

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
(Sığır kaynaklı)

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Sarı, yuvarlak tablet (sarıdan kırmızıya doğru metotreksattan kaynaklı lekelenmeler görülebilir)

Tablet, doz bölünmesi amacıyla eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Metotreksat poliartriküler juvenil idiyomatik artrit dahil romatoid artrit ve psöriyazis tedavisinde kullanılır:

- Romatoid artritli yetişkin hastalarda,
- Yetişkin hastalarda ciddi psoriatik artrit yanısıra fototerapi, PUVA tedavisi ve retinoidler gibi diğer tedavi şekillerine yeterince cevap vermeyen ciddi, refrakter, psöriyazis tedavisinde,
- Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen orta ve şiddetli psöriyazis tedavisinde,
- 3 yaş üstü çocuk ve adolesanlarda non-steroidal anti-romatizmal ilaçlara (NSAR) cevabın yetersiz olduğu aktif juvenil idiyomatik artrit (JIA) poliartritik formların 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 ve dermatolojik hastalıklar

Metotreksat dozlamasına ilişkin önemli uyarı:

Romatoid hastalıklar ve deri hastalıklarının tedavisi için metotreksat yalnızca **haftada bir kez** kullanılmalıdır. Yanlış dozda metotreksat kullanımı, ölüm dahil ciddi advers reaksiyonlara yol açabilir. Kısa Ürün Bilgisi'nin bu bölümünü lütfen dikkatlice okuyunuz.

Metotreksat yalnızca bu ilacın çeşitli özellikleri ve etki şekli konusunda tecrübe sahibi doktorlar tarafından reçete edilmelidir.

Metotreksat **haftada bir kez** uygulanır.

Hastalar, metotreksatın yalnızca haftada bir kez uygulanması konusunda eksiksiz bir biçimde bilgilendirilmelidir. Haftanın belli bir gününün metotreksat almak için belirlenmesi önerilir. İlacı reçete eden doktor, reçetede uygulama gününü işaretleyebilir.

METHOTREXAT “EBEWE” ≤ 15 mg dozlarda yemeklerden bağımsız bir şekilde alınabilir.

≥ 15 mg dozlarda, yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır. Daha yüksek dozlarda, özellikle süt ürünleri ile birlikte kullanımda, emilimde gecikme yaşandığı rapor edilmiştir.

Dozlama ve tedavi süresi hastalığın klinik durumuna ve metotreksat tolerabilitesine bağlı olarak, bireysel olarak belirlenir.

Romatoid artrit tedavisinde dozaj:

Yetişkinlerde:

Önerilen başlangıç dozu, hafta bir kere, oral olarak alınan 7.5 mg'dır.

Bireysel hastalık aktivitesine ve hastanın tolerabilitesine bağlı olarak, başlangıç dozu hafta başına 2,5 mg olacak şekilde kademeli olarak artırılabilir.

Oral doz; haftada bir kere, 12 saatlik aralıklarla alınacak şekilde 3 parçaya bölünebilir.

Optimal cevabı elde edebilmek için haftalık total doz 20 mg'ı geçmeyecek şekilde dozlama programı azar azar ayarlanabilir. İlk cevaba ulaşıncaya doz programı mümkün olabilecek en düşük efektif doza düşürülmelidir.

Haftalık 20 mg'lık doz aşılmamalıdır. 20 mg/hafta'yı aşan dozlar, özellikle kemik iliği depresyonu olmak üzere toksisitede belirgin bir artışa neden olabilir.

Uygulama günü haricinde, haftada iki gün 5 mg'lık ek folik asit desteği önerilir.

Tedaviye başlanmasından yaklaşık 4-8 hafta geçtikten sonra yanıt beklenmelidir.

İstenilen terapötik cevaba ulaşıldığında, ilaç dozu mümkün olan en düşük ve etkili idame dozuna kadar kademeli olarak azaltılmalıdır.

Psöriyazis tedavisinde dozaj:

Önerilen başlangıç dozu, hafta bir kere, oral olarak alınan 7.5 mg'dır. Gerekli olduğu durumlarda doz artırılabilir, ancak genel olarak haftalık 30 mg'ı geçmemelidir.

Tedaviye başlanmasından yaklaşık 2-6 hafta geçtikten sonra yanıt beklenmelidir. İstenilen terapötik sonuca ulaşıldığında, ilaç dozu mümkün olan en düşük ve etkili idame dozuna kadar kademeli olarak azaltılmalıdır.

Haftalık oral uygulama, yaklaşık 12 saatlik aralıklarla 2 veya 3'e bölünmüş dozlarla alınabilir, haftanın diğer günleri metotreksat alınmaz (örn. Pazartesi sabahı, Pazartesi akşamı ve Salı sabahı metotreksat alınacak ve bir sonraki haftaya kadar metotreksat alınmayacak şekilde).

Juvenil idiyopatik artrit poliartrit formlarının görüldüğü 3 yaş üstü çocuk ve adolesanların tedavisinde dozaj:

Tavsiye edilen doz 10-15 mg/m² vücut yüzey alanı (BSA)/haftadır. Tedaviye yanıt alınmaması durumunda haftalık doz 20 mg/m² (BSA)/hafta olacak şekilde artırılabilir. Ancak bu durumda kontrol amaçlı gözlem sıklığının da artırılması gerekmektedir.

JIA'lı çocuk ve adolesanlarda yürütülen klinik çalışmalarda metotreksat dozlarının 4-17 mg/m² vücut yüzey alanı (BSA)/hafta veya 0,1 ila 1,1 mg/kg/hafta olduğu bildirilmiştir.

