesi varsa, kortikosteroid tedavisi başlatılmalı ve metotreksat tedavisine devam edilmemelidir.

  Klinik tablo değişse de, metotreksattan kaynaklanan bir akciğer hastalığı olan hastalarda ateş, dispne ile birlikte öksürük, hipoksemi ve göğüs röntgeninde bir infiltrat görülür, enfeksiyon dışlanmalıdır. Bu lezyon tüm dozlarda oluşabilir.

  Akciğere bağlı belirtiler çok hızlı bir tanı gerektirmekle beraber EMTHEXATE® tedavisi derhal durdurulmalıdır. Metotreksatın neden olduğu pnömonit gibi akciğer hastalıkları akut şekilde ve tedavinin herhangi bir anında gelişebilir, her zaman geri dönüşü yoktur ve haftalık 7,5 mg gibi düşük dozlar da dahil olmak üzere halihazırda tüm dozlarda gözlemlenmiştir.
  Metotreksat terapisi sırasında ölümle sonuçlanabilen *Pneumocystis carinii* pnömonileri dahil olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar oluşabilir. Bir hastada akciğerlerle ilişkili belirtiler görüldüğünde *Pneumocystis carinii* pnömonisi ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

  Akciğer fonksiyonlarında restriktif değişiklikler olan hastalarda özellikle dikkat edilmelidir.
  Ayrıca kronik bir enfeksiyonun (örn. *Herpes zoster*, tüberküloz, hepatit B veya C) varlığında da aktive olması söz konusu olabileceği için özellikle dikkat edilmelidir.

Metotreksat neoplazma riskinde artışa yol açabilir (çoğunlukla lenfoma).

Düşük doz metotreksat alan hastalarda malign lenfomalar oluşabilir; bu durumda metotreksat kullanımı sonlandırılmalıdır. Lenfomalar kendiliğinden gerilemezse, sitotoksik tedavi başlatılması gerekir.

Assit ya da plevral efüzyonu olan hastalarda, eğer uygunsa tedavi öncesinde mevcut sıvı boşaltılmalı ya da metotreksat tedavisi durdurulmalıdır.

Kusma, diyare veya stomatit gibi dehidrasyon ile sonuçlanan koşullar, artan ilaç düzeyi ile toksisiteyi artırabilir. Bu durumda metotreksat tedavisi semptomlar kaybolana kadar kesilmelidir.

Geri dönüşümü mümkün olmayan toksisite olasılığı nedeniyle özellikle metotreksat uygulamasından sonraki ilk 48 saat içerisinde olası metotreksat artışlarını belirlemek önemlidir.

Genellikle ilk olarak ishal ve stomatitle ortaya çıkan gastrointestinal toksisite semptomları tedavinin durdurulması gerektiğini gösterir. Aksi takdirde tedaviye devam edildiğinde intestinal perforasyondan kaynaklı hemorajik enterit ve ölüm meydana gelebilir. Hematemez, melena veya dışkıda kan bulunursa tedavi kesilmelidir.

Radyasyon tarafından oluşan dermatit veya güneş yanığı metotreksat tedavisi sırasında tekrar ("Recall"-Reaksiyonları") oluşabilir. Ultraviyole ışınlaması sırasında metotreksatın eş zamanlı kullanımı psöriyatik lezyonların kötüleşmesine yol açabilir.

Metotreksat ile tedavi görmüş olan onkoloji hastalarında ensefalopati/lökoensefalopati vakaları görülmüş olduğundan, aynısının onkolojik olmayan endikasyonlar nedeniyle tedavi edilen hastalarda da görülmesi göz ardı edilemez.

Yüksek dozlar, metotreksatın ya da metabolitlerinin renal tübüllerde presipitasyonuna neden olur. Önleyici bir yöntem olarak oral ya da intravenöz sodyum bikarbonatın (üç saatte bir 5 x 625 mg tablet) ya da asetazolamidin (günde 4 kez oral 500 mg) uygulanması, idrar pH'sının 6,5 – 7 ile alkalizasyonu ve yüksek miktarda idrar çıkışı önerilir.

Metotreksatın radyoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanması yumuşak doku nekrozu ve osteonekrozis riskini artırabilir.

