Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/419/methotrexate-ebewe-2-5-mg-50-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L04AX03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
METHOTREXAT "EBEWE" 2.5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her bir tablet 2.5 mg metotreksat içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat 78.60 mg

Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet
Sarı, yuvarlak, bir yüzü çentikli tablet (sarıdan kırmızıya doğru metotreksattan kaynaklı lekelenmeler görülebilir.)

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1.Terapötik endikasyonlar

Metotreksat romatoid artrit ve psöriyasiz tedavisinde kullanılır:
- Romatoid artritli yetişkin hastalarda
- Diğer tedavilere yanıt vermeyen, ciddi, kontrol edilemeyen psöriyazis tedavisinde

Malign hastalıkların tedavisinde kullanılır:
- Akut lösemi
- Non-Hodkin 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:
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.

Psöriyasiz tedavisinde dozaj:
Ciddi psöriyazis tedavisinde tavsiye edilen doz 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 den 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 klirensi (ml/dak)	
>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 µmol/L) ise, metotreksat kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:
Metotreksatın pediyatrik hastalarda güvenilirliği ve etkinliği 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 fonksiyon bozukluğu (bkz Bölüm 4.2)
- Aşırı alkol kullanımı
- Renal fonksiyon bozukluğu (kreatin klirensi 20 ml/dak'dan az, bkz. Bölüm 4.2),
- Kemik iliğinde hipoplazi, lökopeni, trombositopeni veya önemli derecede anemi gibi önceden mevcut kan diskrazisi
- 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 hematolojik depresyon, böbrek yetmezliği, peptik ülser, ülseratif kolit, ülseratif stomatit, diyareli hastalarda, ergenlerde ve yaşlılarda çok dikkatle uygulanmalıdır.

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

Genellikle ilk olarak stomatitle ortaya çıkan gastrointestinal toksisite semptomları tedavinin durdurulması gerektiğini gösterir. Aksi takdirde tedaviye devam edildiğinde intestinal perforasyondan kaynaklı hemorajik enterit ve ölüm meydana gelebilir.

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 güvenilirlik ölçümleri hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir.

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 altı ay boyunca en az ayda bir kez ve sonrasında en az her üç ayda bir):
Doz arttırılırken, izleme sıklığının da arttırılması düşünülmelidir.

- 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.

- 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 döner ve ardından doktorun kararı ile tedaviye devam edilebilir. Romatolojik endikasyonlarda, hepatotoksisitenin izlenmesi için karaciğer biyopsisi yapılmasını destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Psöriyazisi olan hastalarda tedaviden önce ve tedavi sırasında karaciğer biyopsisi yapma gerekliliği, son bilimsel verilere göre değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede; 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 ayrı ayrı değerlendirilmelidir.
  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 durumunda dozun düşürülmesi ya da tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

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

- Böbrek fonksiyonu testleri ve idrar analizi yoluyla böbrek fonksiyonu izlenmelidir.
  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. Ayrıca dehidratasyon da metotreksatın toksisitesini arttırabilir.

- 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. 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. 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.

Metotreksat tedavisinin cerrahi girişimlerden bir hafta önce sonlandırılması ve cerrahiden bir ya da iki hafta sonra tekrar başlatılması önerilmektedir.

Ateş (>38 °C), metotreksatın eliminasyonunu anlamlı şekilde uzatabilir.

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.

METHOTREXAT "EBEWE" tablet yardımcı madde olarak laktoz monohidrat içerdiğinden nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz 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) göz önünde bulundurulmalıdır. Leflunomid, metotreksat ile kombine uygulandığında pansitopeni ve hepatotoksisite insidansı artabilir.

Antibiyotikler:
Tetrasiklinler, kloramfenikol ve emilemeyen geniş spektrumlu antibiyotikler gibi oral antibiyotikler, intestinal floranın inhibisyonu veya bakteriyel metabolizmanın supresyonu nedeniyle enterohepatik sirkülasyonla etkileşime girebilir.

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

Probenesid, sülfinpirazon, zayıf organik asitler, pirazoller, hipoglisemikler, p-aminobenzoik asit, non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar:

Metotreksatın eliminasyonunu azaltabilir ve yüksekselen serum konsantrasyonlarının daha yüksek hematolojik toksisiteye yol açtığı varsayılır. Ayrıca düşük doz metotreksat ve non-steroidal anti inflamatuar tıbbi ürünler veya salisilatların kombinasyonunda toksisite artışı olasılığı bulunmaktadır.

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

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

Diğer antiromatizmal tıbbi ürünler:
Metotreksat diğer antiromatizmal tıbbi ürünlerle (örn: altın bileşikleri, penisilamin, hidroksiklorokin, sülfasalazin, azatioprin, 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 olur ve dolayısıyla advers etkilerde artışa yol açar. Buna rağmen bu etkiler sadece seyrek izole vakalarda bir kaç çalışmada gözlenmiştir.

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 tedavisi sırasında kafein ya da teofilin içeren içeceklerin (kahve, kafein içeren alkolsüz içecekler, siyah çay) aşırı tüketiminden kaçınılmalıdır.