Tedavinin süresi 1 ay ila 7,3 yıl arasında değişmiştir. Metotreksat, çalışmaların çoğunda oral yoldan, bazı durumlarda ise intramusküler yoldan uygulanmıştır. JIA'lı hastalar daima çocuk/adolesan tedavisinde uzman hekimler tarafından reçete edilmelidir.

Bu yaş grubunda etkililik ve güvenilirlik ile ilgili yeterli veri bulunmadığından, 3 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez (ayrıca bkz. bölüm 4.4).

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/m²'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/m² 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.

Yüksek dozlarda, süt ürünleri ile alındıktan sonra emilimde gecikme raporlanmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Metotreksat böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Doz aşığıdaki gibi ayarlanmalıdır:

Kreatinin klirensi (mL/dak)	Standart doz yüzdesi
>80	Tam doz
80	%75
60	%63
50	%56
<50	Metotreksat kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3)

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:

3 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda metotreksatın etkililiği ve güvenliliği belirlenmediğinden, bu popülasyonda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

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

Patalojik sıvı birikmesi olan hastalarda (plevral efüzyonlar, assit):

Patalojik sıvı birikmesi olan hastalarda metotreksat yarılanma ömrü 4 katına kadar çıkabildiği için, doz azaltılması ve bazı vakalarda metotreksat tedavisinin kesilmesi gerekli olabilir (bkz. Bölüm 5.2 ve 4.4)

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,
- Kronik alkol kullanımına bağlı karaciğer bozuklukları ve kronik karaciğer hastalıkları (bkz. Bölüm 4.2)
- Renal yetmezlik (kreatin klirensi 50 mL/dak'dan az, bkz. Bölüm 4.2),
- Kemik iliğinde hipoplazi, lökopeni, trombositopeni veya belirgin anemi gibi hematopoietik sistem bozuklukları (örn. önceki radyoterapi veya kemoterapi sonrasında),
- İmmün yetmezlik,
- Tüberküloz ve HIV gibi ağır, akut veya kronik enfeksiyonlar,
- Ağız boşluğu ülserleri ve bilinen gastrointestinal ülserler,
- Önceden mevcut olan kan bozuklukları,
- Gebelik ve laktasyon (bkz. Bölüm 4.6),
- Canlı aşularla eş zamanlı olarak kullanımı (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

Haftalık doz yerine günlük uygulama sonucunda özellikle yaşlı hastalarda olmak üzere ölümcül sonuçlar raporlanmıştır. Ölümcül sonuçlanabilecek şiddetli toksik reaksiyonlar olabileceği için, özellikle orta veya yüksek dozlardaki metotreksat, sadece şiddetli, tedaviye dirençli veya diğer tedavilere yeterince cevap vermeyen ve hastayı güçsüz bırakan bir hastalık seyrine sahip olan kişilerde kullanılmalıdır.

Tedavi altındaki hastalar, olası toksik etki belirtileri veya advers reaksiyonların ortaya çıkarılması ve gecikmeksizin değerlendirilmesi bakımından uygun metotlarla izlenmelidir. Bu nedenle, metotreksat sadece antimetabolit tedavi konusunda bilgi ve deneyimi olan doktorların gözetiminde uygulanmalıdır. Şiddetli ve hatta ölümcül toksik reaksiyon olasılığı dolayısıyla, hasta, doktor tarafından riskler (toksisitenin erken belirti ve semptomlarını da içeren) ve tavsiye edilen güvenilirlik 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.

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.

Metotreksat tedavisinin sonlandırılması ile istenmeyen etkilerin tamamen gerilemesi her zaman mümkün olmaz.

Metotreksat ile tedavi için ön koşul, metotreksat serum seviyelerinin tespit edilmesidir.

Assit veya intraplevral efüzyon gibi vücut boşluklarında (“üçüncü boşluk”) patolojik sıvı toplanması olan hastalarda, metotreksatın plazma eliminasyon yarı ömrü artar ve beklenmedik toksisiteye neden olabilir. Metotreksat tedavisine başlamadan önce bu sıvılar ponksiyonlar ile boşaltılmalı ve metotreksatın plazma seviyeleri izlenmelidir.

Ülseratif stomatit veya diyare, hematemez, siyah dışkı veya dışkıda kan görülmesi durumunda tedaviye ara verilmelidir. Tedaviye devam edilirse intestinal perforasyondan kaynaklı hemorajik enterit ve ölüm meydana gelebilir.

Metotreksat, gastrointestinal ülserlerde kontrendikedir.

Peptik ülser veya ülseratif kolit mevcut ise metotreksat kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Bireysel vakalarda metotreksat tedavisi sırasında transaminaz enzimlerinde geçici bir artış gelişmeksizin karaciğer sirozu olabileceğinden, özellikle insüline bağımlı diabetes mellitus hastaları için genel olarak daha fazla dikkat gerekmektedir.

Kümülatif miyelotoksisiteye neden olan ilaçlar ve radyoterapi ile tedavi sonrasında kısıtlı kemik iliği rezervlerine dikkat edilmelidir. Bu durum, metotreksat tedavisinde hematopoietik sistemde artan baskılanma ile birlikte kemik iliği hassasiyetinde artışa neden olabilir. Uzun süreli metotreksat tedavisinde kemik iliği biyopsilerinin yapılması gerekli olabilir.

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

Anormal davranışlar, odaksal duyu-motor semptomları (geçici körlük dahil) ve anormal reflekslerle kendini belli eden geçici akut nörolojik sendrom, yüksek doz metotreksat tedavisi sırasında gözlenmiştir. Bu durumun kesin nedeni bilinmemektedir.