Erkeklerde kullanımı:
Metotreksat genotoksik olabilir. Metotreksat ile tedavi edilen erkeklerin tedavi süresince ve tedaviden sonraki 6 ay içerisinde baba olmamaları önerilir. Metotreksatla tedavi spermatogenezde şiddetli hastalıklara neden olabileceği için, erkeklerin tedavi öncesinde olası sperm korunması hakkında tıbbi destek almaları önerilir.

Doğurganlık yaşındaki kadınlarda tedaviye başlamadan önce gebelik testi gibi uygun görülen testler yapılarak bir gebelik olasılığı varsa metotreksat alınması kesinlikle önlenmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince (ve tedavinin ardından 6 aya kadar) etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadır. Metotreksatın insanlarda teratojenik olduğu görülmüştür, bu düşüklere ve/veya konjenital anomalilere yol açabilir. Metotreksatın gebelik öncesinde kesildiği hastalarda, normal gebelik gelişmiştir.

Metotreksat tedavisi sırasında kadınlar gebe kalmamalıdır. Tedavi sırasında hamile kalınırsa, metotreksat tedavisi ile ilgili fetüs üzerinde görülebilecek advers reaksiyon riskleri hakkında tıbbi danışma alınmalıdır.

EMTHEXATE® tablet yardımcı madde olarak laktoz monohidrat içerdiğinden nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Alkol, hepatotoksik ve hematotoksik tıbbi ürünler:

Düzenli alkol tüketimi ve diğer hepatotoksik tıbbi ürünlerle aynı zamanda kullanıldığında metotreksatın hepatotoksik bir etki gösterme olasılığı artar (bkz. bölüm 4.4). Bu durum başka hepatotoksik tıbbi ürünleri birlikte alan hastalarda (örn: leflunomid, azatiyoprin, sülfasalazin ve retinoidler) göz önünde bulundurulmalıdır. Leflunomid, metotreksat ile kombine uygulandığında pansitopeni ve hepatotoksisite insidansı artabilir. İlave hematotoksik ilaçların (örn. metamizol) kullanımı metotreksatın ağır hematotoksik yan etkilerini artırır. EMTHEXATE® tedavisi sırasında alkol kullanımından kaçınılmalıdır.

Mevcut veriler alkollü içeceklerin tüketilmesinden sonra asitretinden etretinat oluştuğunu düşündürmüştür. Ancak eş zamanlı olarak alkol alınmadığı durumlarda da etretinat oluşabileceği olasılığı dışlanamaz. Eş zamanlı kullanım sonrasında metotreksat serum düzeyleri etretinat aracılığıyla yükselebilir ve şiddetli hepatit bildirilmiştir.

Antibiyotikler:

Tetrasiklinler, kloramfenikol ve emilemeyen geniş spektrumlu antibiyotikler gibi oral antibiyotikler, intestinal floranın inhibisyonu veya bakteriyel metabolizmanın supresyonu nedeniyle metotreksatın intestinal emilimini azaltabilir veya enterohepatik döngüyle etkileşime girebilir.

Bazı bireysel vakalarda, penisilinler, glikopeptidler, sülfanomidler, siprofloksasin ve sefalotin gibi antibiyotikler metotreksatın renal klerensini azaltabilir, böylece yükselen metotreksat serum konsantrasyonlarında eş zamanlı olarak hematolojik ve gastrointestinal toksisite oluşabilir.

Salisilatlar, fenilbutazon, fenitoin, barbitüratlar, sakinleştirici ilaçlar, oral kontraseptifler, tetrasiklinler, amidopirin türevleri, sülfonamidler ve p-aminobenzoik asitler metotreksatı serum albüminine bağlandığı yerden uzaklaştırarak biyoyararlanımını artırarak dolaylı bir doz artışına yol açarlar. Probenesid ve zayıf organik asitler metotreksatın tübüler sekresyonunu azaltarak da dolaylı bir doz artışı etkisi gösterebilirler.

Non-steroidal anti-romatizmal ilaçların ve salisilik asitlerin birlikte verildiği hayvanlarda yapılmış araştırmalarda tübüler metotreksat sekresyonunun azalmasına bağlı toksik etkiler görülmüş olsa da, romatoid artriti olan hastalara metotreksata ek olarak non-steroidal anti-romatizmal ilaçların ve salisilik asitlerin verildiği klinik araştırmalarda, yan etkilerde bir artış gözlenmemiştir. Yakın tıbbi gözetim sağlandığı sürece düşük dozlu metotreksat ile romatoid artrit tedavisine eş zamanlı olarak bu gibi ilaçlar eklenebilir.