Asitresin:
Asitretin (psöriyazis tedavisi için) eretinata mebobolize olur. Eretinatla beraber metotreksat düzeyi artabilir ve beraber kullanımda ciddi hepatit rapor edilmiştir.

Diğer:
Metotreksat ile antikolvülsan ilaçlar arasında (metotreksatın kan seviyesini düşürür) ve metotreksat ile 5-fluorourusil (5-fluorourusilin yarı ömrünü uzatır) arasında farmakokinetik etkileşimlerin farkında olunmalıdır.

Oksasilin ve omeprazol uygulamasının ardından izole olgularda metotreksat değerlerinin anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir.

Leflunomid ve metotreksat arasında etkileşimler (karaciğer sirozu, düşük trombosit sayısı, kas-iskelet enfeksiyonları) bildirilmiştir. Özellikle enfeksiyona duyarlılığının yüksek olduğu ortopedik cerrahide metotreksat ile bağışıklık düzenleyici ajanların kombinasyonu dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

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

Folik asit içeren vitamin veya oral demir preparatları metotreksata cevabı değiştirebilir.

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)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince (ve tedavinin ardından 6 aya kadar) etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

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

Gebelik dönemi
Metotreksat 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 teratöjenik etki göstermiştir; bunun sonucunda fetal ölüm ve/ veya konjenital anormallikler rapor edilmiştir. Sınırlı sayıda hamile kadının (42) metotreksata maruziyeti sonucunda malformasyon (kraniyal, kardiyovasküler ve ekstremite ilişkili) insidansında (1;14) artış olmuştur. Gebelik öncesinde metotreksat tedavisi durdurulduğunda normal hamilelikler rapor edilmiştir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Tedavi boyunca yorgunluk ve konfüzyon gibi merkezi sinir sistemi semptomları oluşabilir. Metotreksatın araç ve makine kullanımı üzerinde minör veya orta dereceli etkisi vardır.

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

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 yaygın: Enfeksiyon direncinde azalma, faranjit
Yaygın: Ateş
Seyrek: Sepsis

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar
Çok seyrek: Birkaç vakada metotreksat tedavisi durdurulduğunda gerileyen lenfoma oluşumu bildirilmiştir. Son çalışmalarda, lenfoma oluşum insidansının metotreksat tedavisiyle artıp artmadığı belirlenememiştir.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları
Yaygın: Kemik iliği depresyonu; lökopeni, anemi, trombositopeni
Yaygın olmayan: Pansitopeni
Çok seyrek: Ciddi, ilerlemiş kemik iliği depresyonu, agranülositoz

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Yaygın olmayan: Kanda gamma globülin azlığı
Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar, romatoid nodül sayısında artış

Psikiyatrik bozukluklar
Yaygın olmayan: Depresyon, konfüzyon, ruhsal değişiklikler
Çok seyrek: Uykusuzluk

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın: Uyku hali, baş ağrısı, yorgunluk,
Yaygın olmayan: Düşük doz metotreksat uygulama sonrası geçici hafif kognitif bozukluk, alışılmamış kraniyal duyarlılık. Yüksek doz uygulandıktan sonra; afazi, parezi, hemiparezi, ve konvülsiyon
Çok seyrek: Görsel bozukluk, ağrı, ekstremitelerde miyasteni veya parestezi, tat değişiklikleri (metalik tat), nöbet, menenjizm, paraliz

Göz bozuklukları
Yaygın: Bulanık görme
Yaygın olmayan: Göz iritasyonu
Seyrek: Konjunktivit

Kardiyak bozukluklar
Yaygın olmayan: Perikardiyal effüzyon
Seyrek: Perikardiyal tamponad

Vasküler bozukluklar
Yaygın: Vaskülit, çeşitli vücut bölgelerinde kanama

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozukluklar
Yaygın: Kronik interstisyel pnömoni. Potansiyel ciddi akciğer hasarını gösteren semptomlar (interstisyel pnömoni); kuru ve balgamsız öksürük, nefes darlığı ve ateş. Oral ve intratekal uygulama sonrası akut pulmoner ödem
Yaygın olmayan: Epistaksi, alveolit, plevral efüzyon
Seyrek: Pulmoner fibröz, *Pneumocystis carinii* pnömonisi, nefes darlığı ve bronşiyal astım
Çok seyrek: Yüksek doz uygulamadan sonra plöritik ağrı, plevral kalınlaşması

Gastrointestinal bozukluklar
Çok yaygın: Abdominal ağrı, stomatit, mide bulantısı, mukozit, iştah kaybı, dispepsi
Yaygın: Diyare, oral mukoza ülserleri
Yaygın olmayan: Enterit, kusma
Seyrek: Gastrointestinal ülserler
Çok seyrek: Malabsorbsiyon, toksik megakolon, hematemez.