Metotreksat ile non-steroidal antiinflamatuar ilaçların eş zamanlı uygulaması özel bir dikkat gerektirir. Özellikle yüksek doz metotreksat dozlarından sonra, beklenmedik kuvvetli kemik iliği baskılanması, aplastik anemi ve gastrointestinal toksisite gibi ölümcül olabilen ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Bu gibi risk faktörlerinin varlığında, (örn. sınır değerlerde böbrek fonksiyon bozuklukları) non-steroidal antiflojistiklerle eş zamanlı kullanımı önerilmez.

Metotreksat tedavisi sırasında, karaciğer üzerindeki olası toksik etkileri nedeniyle hepatotoksik ilaçlar ve hepatotoksik olabilecek ilaçlar verilmemeli, alkol tüketimini azaltmalı veya alkol tüketilmemelidir.

Metotreksat genellikle uzun süreli kullanımdan sonra akut hepatit ile kronik, fatal olabilecek karaciğer toksisitesine (fibroz, siroz) neden olabilir. Karaciğerle ilişkili enzimlerdeki kısa süreli artışlar sıklıkla görülmektedir. Bu durum genellikle geçici ve asemptomatik olup daha sonraki bir hepatik hastalığın ilk belirtileri değildir. Kronik toksisite, çoğu zaman uzun süreli uygulama (genel olarak iki yıl ve daha uzun süreli) ve en az 1,5 g'lık toplam kümülatif dozdan sonra gözlenir. Psöriyazis hastalarında yapılan çalışmalar, karaciğer toksisitesi ile toplam kümülatif doz arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu toksisite, aşırı alkol kullanımı, obezite, diyabet ve ileri yaş ile artmaktadır. Uzun süreli metotreksat tedavisinden sonra yapılan karaciğer biyopsileri histolojik değişikliklerin olduğunu göstermiştir. Fibroz ve siroz da bildirilmiştir.

Metotreksat, bazı olgularda ölümcül olabilen hepatit B reaktivasyonu ya da hepatit C enfeksiyonlarının şiddetlenmesine yol açabilir. Hepatit B reaktivasyonunun olduğu bazı olgular, metotreksat tedavisinin sonlandırılmasından sonra gözlenmiştir. Daha önce hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu geçiren hastalardaki mevcut karaciğer hastalığını değerlendirebilmek için, klinik ve laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Bu incelemenin sonucunda, metotreksat ile tedavi bazı hastalar için uygun olmayabilir.

Önceden kafatası radyoterapisi almamış, kalsiyum folinat kurtarma tedavisi ile yüksek dozda tekrarlayan metotreksat tedavisi alan hastalarda kronik lökoensefalopati de gözlenmiştir. Bu durum, metotreksatı oral olarak alan hastalarda da geçerlidir.

Pulmoner fonksiyon bozukluğu olan hastalar özel dikkat gerektirir.

Metotreksat ile tedavi sırasında meydana gelen kuru, şiddetli öksürük, genel halsizlik, ateş, öksürük, göğüs ağrısı, dispne, hipoksi ve göğüs röntgeninde infiltratlar veya spesifik olmayan pnömoni gibi belirtilerin bulunduğu pulmoner komplikasyonlar, plevral efüzyon, alveolitis ya da pnömonit, potansiyel olarak tehlikeli bir lezyonun belirtisi olabilir. Akciğer biyopsileri, farklı bulgular ortaya koymuştur (doku içi ödem, mononükleer infiltratlar veya nekrotizan olmayan granüloma gibi). Eğer bu komplikasyonların varlığından şüphe ediliyorsa, metotreksat ile tedavi kesilmeli, enfeksiyon ve tümörlere yönelik titiz bir muayene gerçekleştirilmelidir. 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.

Tek doz ya da sürekli metotreksat uygulamasının ardından Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) ve eritema multiforme gibi şiddetli, bazen ölümcül deri reaksiyonlarının geliştiğine dair raporlar mevcuttur.

Sitotoksik tedavi sırasında canlı aşılardan sonra enfeksiyon riski artar. Metotreksat tedavisi gören hastalarda çiçek aşısı ile aşılamadan sonra yaygın sığır çiçek enfeksiyonlarının geliştiğine dair raporlar mevcuttur. Sitotoksik ilaçlar, influenza aşısından sonra antikor üretimini azaltabilir. Metotreksat, bağışıklık sistemi üzerindeki etkisine göre, aşılarla verilen yanıtı bozabilir ve immünolojik testlerin (immün reaksiyonu hakkında veri toplamak için kullanılan immünolojik prosedürler) sonuçlarını etkileyebilir. Metotreksat tedavisi

sırasında uygulanan aşılar etkisiz olabilir. Canlı aşılar ile aşılama metotreksat kullanımı sırasında yapılmamalıdır.

Hızlı ilerleyen enfeksiyonu olan hastalarda metotreksat dikkatli kullanılmalıdır. Metotreksat, belirgin ya da laboratuvar testleriyle belirlenen immün yetmezlik sendromlarına sahip hastalarda kullanılmamalıdır. Buna ek olarak, su çiçeği ve herpes zoster'e neden olabilecek virüslere maruz kalan hastalara metotreksat verilirken dikkatli olunmalıdır.

Düşük doz metotreksat alan hastalarda malign lenfomalar oluşabilir. Birkaç vakada metotreksat tedavisi durdurulduğunda gerileyen lenfoma oluşumu bildirilmiş olup sitotoksik tedavi gerektirmemiştir. Lenfoma durumunda, ilk basamak olarak metotreksat tedavisine ara verilmeli ve lenfoma gerilemez ise uygun bir tedaviye başlanmalıdır. Yakın zamanda yapılmış bir araştırmada metotreksat ile tedavinin lenfoma insidansını artırdığı kanıtlanamamıştır.