Düşük doz metotreksat uygulanan hastalar ve böbrek yetmezliği olan hastalarda non-steroidal anti-romatizmal ilaçlar ile metotreksat arasındaki olası bir etkileşim riski göz önünde bulundurulmalıdır. Kombine bir tedavinin gerekli olması durumunda kan tablosu ile böbrek işlevinin gözlemlenmesi gerekmektedir. Özellikle 24 saat içerisinde non-steroidal anti-romatizmal ilaçlar ile metotreksat verilmesi durumunda dikkat edilmelidir, çünkü bu durumda metotreksat plazma seviyesi yükselebilir ve toksisite artar.

Kemik iliği üzerinde advers reaksiyonları olan tıbbi ürünler:
Kemik iliği üzerinde advers reaksiyonlara neden olabilen tıbbi ürünlerle tedavi verilmesi durumunda, (örn: sülfanomidler, trimetroprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin) belirgin hematopoietik bozuklukların olma ihtimali düşünülmelidir.

Folat eksikliğine yol açan tıbbi ürünler:
Folat eksikliğine yol açan tıbbi ürünlerin (örn: sülfanomidler, trimetroprim- sulfametoksazol) birlikte uygulanması metotreksat toksisitesinin artmasına yol açabilir. Folik asit yetersizliğinin zaten bulunması durumunda bu nedenle de özel önem gösterilmelidir.

Diğer yandan, folinik asit içeren ilaçların veya folik asit ya da türevlerini içeren vitamin preparatlarının eş zamanlı verilmesi, metotreksata cevabı değiştirebilir.

Ko-trimoksazol gibi folat antagonistleri ile eş zamanlı uygulamanın akut megaloblastik pansitopeniye neden olduğu seyrek durumlar bildirilmiştir. Nitröz oksit dahil antifolat potansiyele sahip ilaçları kullanan hastalarda metoteraksat dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer antiromatizmal tıbbi ürünler:
Metotreksat diğer antiromatizmal tıbbi ürünlerle (örn: altın bileşikleri, penisilamin, hidroksiklorokin, sülfasalazin, azatiyoprin, siklosporin) beraber uygulandığında genellikle metotreksatın toksik etkilerinde bir artış beklenmez.

Sülfasalazin:
Metotreksat ve sülfasalazin kombinasyonunda, sülfasalazin folik asit sentezini inhibe ederek metotreksatın etkisinde bir artışa sebep olabilir ve dolayısıyla advers etkilerde artışa yol açabilir. Ancak bu etkiler birçok çalışmanın sonucu olarak sadece seyrek izole vakalarda gözlenebilmiştir.

Proton-pompası inhibitörü:
Omeprazol veya pantoprazol gibi proton pompası inhibitörlerinin birlikte uygulanması etkileşimlere yol açabilir: Metotreksat ve omeprazolün birlikte uygulaması metotreksatın renal eliminasyonunun gecikmesine yol açar. Pantoprazol ile kombinasyonda, bir vakada titreme ve miyalji ile beraber 7-hidroksimetotreksat metabolitinin renal eliminasyonunun inhibe olduğu bildirilmiştir.

Kafein ya da teofilin içeren içecekler:
Metotreksat teofilin klerensini azaltabilir. Bu nedenle metotreksat tedavisiyle eş zamanlı verildiğinde teofilinin serum düzeyi izlenmelidir.

Metotreksat tedavisi sırasında kafein ya da teofilin içeren içeceklerin (kahve, kafein içeren alkolsüz içecekler, siyah çay) aşırı tüketiminden kaçınılmalıdır, çünkü adenozin reseptörleri üzerinde metotreksat ve metilksantinler arasında olası bir etkileşime yol açarak metotreksatın etkisini azaltabilirler.

Levetirasetam:
Levetirasetam ile metotreksatın birlikle uygulanmasının metotreksat klerensini azalttığı ve böylece kandaki metotreksat konsantrasyonunun potansiyel olarak toksik seviyelere kadar artmasına/uzamasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların kan metotreksat ve levetirasetam seviyeleri dikkatle incelenmelidir.