Hepatobiliyer bozukluklar
Çok yaygın: Karaciğer enzimlerinde anlamlı yükselme (transaminazlarda yükselme)
Yaygın olmayan: Karaciğer sirozu, hepatik fibröz, ve karaciğer yağlanması

Deri ve deri altı doku bozuklukları
Yaygın: Ekzantem, eritem, kaşıntı
Yaygın olmayan: Işığa karşı hassasiyet, alopesi, herpes zoster, herpetiformis deri döküntüleri, ürtiker
Seyrek: Pigmentasyon artışı
Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, epidermal nekroliz (Lyell's sendromu), tırnaklarda pigmentasyon artışı, akut paronişya, füronküloz, hidradenit, psöriyazisli hastalarda deri ülserleri ve UV radyasyon maruziyeti durumunda psöriyazis lezyonlarında kötüleşme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Antralji, miyalji, osteoporoz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Yaygın olmayan: Mesane iltihabı ve ülserasyonu, böbrek fonksiyonlarının bozulması, idrar yapmada bozukluk
Seyrek: Böbrek yetmezliği, oligoüri, anüri, elektrolit bozukluğu

Üreme sistemi ve meme bozuklukları:
Yaygın olmayan: Vajinal ülser ve enflamasyon
Çok seyrek: Libido kaybı, impotens, oligospermi, mensturasyon bozukluğu, vajinal akıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın: Üşüme, malazi, nekroz
Seyrek: Yara iyileşmesinde bozulma

Araştırmalar
Bilinmiyor: Metotreksat kullanımı ile ilişkili ilave reaksiyonlar; anormal kırmızı hücre morfolojisi (genellikle 'megaloblastik'), diabetin tetiklenmesi, diğer metabolik değişiklikler ve ölüm

Yaralanma ve zehirlenme
Çok seyrek: Recall fenomeni (radyasyondan ya da güneşten kaynaklı deri hasarı bulunan kişilerde)

4.9.Doz aşımı ve tedavisi
Doz aşımı semptomları:
Metotreksatın toksisitesi başlıca hematopoietik sistemi etkiler.

Doz aşımında tedavi:
Kalsiyum folinat, metotreksatın toksik istenmeyen etkilerini nötralize etmek için spesifik bir antidottur.
Yanlışlıkla alınması gerekenden fazla doz alındığında, bir saat içinde intravenöz veya intramüsküler olarak alınan metotreksat dozuna eşit miktarda veya daha fazla miktarda kalsiyum folinat dozu uygulanmalıdır ve 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 gözlenmemektedir. Yüksek akışlı bir diyalizör kullanılarak gerçekleştirilen akut, intemitant hemodiyaliz ile etkili bir metotreksat klirensi bildirilmiştir.

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 etkir. Malign hücreler, kemik iliği, fötal 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 fazla olduğunda, normal dokularda irreversibl hasar olmaksızın malignite gelişimini bozabilir.

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:

Metotrekrat 2x2.5 mg oral uygulandıktan sonra hızlıca absorbe olur 0.83 saatte Tmaks'a ulaşır. Ortalama maksimum serum konsantrasyonu 170ng /ml'dir.

Dağılım:

Metotreksatın yaklaşık %50'si plazma proteinlerine bağlanır. Vücut dokularına dağıldığında karaciğerde, böbreklerde ve özellikle dalakta haftalar yada aylar süresince tutulabilen yüksek konsantrasyonlarda poliglutamit formunda bulunmuştur. Küçük dozlarda uygulandığında, metotreksat serebrospinal sıvıya minimum miktarda geçer. Terminal yarı-ömür ortalama 6 -7 saattir ve önemli ölçüde değişim gösterir (3-17 saat). Yarı ömür, üçüncü bir dağılım aralığına sahip olan hastalarda (plevral efüzyon, asit) normal sürenin 4 katına kadar uzayabilir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Atılım, böbreklerden esas olarak değişmeden, glomerular filtrasyon ve proksimal tubülden aktif sekresyon yoluyla olur.

Safra ile yaklaşık %5-20; metotreksat ve %1- 5; 7-hidroksimetotreksat olarak atılır. Güçlü enterohepatik dolaşım gözlenir.

Böbrek fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda, eliminasyon belirgin bir şekilde uzamaktadır. Azalan karaciğer fonksiyonu olan hastalarda atılımın bozulup bozulmadığı henüz bilinmemektedir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmaları metotreksatın fertiliteyi bozduğunu, embriyo/fötotoksik ve teratojenik olduğunu göstermektedir. Metotreksat *in vivo* and *in vitro* olarak mutajenik etkiye sahiptir. Rodent karsinojenite çalışmaları tümor insidansının arttığını göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Mikrokristalin selüloz
Magnezyum stearat
Kolloidal silikon dioksit

6.2.Geçimsizlikler
Mevcut değildir.

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
Kutuda 1 adet, beyaz polietilen spiralli kapaklı, beyaz polipropilen şişede 50 tablet

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
EBV Sağlık Ürünleri Sanayi ve Tic. A.Ş.
Küçükbakkalköy Mah. Şehit Şakir Elkovan Cad. No:2
Tel: 0216 570 95 00
Faks: 0216 570 95 12

8. RUHSAT NUMARASI: 10.12.2009 – 129/45

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 10.12.2009
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