Diğer sitostatik ilaçlar gibi metotreksat da hızlı büyüyen tümörleri olan hastalarda tümör lizis sendromunu tetikleyebilir. Uygun destekleyici ve farmakolojik önlemler bu komplikasyonu önleyebilir veya azaltabilir.

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

Tekrarlanan günlük dozlar, sürekli devam eden serum konsantrasyonları ve doku birikimine neden olabilir. Metotreksat, bifazik bir atılım paternine sahiptir. Metotreksat atılımı bozulursa, örn. böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda birikme daha hızlı bir şekilde gerçekleşir. Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda, metotreksat tedavisi dikkatle ve düşük dozda uygulanmalıdır

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

Önerilen kontrol muayeneleri ve koruyucu önlemler (özellikle yüksek doz metotreksat tedavisi için):

Toksik etkilerin derhal tespit edilebilmesi için hastalar yakından takip edilmelidir.

Tedaviye başlamadan önce ya da tedaviye ara verildikten sonra tekrar başlarken, aşağıdaki incelemeler yapılmalıdır:

Diferansiyel kan sayımı, lökosit ve trombosit sayımı, karaciğer enzimleri (ALT [SGPT], AST [SGOT], alkalın fosfataz), bilirubin, serum albümin, böbrek fonksiyon testleri (gerekirse kreatinin klirensi ile), hepatit serolojisi (A, B, C). Gerek duyulduğunda, tüberküloz bulunmadığı gösterilmeli ve göğüs röntgeni çekilmelidir. Akciğer hastalığından şüpheleniliyorsa ya da ilk incelemeden bunu düşündüren referans değerler mevcut ise bir pulmoner fonksiyon testinin yapılması faydalıdır.

Tedavi protokolündeki doza bağlı olarak, özellikle yüksek doz metotreksat tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında metotreksatın serum düzeylerinin düzenli kontrolü gereklidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.9). Böylece metotreksat tedavisinin toksisite ve potansiyel mortalitesi büyük ölçüde azaltılabilir.

Plevral effüzyon, assit, gastrointestinal yolda obstrüksiyon, önceden uygulanan sisplatin tedavisi, dehidratasyon, idrarda pH artışı veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda

metotreksat seviyelerinde artış ya da sadece yavaş azalma olma riski mevcuttur. Bu nedenle yakından takip edilmelidirler. Bazı hastalarda ayrıca yukarıda belirtilen nedenler dışında gecikmiş metotreksat eliminasyonu da olabilir. Geri dönüşü mümkün olmayan toksisite olasılığı nedeniyle özellikle metotreksat uygulamasından sonraki ilk 48 saat içerisinde bu hastaların tespiti önemlidir.

100 mg/m² (vücut yüzeyine göre) dozundaki metotreksat tedavisinden sonra kalsiyum folinat kurtarma tedavisi uygulanmalıdır. Normal dokuları istenmeyen, ciddi toksik etkilerden korumak için, metotreksat dozu ve infüzyon süresine göre, farklı kalsiyum folinat dozları gereklidir. Metotreksat tedavisinden sonraki 42 ila 48 saat içerisinde uygun kalsiyum folinat tedavisine başlanmalıdır. En az 24, 48 ve 72 saatte bir metotreksat düzeyleri takip edilmeli ve gerekirse, kalsiyum folinat tedavisinin süresine göre devam ettirilmelidir.

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 artırılması 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 günlük incelenmesi.
- Diferansiyel kan sayımı ve trombosit ve lökosit sayımı ile birlikte tam kan sayımı (günlük ya da haftalık). Yüksek dozlu metotreksatın da olduğu kombinasyon tedavisine başlamadan önce, lökosit ve trombosit sayımları protokolde belirtilen minimum değerlerin üzerinde olmalıdır (lökosit 1.000 ila 1.500/µl, trombosit 50.000 ila 100.000/ µl). Dolaşımdaki lökosit, nötrofil granülosit ve trompsitlerin dip değeri genel olarak metotreksatın i.v. yoldan uygulanmasından 5-13 gün sonra meydana gelir. Lökositler ve nötrofil granülositler, tekrar yükselişin izlediği ilki 4-17 gün, ikincisi ise 12-21 gün sonra meydana gelen düşüşleri sergiler. Sadece elde edilen yararların, şiddetli miyelosüpresyon riskinden fazla olduğu durumlarda metotreksat tedavisine devam edilmelidir. Hayatı tehdit eden ilk belirtiler; ateş, boğaz ağrısı, ağızın mukoz membranındaki ülserler, grip benzeri şikayetler, şiddetli halsizlik hissi, burun kanamaları ve derideki kanamalar şeklinde olabilir. Metotreksat, anemi, aplastik anemi, pansitopeni, lökopeni, nötropeni ve/veya trombositopeniye neden olan hematopoitik baskılanmaya neden olabilir. Malign tümörü olan ya da mevcut hematopoitik bozuklukları olan hastalarda metotreksat dikkatli uygulanmalıdır. Metotreksatın neden olduğu hematopoitik 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. Özellikle yaşlı hastalarda uzun süreli metotreksat tedavisinin ardından oluşan megaloblastik anemiye ilişkin raporlar mevcuttur.
- 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. Bu durumda genellikle dozun değiştirilmesine gerek yoktur. Karaciğer ile ilişkili enzimlerde sürekli artış olması ve/veya serum albüminindeki düşüş 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. Karaciğer enzimlerinde sürekli bir artış durumunda, dozun azaltılması ya da tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir. Psöriyazisin en şiddetli formları için “Karaciğer biyopsisi” kısmına bakılmalıdır.