Diğer:
Metotreksat ile antikonvülzan ilaçlar arasında (metotreksatın kan seviyesini düşürür) ve metotreksat ile 5-florourasil (5-florourasilin yarılanma ömrünü uzatır) arasında farmakokinetik etkileşimlerin farkında olunmalıdır.

Leflunomid ve metotreksatın birlikte kullanımı pansitopeni riskini artırabilir. Metotreksat merkaptopürinlerin plazma konsantrasyonlarının artmasına yol açar. Bu etkin maddeyi içeren ilaçların kombinasyonlarında dozun buna göre ayarlanması gerekir.

Özellikle enfeksiyona duyarlılığının yüksek olduğu ortopedik cerrahide metotreksat ile bağışıklık düzenleyici ajanların kombinasyonu dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Nitröz oksit içeren anestetikler, metotreksattan kaynaklanan folat metabolizmasındaki bozukluğu artırarak şiddetli ve öngörülemeyen miyolesüpresyon ve stomatite yol açabilir. Bu etki kalsiyum folinat verilmesiyle azaltılabilir.

Kolestiramin, metotreksatın enterohepatik döngüsünü engelleyerek renal olmayan eliminasyonunu artırabilir.

Diğer sitotoksik ajanlar ile kombinasyonda, gecikmiş metotreksat klerensi olduğu dikkate alınmalıdır.

Metotreksat tedavisi sırasında ışın tedavisi uygulanması, yumuşak doku ve kemik nekrozu riskini artırabilir.

Metotreksat, bağışıklık sistemi üzerindeki etkisine göre, aşılara verilen yanıtı bozabilir ve immünolojik testlerin sonuçlarını etkileyebilir. Canlı aşılar ile aşılama metotreksat kullanımı sırasında yapılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Doğurganlık yaşındaki kadınlarda tedaviye başlamadan önce gebelik testi gibi uygun görülen testler yapılarak bir gebelik olasılığı varsa metotreksat alınması kesinlikle önlenmelidir.
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince (ve tedavinin ardından 6 aya kadar) etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar. Metotreksatın insanlarda teratojenik olduğu görülmüştür, bu düşüklere ve/veya konjenital anomalilere yol açabilir. Metotreksatın gebelik öncesinde kesildiği hastalarda, normal gebelik gelişmiştir.

Metotreksat tedavisi sırasında kadınlar gebe kalmamalıdır. Tedavi sırasında hamile kalınırsa, metotreksat tedavisi ile ilgili fetüs üzerinde görülebilecek advers reaksiyon riskleri hakkında tıbbi danışma alınmalıdır.

Gebelik dönemi
Metotreksatın, gebelik döneminde uygulandığı takdirde, ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

Metotreksat gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.).

Laktasyon dönemi
Metotreksatın yenidoğan için risk olabilecek konsantrasyonlarda anne sütüne geçtiği bilinmektedir ve bu sebeple uygulama öncesi ve uygulama süresince laktasyon durdurulmalıdır.

Metotreksat laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.).

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, metotreksat özellikle ilk üç aylık dönemde reprodüktif toksisite göstermiştir (bkz. bölüm 5.3.). Metotreksat insanlarda teratojenik etki göstermiştir; bunun sonucunda fetal ölüm ve/veya konjenital anomaliler rapor edilmiştir. Sınırlı sayıda hamile kadının (42) metotreksata maruziyeti sonucunda malformasyon (kraniyal, kardiyovasküler ve ekstremite ilişkili kusurlar) insidansında (1:14) artış olmuştur. Gebelik öncesinde metotreksat tedavisi durdurulduğunda normal hamilelikler rapor edilmiştir.