Karaciğer biyopsisi:

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

Psoriatik artrit de dahil ciddi seyreden psöriyazis vulgaris vakalarında uzun süreli metotreksat tedavisi nedeniyle oluşabilecek olası karaciğer toksisitesi sebebiyle karaciğer biyopsisinin yapılması gerekmektedir. Fibrozis ya da siroz gelişimi sırasında karaciğer fonksiyon test sonuçları genellikle normal olduğu için karaciğerdeki bir zarar ancak biyopsi ile tespit edilebilir.

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

a) Risk faktörü taşımayan hastalar:

1,0-1,5 mg toplam doza erişmeden karaciğer biyopsisi güncel tıbbi tecrübelerle göre gerekli değildir.

b) Risk faktörü taşıyan hastalar:

Buna birincil derecede dahil olanlar:

- Daha önce aşırı alkol tüketen hastalar
- Karaciğer enzimlerinde sürekli artışı olanlar
- 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.

1,0-1,5 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.

Eğer karaciğer biyopsisinde minör değişiklikler tespit edilirse (Roenigk sınıf I, II veya IIIa), hastanın uygun takibi şartı ile metotreksat tedavisine devam edilebilir. Karaciğer fonksiyon testleri sürekli anormal olan, karaciğer biyopsisi yaptırmayı reddeden veya karaciğer biyopsisinde orta-şiddetli değişiklikler (Roenigk sınıf IIIb veya IV) olan tüm hastalarda, metotreksat tedavisine ara verilmelidir.

Orta-şiddetli fibrozis veya siroz durumunda tedaviye ara verilmelidir. Hafif fibrozis durumunda, 6 ay sonra bir biyopsi yapılması tavsiye edilir. Tedavi öncesinde yağ değişiklikleri ya da portal vendeki minör enflamasyon gibi daha az şiddetli bulgular da yaygın görülmektedir. Bu hafif değişiklikler normalde herhangi bir tedavinin başlatılmasını ya da tedaviye ara verilmesini gerektirmese de, tıbbi ürün dikkatli uygulanmalıdır.

Karaciğer toksisitesinin tespiti için karaciğer işlevlerinin devam etmesinin veya tip III kolajeni propetidinin tespitinin yararlı olup olmadığının belirlenmesi için daha fazla araştırma gerekmektedir. 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, 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. Aynı şekilde hematotoksik ilaçların eşzamanlı kullanımı için de göz önünde bulundurulmalıdır.

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. Böbrek fonksiyonu, metotreksat kullanımına bağlı olarak bozulabilir. Özellikle yüksek doz metotreksat tedavisi sırasında, erken aşamada meydana gelebilecek bir metotreksat

eliminasyon bozukluğunu tespit etmek için, kreatinin, üre ve elektrolit kontrollerinin 2. ve 3.günlerde yapılması tavsiye edilmektedir. Metotreksat tedavisi, oligüri/anüri ve kreatinin seviyelerindeki artışın eşlik ettiği akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Bu duruma büyük olasılıkla metotreksat ve metabolitlerinin renal tübüllerdeki çökmesi neden olmaktadır.

Böbrek yetmezliği belirtileri (önceki metotreksat tedavisindeki belirgin yan etkiler ya da üriner obstrüksiyon gibi) gözlenirse, kreatinin klirensi tayin edilmelidir. Sadece kreatinin değerleri normal ise yüksek doz metotreksat tedavisine devam edilmelidir. Metotreksat büyük oranda böbrek yoluyla atıldığından, kreatinin klirensinde azalma durumunda gecikmiş eliminasyonun olması beklenir ki, bu durum şiddetli yan etkilere neden olabilir. 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). 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 hematopoitik 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.

Kusma, diyare veya stomatit gibi dehidratasyon ile sonuçlanan koşullar, artan ilaç düzeyi ile toksisiteyi artırabilir. Bu durumda semptomlar kaybolana kadar metotreksat tedavisine ara verilmelidir.

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

İdrar pH değeri 7,0'ın altında ise, orta-yüksek veya yüksek dozda METHOTREXAT "EBEWE" tedavisine başlanmamalıdır. İdrarın alkalileşmesi, en azından METHOTREXAT "EBEWE" 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. Metotreksat tedavisi sırasında meydana gelen pulmoner semptomlar (özellikle kuru, balgamsız öksürük) veya spesifik olmayan pnömoni, potansiyel olarak tehlikeli bir lezyonun belirtisi olabilir ve tedavinin durdurularak dikkatli bir gözlem yapılmasını gerektirir. Klinik tablo değişse de, metotreksattan kaynaklanan bir akciğer hastalığı gelişen hastalarda genellikle ateş, öksürük, nefes almada zorluk ve hipoksemi gibi şikayetler meydana gelir. Enfeksiyon olmadığını göstermek için göğüs röntgeni çekilmelidir. Tedavinin herhangi bir anında ve düşük dozlarda gelişen akut ve kronik interstisyel pnömoni, çoğu zaman kan eozinofilisi ve plevral efüzyon ile birlikte görülebilir. Bu hastalıklar her zaman geri dönüşlü değildir ve ölümler raporlanmıştır. Hastalar tüm takip vizitelerinde izlenmelidir. Hastalar pnömoni riskleri hakkında bilgilendirilmeli ve kalıcı bir öksürük veya nefes darlığı oluşması durumunda derhal hekimine 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.

Ayrıca romatolojik ve benzer endikasyonlarda metotreksat kullanımı ile pulmoner alveoler kanama bildirilmiştir. Bu olay, vaskülit ve diğer komorbiditelerle de ilişkili olabilir. Pulmoner alveoler kanama şüphesi varsa, tanıyı doğrulamak için derhal muayene yapılmalıdır.