Metotreksat genotoksik etkilere sahiptir ve spermatojenezde ağır ve geri dönülemez bozukluklara neden olabilir. Bu nedenle metotreksatla tedavi edilen erkek hastalara tedavi süresince ve tedaviden sonraki 6 ay boyunca baba olmamaları ve metotreksatla tedaviye bağlı olası infertilite sebebiyle önceden spermlerinin korunması konusunda tavsiyede bulunulmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Tedavi boyunca yorgunluk ve konfüzyon gibi merkezi sinir sistemi semptomları oluşabilir. Bireysel vakalarda hastanın araç ve/veya makine kullanma yeteneği sınırlanmış olabilir. Bu durum özellikle alkol ile birlikte alınması halinde geçerlidir. Metotreksatın araç ve makine kullanımı üzerinde minör veya orta dereceli etkisi vardır. Tedavi sırasında araç ve makine kullanılmaması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler
İstenmeyen etkilerin şiddet derecesi ve ortaya çıkışı dozaj seviyesine ve uygulama sıklığına bağlıdır. Yine de, şiddetli istenmeyen etkilerin düşük dozlarda da ortaya çıkabilmesinden dolayı, hastaların kısa aralıklarla doktor tarafından düzenli olarak izlenmesi gereklidir.

Erken tespit edilen çoğu yan etki geri dönüşümlüdür. Bu tür yan etkiler oluştuğunda, doz azaltılmalı veya tedavi kesilmelidir ve alınması uygun önlemler alınmalıdır (bkz. bölüm 4.9.). Metotreksat ile tedavi çok dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir, gerekliliği değerlendirildikten sonra ve yeniden oluşabilecek toksisitelere karşı büyük bir dikkat göstererek tedaviye tekrar başlanılmalıdır.

En yaygın advers reaksiyonlar ülseratif stomatit, lökopeni, bulantı ve karın ağrısını içerir. Çok seyrek olarak metotreksata karşı anafilaktik reaksiyonlar gelişmiştir. Diğer bildirilen advers reaksiyonlar gözde iritasyon, halsizlik, aşırı yorgunluk, vaskülit, sepsis, atralji/miyalji, titreme ve ateş, baş dönmesi, libido kaybı/iktidarsızlık ve enfeksiyona karşı dirençte azalmadır. Neoplastik ve non-neoplastik hastalıklar için metotreksat tedavisi gören hastalarda, en yaygın *Pneumocystis carinii* pnömonisi olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar (bazen fatal olabilen, örn., fatal sepsis) bildirilmiştir. Bildirilen diğer enfeksiyonlar arasında pnömoni, nokardiyozis, histoplazmozis,

kriptokokkozis, *Herpes zoster*, *Herpes simplex*, hepatit ile yaygın *Herpes simplex* ve sitomegaloviral pnömoni dahil sitomegalovirüs enfeksiyonu vardır.

Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre aşağıdaki gibi sıralanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok seyrek: Sepsis, bazı durumlarda ölümle sonuçlanabilen fırsatçı enfeksiyonlar, sitomegalovirüs kaynaklı enfeksiyonlar. Ayrıca nokardiyoz, histoplazma ve kriptokokus mantarı ve yaygın *Herpes simplex* enfeksiyonları rapor edilmiştir.

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar
Yaygın olmayan: Birkaç vakada metotreksat tedavisi durdurulduğunda gerileyen lenfoma oluşumu bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılmış bir araştırmada, metotreksat ile tedavinin lenfoma insidansını artırdığı kanıtlanamamıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Lökopeni, anemi, trombositopeni
Yaygın olmayan: Pansitopeni, agranülositoz, hematopoez bozuklukları
Seyrek: Megaloblastik anemi
Çok seyrek: Şiddetli seyreden kemik iliği depresyonu, aplastik anemi. Lenfadenopati, lenfoproliferatif bozukluk (kısmen geri dönüşlü), eozinofili ve nötropeni.

Hayatı tehdit eden komplikasyonlara ilişkin ilk belirtiler ateş, boğaz ağrısı, ağız ülseri, grip benzeri belirtiler, şiddetli yorgunluk epistaksis ve ekimoz olabilir. Kan hücrelerinin sayısı önemli ölçüde düşerse, metotreksat kullanımı hemen durdurulmalıdır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik şok, ateş, titreme
Çok seyrek: İmmün supresyon, hipo-gammaglobulinemi, alerjik vaskülit (şiddetli toksik semptom)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Diabetes mellitus

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Depresyon
Seyrek: Duygudurum değişiklikleri
Çok seyrek: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, bitkinlik, sersemleme
Yaygın olmayan: Vertigo, konfüzyon, depresyon, kas spazmları
Seyrek: Hafif geçici kognitif işlev bozukluğu
Çok seyrek: Ağrı, ekstremitelerde kas zayıflığı veya parestezi, tat değişiklikleri (metalik tat), menenjizm (felç, kusma) ile seyreden akut aseptik menenjit
Bilinmiyor: Lökonsefalopati

Göz hastalıkları
Seyrek: Şiddetli görme bozuklukları
Çok seyrek: Konjunktivit, retinopati

Kardiyak hastalıkları
Seyrek: Perikardiyal tamponad, perikardiyal effüzyon, perikardit

Vasküler hastalıklar
Seyrek: Hipotansiyon, tromboembolik olaylar (arteriyel ve serebral tromboz, tromboflebit, bacakta derin ven trombozu, retinal ven trombozu, pulmoner emboli dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın: İnterstisyel alveolit/pnömoni nedeniyle pulmoner komplikasyonlar ve bunların sonucu ölüm vakaları (metotreksat tedavisinin dozu ve süresine bağlı olmaksızın). Tipik belirtileri genel hastalık hali, kuru ve balgamsız öksürük, nefes darlığından dinlenme sırasında dispneye kadar varan solunum güçlüğü, göğüs ağrısı ve ateş. Bu tür komplikasyonlar görüldüğü zaman metotreksat tedavisi derhal durdurulmalı ve bir enfeksiyonun olup olmadığından emin olunmalıdır (pnömoni dahil).
Yaygın olmayan: Pulmoner fibrozis
Seyrek: Farenjit, solunum felci, öksürük gibi bronşiyal astım benzeri reaksiyonlar, dispne ve akciğer fonksiyon testlerinde patolojik değişiklikler
Çok seyrek: *Pneumocystis carinii* pnömonisi ve diğer akciğer enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, plevral effüzyon

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Abdominal ağrı, stomatit, mide bulantısı, iştah kaybı, dispepsi, kusma, oral mukoza inflamasyonu ve ülseri (özellikle metotreksat uygulamasından sonra ilk 24-48 saat içerisinde)
Yaygın: Diyare (özellikle metotreksat uygulamasından sonra ilk 24-48 saat içerisinde)
Yaygın olmayan: Gastrointestinal ülserler ve kanama
Seyrek: Enterit, melena, diş eti iltihabı, malabsorpsiyon
Çok seyrek: Toksik megakolon, hematemez

Hepatobiliyer hastalıkları
Çok yaygın: Karaciğer enzimlerinde (ALT [SGPT], AST [SGOT], alkalin fosfataz ve bilirubin) yükselme
Yaygın olmayan: Karaciğer sirozu, hepatik fibröz ve karaciğer yağlanması (düzenli aralıklarda izlenen karaciğerle ilişkili enzimlerin normal değerlerine rağmen), serum albümininde düşüş
Seyrek: Akut hepatit ve hepatoksisite
Çok seyrek: Kronik hepatitin reaktivasyonu, akut karaciğer nekrozu, karaciğer yetmezliği
Buna ek olarak, *Herpes simplex* hepatiti ve karaciğer yetmezliği gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4.).

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Ekzantem, eritem, kaşıntı
Yaygın olmayan: Işığa karşı hassasiyet, alopesi, pigmentasyon artışı, *Herpes zoster*, ürtiker, bozulmuş yara iyileşmesi, romatoid artrid nodüllerinde artış, psöriyazisli hastalarda deri ülserleri ve ultraviyole radyasyon maruziyeti durumunda psöriyazis lezyonlarında kötüleşme, şiddetli toksik belirtiler: vaskülit, herpetiform deri döküntüleri, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu).
Seyrek: Tırnaklarda pigmentasyon artışı, onikoliz, akne, peteşi, ekimoz, eritema multiforme, deride eritematöz kabarmalar
Çok seyrek: Akut paronişi, füronküloz, telenjiyektazi, hidradenit

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Artralji, miyalji, osteoporoz
Seyrek: Stres kırığı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Mesane iltihabı ve ülserasyonu (muhtemelen hematüri), dizüri
Seyrek: Böbrek yetmezliği, oligoüri, anüri, azotemi
Çok seyrek: Proteinüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: Vajinal ülser ve inflamasyon
Seyrek: Oligospermi, menstürasyon bozukluğu
Çok seyrek: Libido kaybı, impotens, vajinal akıntı, kısırlık, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok seyrek: Ateş

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Doz aşımı semptomları:
Pazarlama sonrası deneyimde doz aşımının genel olarak oral uygulamadan sonra meydana geldiği gözlenmiştir. İntravenöz ya da intramüsküler uygulama sonrasında da doz aşımı görülmüştür.