Akciğere bağlı belirtiler çok hızlı bir tanı gerektirmekle beraber metotreksat 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.

Ayrıca kronik bir enfeksiyonun (örn.: Herpes zoster, tüberküloz, hepatit B veya C) varlığında da aktive olması söz konusu olabileceği için özellikle dikkat edilmelidir.

Daha önce yoğun radyoterapi gören, genel durumu bozuk olan ve yaşlı hastaların yakından takip edilmesi zorunludur.

Tedavi başlangıcında, doz ayarlaması sırasında veya metotreksat seviyelerindeki artış nedeniyle risk teşkil eden durumlarda (örneğin, dehidratasyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, non-steroidal anti-romatizmal ilaçlar gibi başka ilaçların eş zamanlı olarak kullanılması gibi) daha sık incelemeler gerekli olabilir.

Radyasyon tarafından oluşan dermatit ve 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'nın 6,5-7,0 ile alkalizasyonu ve yüksek miktarda idrar çıkışı önerilir.

Metotreksat tedavisi sırasında ve tedavinin sonlandırılmasından kısa bir süre sonra fertilitte bozukluğu, oligospermi, mensturasyon bozukluğu ve amenore raporlanmıştır. Buna ek olarak, metotreksat insanlarda embriyotoksisiteye, düşüklere ve doğum kusurlarına neden olur. Bu nedenle, doğurganlık yaşındaki erkek ve kadın hastalara metotreksatın üreme üzerindeki olası etkileri anlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Erkeklerde kullanımı:

Metotreksat genotoksik olabilir. Metotreksat ile tedavi edilen erkeklerin tedavi süresince ve tedaviden sonraki 6 ay içerisinde baba olmamaları önerilir. Metotreksatla tedavi şiddetli ve muhtemel geri dönüşümsüz spermatogenez bozukluklarına yol açabileceği için, erkeklerde tedavi öncesinde olası sperm korunması hakkında tıbbi destek almaları önerilir (bkz. Bölüm 4.6).

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 fetus üzerinde görülebilecek advers reaksiyon riskleri hakkında tıbbi danışma alınmalıdır.

METHOTREXAT “EBEWE” tablet yardımcı madde olarak laktöz monohidrat içerdiğinden nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-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. METOTREXAT “EBEWE” tedavisi sırasında alkol kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Levetirasetam

Levetirasetam ile metotreksatın birlikte 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.

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, penisilin ve sülfanomidler metotreksatın renal klirensini azaltabilir, böylece yükselen metotreksat serum konsantrasyonlarında eş zamanlı olarak hematolojik ve gastrointestinal toksisite oluşabilir.

Tübüler renal sekresyon siprofloksasin ile azalır. Metotreksatın siprofloksasin ile eş zamanlı kullanımı yakından izlenmelidir.

Salisilatlar, fenilbutazon, fenitoin, barbitüratlar, doksorubisin, sakinleştirici ilaçlar, oral kontraseptifler, tetrasiklinler, amidopirin türevleri, sülfonamidler, probenesid, sülfonilüreler, penisilinler, pristinamisin, kloramfenikol ve p-aminobenzoik asitler metotreksatı serum albüminine bağlandığı yerden uzaklaştırarak biyoyararlanımını artırarak dolaylı bir doz artışına yol açarlar. Bu nedenle metotreksat ile eş zamanlı kullanımı yakından izlenmelidir.

Para-aminohipürik asit, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, probenesid, sülfonamidler ve diğer zayıf organik asitler metotreksatın tübül sekresyonunu azaltarak da dolaylı bir doz artışı etkisi gösterebilirler.

P-aminobenzoik asitler, non-steroidal antiflojistikler, probenesid, salisilatlar, sülfonamidler ve diğer zayıf organik asitler metotreksatın tübül sekresyonu azaltarak dolaylı bir doz artışı etkisi gösterebilir ve özellikle de düşük doz alanında metotreksat toksisitesini arttırabilir. Bu nedenle metotreksat ile eş zamanlı kullanımı yakından izlenmelidir.

Hayvan çalışmalarında, salisilik asit içeren non-steroidal antiflojistik ilaçların (NSAR'lar) metotreksatın tübül sekresyonunu azalttığı ve yüksek metotreksat seviyelerinden dolayı toksisitelerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bu ilaçların düşük doz metotreksat ile eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

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 potansiyel advers reaksiyonlara neden olabilen tıbbi ürünlerle tedavide (veya öncesinde) (örn: sülfonamidler, trimetoprim-sulfametoksazol, sitostatik kloramfenikol, pirimetamin, amidopirin türevleri, fenitoin, sitotoksikler) belirgin hematopoitik bozuklukların gelişme ihtimali düşünülmelidir.

Folat eksikliğine yol açan tıbbi ürünler:

Folat eksikliğine yol açan tıbbi ürünlerin (örn: sülfonamidler, trimetoprim-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 metotreksatın etkililiğini etkileyebilir.

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

Diğer antiromatizmal tıbbi ürünler:

Metotreksat diğer antiromatizmal tıbbi ürünlerle (örn: altın bileşikleri, penisilamin, hidrosiklorokin, 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 gözlemlenmiştir.

Proton-pompası inhibitörü:

Omeprazol, pantoprazol veya lansoprazol gibi proton pompası inhibitörlerinin birlikte uygulanması, metotreksatın renal eliminasyonunun gecikmesine ya da inhibisyonuna yol açar. Bu durum ise, metotreksat toksisitesinin klinik belirti ve semptomlarının eşlik ettiği plazmadaki metotreksat seviyelerinin artmasına neden olur. Pantoprazol ile kombinasyonda, bir vakada titreme ve miyalji ile beraber 7-hidroksimetotreksat metabolitinin renal eliminasyonunun inhibe olduğu bildirilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkat edilmelidir.