Oral doz aşımına ilişkin raporlarda haftalık doz yanlışlıkla günlük olarak alınmıştır (toplam doz olarak veya belirli dozlara ayrılmış şekilde). Metotreksatın toksisitesi başlıca hematopoietik ve gastrointestinal sistemde görülür.

Belirtiler arasında lökopeni, trombositopeni, anemi, pansitopeni, nötropeni, kemik iliği baskılanması, mukoza iltihabı, stomatit, ağız ülseri, bulantı, kusma, gastrointestinal yara ve ülser ile kanamalar vardır. Bazı hastalar aşırı doz belirtileri göstermemiştir.

Haftada bir oral olarak alınması gereken metotreksatın günde bir kez alınmasıyla, ölümcül sonuçları da olabilen doz aşımları olduğu bildirilmiştir.

Sepsis, septik şok, böbrek yetmezliği ve aplastik anemi nedeniyle ölüm vakaları bildirilmiştir.

Doz aşımında tedavi:
Kalsiyum folinat, metotreksatın toksik istenmeyen etkilerini nötralize etmek için spesifik bir antidottur. Düşük metotreksat dozlarında lökosit seviyesinin düşmesi durumunda kısa bir süre içinde 6-12 mg kalsiyum folinat intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanmalıdır; ardından aynı doz 3-6 saat aralıklarla uygulanır (en az 4 defa). Bu işleme metotreksat serum seviyeleri 10^{-7} mol/L'nin altına düşene kadar devam edilmelidir.

Çok büyük doz aşımı vakalarında, renal tübüllerde metotreksat ve/veya metabolitlerinin çökmesinin önlenmesi için hidrasyon ve üriner alkalizasyon gerekebilir. Ne hemodiyalizin ne de peritoneal diyalizin metotreksat eliminasyonunu arttırdığı gözlenmemiştir. Yüksek akışlı bir diyalizör kullanılarak gerçekleştirilen akut, intemitant hemodiyaliz ile etkili bir metotreksat klerensi bildirilmiştir.

Romatoid artrit, psöriyatik artrit veya psöriyazis vulgarisli hastalarda folik asit veya folinik asit verilmesi metotreksatın toksisitesini azaltabilir (gastrointestinal semptomlar, ağız mukozasının iltihabı, saç dökülmesi ve karaciğer enzimlerinin yükselişi) (bkz. bölüm 4.5.). Folik asit içeren ilaçları kullanmadan önce, özellikle 50 yaş üzeri yetişkinlerde, mevcut bir B_{12} vitamin eksikliği maskelenmiş olabileceğinden B_{12} vitamin seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antimetabolitler; Folik asit analogları
ATC kodu: L01BA01

Metotreksat antimetabolitler olarak bilinen sitotoksik ajanlar sınıfından bir folik asit türevidir. Özellikle hücre bölünmesinin "S" fazında etki gösterir, dihidrofolat redüktaz enziminin kompetitif inhibisyonuyla dihidrofolatın DNA sentezi ve hücresel replikasyon işlevi basamaklarında gerekli olan tetrahidrofolata dönüşümünü önleyerek etki gösterir. Malign hücreler, kemik iliği, fetal hücreler, bukkal ve intestinal mukoza ve idrar kesesi hücreleri gibi aktif olarak çoğalan dokular metotreksatın etkilerine genellikle daha duyarlıdır. Malign dokulardaki hücresel çoğalma normal dokulardakinden daha fazladır ve metotreksat, normal dokularaa irreversibl hasar vermeden malign büyümeyi etkileyebilir.

Romatoid artrit tedavisinde etki mekanizması bilinmemektedir; bağışıklık sistemini etkileyebilir.