Kafein ya da teofilin içeren içecekler:

Metotreksat teofilin klirensini azaltabilir. Bu nedenle metotreksat tedavisiyle eş zamanlı verildiğinde teofilin 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.

Diğer:

Yüksek metotreksat dozları ile nefrotoksik kemoterapi ilaçlarının (örneğin sisplatin) kombinasyon tedavisinde renal toksisitede artış görülebilir.

L-asparaginaz ile eş zamanlı uygulamanın metotreksat üzerinde antagonistik bir etkisi bulunmaktadır.

Prednizon, vinkristin ve 6-merkaptopürine ek olarak yüksek doz metotreksat tedavisi ile kalsiyum folinat kurtarmanın indüksiyon tedavisi sırasında akut lenfositik lösemili hastalarda fenitoin plazma seviyelerinde azalma gözlenmiştir.

Metotreksat ile merkaptopürin eş zamanlı verildiğinde, merkaptopürin biyoyararlanımı metabolizmasının baskılanması sonucu artabilir. Bu gibi olgularda doz ayarlaması gerekli olabilir.

Metotreksat ile sitarabin eş zamanlı verildiğinde, baş ağrısından felce, koma ve inme benzeri epizodlara kadar değişebilen şiddetli nörolojik yan etkilerin riskinde artış olabilir.

Metotreksat ile antikoagülan ilaçlar arasında (metotreksatın kan seviyesini düşürür) ve metotreksat ile 5-florourasil (5-florourasilin yarılanma ömrünü uzatır) arasında farmakokinetik etkileşimler dikkate alınmalıdır.

Diğer sitotoksik ajanlar ile kombinasyonda, gecikmiş metotreksat klirensinin geciktiği dikkate alınmalıdır.

Leflunomid ve metotreksatın birlikte kullanımını pansitopeni riskini artırabilir.

Metotreksat, merkaptopürinlerin plazma konsantrasyonlarının artmasına yol açar. Bu etkin maddeyi içeren ilaçların kombinasyonlarında dozun buna göre ayarlanması gerekir. Triamteren ve metotreksatın birlikte kullanımıyla ilişkili olarak kemik iliği supresyonu ve folat seviyelerinde azalma bildirilmiştir.

Amiodaron, psöriyazis tedavisi için metotreksat alan hastalarda ülserleşen deri lezyonlarına neden olmuştur.

Bazı psöriyazis hastalarında, eşlik eden metotreksat ve PUVA tedavisi ile birlikte deri kanseri bildirilmiştir.

Özellikle enfeksiyona duyarlılığın yüksek olduğu ortopedik cerrahide metotreksat ile bağışıklık düzenleyici ajanların kombinasyonu dikkatli şekilde yapılmalıdır. Nitröz oksit içeren anestetikler, metotreksattan kaynaklanan folat metabolizmasındaki bozukluğu artırarak şiddetli ve öngörülemeyen miyelosüpresyon ve stomatite yol açabilir. Bu etki kalsiyum folinat verilmesiyle azaltılabilir.

Kolestiramin, metotreksatın enterohepatik döngüsünü engelleyerek renal olmayan eliminasyonunu artırabilir.

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

Metotreksat, bağışıklık sistemi üzerindeki etkisine göre, aşılarla verilen yanıtı bozabilir ve immünolojik testlerin sonuçlarını etkileyebilir. Canlı aşılarda eşzamanlı aşılama metotreksat kullanımı sırasında yapılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pirimetamin veya kotrimoksazol metotreksat ile kombinasyon halinde kullanıldığında, muhtemelen bu maddeler ve metotreksatın (sülfonamidler ile metotreksat etkileşimleri) neden olduğu dihidrofolat redüktaz inhibisyonuna bağlı olarak pansitopeniye neden olabilir.

Metotreksat herpes zosteri ya da önceden herpetik nevraljisi olan hastalara kortikosteroidler ile eş zamanlı uygulandığı zaman bireysel olgularda yaygın herpes zosteriye neden olmuştur.

Metotreksat kumarin benzeri oral antikoagulanların (asenokumarol, fenprokumon) etkilerini artırabilir. Böylece, protrombin süresi artarken kumarin türevlerinin parçalanması azalır.

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 fetus üzerinde görülebilecek advers reaksiyon riskleri hakkında tıbbi danışma alınmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında onkolojik olmayan endikasyonlar için metotreksat kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Metotreksat tedavisi sırasında ve metotreksat kesildikten altı ay sonrasına kadar gebe kalındığı takdirde bebek üzerinde tedaviye bağlı zararlı etki riski konusunda tıbbi tavsiyeler verilmeli ve fetüsün normal gelişimini doğrulamak için ultrason taraması yapılmalıdır.

Hayvan çalışmalarında metotreksat özellikle de birinci trimesterde üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Metotreksatın insanda teratojenik olduğu görülmüştür; fetal ölüm ve/veya konjenital anormalliklere (örn. kranial, kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi ve ekstremitelerde anormallikler) neden olduğu bildirilmiştir.

Metotreksat insanlar için, gebelik sırasındaki maruziyette spontan abortus, intrauterin gelişim bozuklukları ve konjenital defekt riskini arttıran güçlü bir teratojendir.