Psöriyaziste derideki epitel hücrelerin çoğalma hızı normal deriye göre daha fazladır. Bu çoğalma hızı metotreksat kullanımıyla kontrol altına alınmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Metotreksat sarı ya da turuncu, kristal, hidroskopik tozdur. Dilüe mineral asitler, alkali hidroksitlerin dilüe çözeltilerinde ve karbonatlarda çözünür. Pratik olarak suda, %96'lık etanolde ve metilen klorürde çözünmez.

Emilim:

Metotreksatın 0,1 mg/kg'lık dozlarında metotreksat mide bağırsak yolundan tamamen emilir, daha yüksek dozları tamamen emilmeyebilir. Metotreksatın oral uygulama sonrasındaki serum konsantrasyonları *i.v.* uygulama sonrasından biraz daha düşük olabilir. Düşük dozda (7,5 mg/m^2 ile 80 mg/m^2 vücut yüzeyi) metotreksatın ortalama biyoyararlanımı yaklaşık %70'tir, ancak belirgin bireyler arası ve birey içi dalgalanmalar (%25-100) mümkündür. Azami serum konsantrasyonlarına 1-2 saat içinde ulaşılır.

Metotreksat 2x2,5 mg oral uygulandıktan sonra hızlıca absorbe olur, 0,83 saatte T_{maks}'a ulaşır. Ortalama maksimum serum konsantrasyonu 170 ng/mL'dir.

Dağılım:

Metotreksatın yaklaşık %50'si plazma proteinlerine bağlanır.

Metotreksat etkili bir şekilde hücre membranlarından geçebilir. İlacın en yüksek konsantrasyonları böbrekler, safra kesesi, dalak, karaciğer ve deride olup geniş bir şekilde vücut dokularına dağılır. Günlük dozların tekrarlanmasının bir sonucu olarak kalıcı serum konsantrasyonları ve doku akümülasyonu oluşabilir. Metotreksat plasenta bariyerini geçer ve sütle atılır.

0,06 mg/kg ya da üzerindeki oral dozların uygulaması sonrasında ilacın serum yarılanma ömrü 2-4 saattir; ancak 0,037 mg/kg'lık oral dozlar uygulandığında serum yarılanma ömrünün 8-10 saate çıktığı bildirilmiştir.

Biyotransformasyon:
Uygulanan metotreksatın yaklaşık %10'u karaciğer yoluyla metabolize olur. Başlıca metabolit 7-hidroksimetotreksattır.

Eliminasyon:
Atılım, böbreklerden esas olarak değişmeden, glomerular filtrasyon ve proksimal tübülden aktif sekresyon yoluyla olur.

Safra ile yaklaşık %5-20; metotreksat ve %1-5; 7-hidroksimetotreksat olarak atılır. Belirgin bir enterohepatik döngüsü olduğu gözlenir.

Böbrek fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda, eliminasyon belirgin bir şekilde uzamaktadır. Ayrıca salisilatlar gibi zayıf organik asitlerin eş zamanlı uygulanması metotreksat klerensini baskılayabilir. Azalan karaciğer fonksiyonu olan hastalarda atılımın bozulup bozulmadığı henüz bilinmemektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Kronik toksisite
Farelerde, sıçan ve köpeklerde yapılan kronik toksisiteye ilişkin araştırmalarda toksik etkiler gastrointestinal lezyonlar, miyelosüpresyon ve hepatotoksisite şeklinde ortaya çıkmıştır.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel
Sıçanlarda, farelerde ve hamsterlerle yapılan uzun süreli araştırmalarda metotreksatın tümörojenik potansiyel olduğuna dair bir kanıt görülmemiştir. Metotreksat, *in vitro* ve *in vivo* gen ve kromozomal mutasyonları indüklemektedir. İnsanlarda bir mutajenik etki şüphesi mevcuttur.

Üreme toksisitesi
Teratojenik etki dört türde (sıçan, fare, tavşan, kedi) tespit edilmiştir. Rhesus maymunlarda insanlardakine benzer malformasyonlar oluşmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Patates nişastası
Mikrokristalin selüloz
Magnezyum stearat

Kolloidal silikon dioksit
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir)

6.2. Geçimsizlikler
Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü
36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
100 tabletlik polietilen kapaklı polietilen bir şişede kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Teva İlaçları San. ve Tic. AŞ.
Ümraniye / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
116/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 13.12.2004
Ruhsat yenileme tarihi: 04.12.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