- Spontan abortus vakaları, düşük doz (30 mg/hafta'dan az) metotreksat tedavisi alan gebe kadınların %42,5'inde gözlenmiştir. Metotreksattan farklı bir ilaçla tedavi edilen benzer hastalığa sahip kadın hastalarda düşük oranı % 22,5 olarak bildirilmiştir.
- Gebelik sırasında düşük doz (30 mg/hafta'dan az) metotreksat tedavisi alan kadınlarda canlı doğumdaki şiddetli doğum defektlerinin oranı %6,6'dır. Metotreksattan farklı bir ilaçla tedavi edilen benzer hastalığa sahip kadın hastalarda canlı doğumların yaklaşık %4'ü etkilenmiştir.

Gebelikte 30 mg/haftadan daha yüksek metotreksat dozlarına maruz kalma konusunda yeterli veri bulunmamakla birlikte, spontan düşük ve konjenital malformasyon oranlarının daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Metotreksatın gebelikten önce kesilmiş olduğu vakalarda hamileliğin normal seyrettiği bildirilmiştir.

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 / Fertilité

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

Metotreksat genotoksik etkilere sahip olabileceğinden, hamile kalmayı planlayan kadın hastalar tedaviye başlamadan önce genetik danışmanlık almalıdır.

Erkek hastalara tedaviye başlanmadan önce spermlerinin korunması konusunda tavsiyede bulunulmalıdır. Metotreksat, spermatogenezi ve oogenezi etkiler ve fertilitéyi azaltabilir. Metotreksatın insanlarda tedavi kesildikten sonra kısa bir süre için oligospermi, menstrüel bozukluklar ve amenoreye neden olduğu bildirilmiştir. Bu etkilerin tedavi kesildikten sonra vakaların birçoğunda tersine çevrilebilir olduğu düşünülmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tedavi boyunca yorgunluk, baş dönmesi 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. Aşağıda listelenen şiddetli yan etkilerden bazıları çok nadir durumlarda ani ölümlere yol açabilir.

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 trombositopeni, lökopeni, baş ağrısı, baş dönmesi, öksürük, anoreksi, ishal, kreatinin klirensinde azalma, karaciğer enzimlerinde artış, bulantı, kusma, oral ve faringeal mukoza ülserleri (özellikle metotreksat uygulamasından sonraki ilk 24-48 saat içerisinde) karın ağrısı, artmış karaciğer enzimleri ve bilirubin; alopesi, azalmış kreatinin klirensi, yorgunluk ve halsizliktir.

Oral mukozanın ülserleri genellikle toksisitenin ilk klinik belirtileridir.

Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın:	Herpes zoster
Yaygın olmayan:	Ölümlü sonuçlanabilen fırsatçı enfeksiyonlar
Seyrek:	Sepsis (ölümcül seyredenler dahil)
Çok seyrek:	Herpes-simplex-hepatit, kriptokokus, histoplazmozis, sitomegalovirüs enfeksiyonları (pnömoni dahil), dissemine herpes simplex, nokardiozis, Pneumocystitis-jirovecii-pnömonisi*
Bilinmiyor:	Pnömoni, Hepatit B enfeksiyonunun reaktivasyonu, hepatit C enfeksiyonunun şiddetlenmesi

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın olmayan:	Malign lenfomalar * (bkz. Bölüm 4.4)
-----------------	--------------------------------------

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Trombositopeni, lökopeni
Yaygın:	Anemi, pansitopeni, kemik iliği baskılanması, agranülositoz
Seyrek:	Megaloblastik anemi
Çok seyrek:	Aplastik anemi; eozinofili, nütropeni, lenfadenopati (kısmen geri dönüşlü), lenfoproliferatif bozukluk (kısmen geri dönüşlü).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:	Anafilaktik şokla sonuçlanabilen alerjik reaksiyonlar, immün süpresyon
Çok seyrek:	Hipo-gammaglobulinemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan:	Diabetes mellitus
-----------------	-------------------

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:	Depresyon
Seyrek:	Duygudurum değişiklikleri, geçici algı bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın:	Sersemlik, parestezi
Yaygın olmayan:	Hemiparezi, konfüzyon
Seyrek:	Parezi, dizatri ve afazi dahil konuşma bozuklukları, lökoensefalopati
Çok seyrek:	Anormal kraniyal duyuşsal algılamalar, ağrı, ekstremitelerde kas zayıflığı veya parestezi, tat değişiklikleri (metalik tat), menenjizm (felç, kusma) ile seyreden akut aseptik menenjit
Bilinmiyor:	Nörotoksisite, araknoidit, parapleji, stupor, ataksi, demans, beyin omurilik sıvısının basınç artışı

Göz hastalıkları

Yaygın:	Konjunktivit
Seyrek:	Görme bozuklukları (kısmen şiddetli), şiddetli retinal ven trombozu
Çok seyrek:	Periorbital ödem, blefarit, epifora ve fotofobi, geçici körlük, görme kaybı

Kardiyak hastalıkları

Seyrek:	Perikardiyal tamponad, perikardiyal effüzyon, perikardit
---------	--

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan:	Vaskülit alerjik vaskülit
Seyrek:	Hipotansiyon, tromboembolik olaylar (arteriyel ve serebral tromboz, tromboflebit, derin ven trombozu)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın:	Öksürük
Yaygın:	İnterstisyel alveolit / pnömoni nedeniyle pulmoner komplikasyonlar ve bunların sonucu ölüm vakaları (metotreksat tedavisinin dozu ve süresine bağlı olmaksızın)
Yaygın olmayan:	Pulmoner fibrozis, plevral effüzyon
Seyrek:	Farenjit, solunum durması, pulmoner emboli
Çok seyrek:	Kronik interstisyel akciğer hastalığı, solunum fonksiyon testinde öksürük, dispne ve patolojik değişiklikler gibi bronşiyal astım reaksiyonları
Bilinmiyor:	Göğüs ağrısı, hipoksi, pulmoner alveoler hemoraji

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:	Abdominal ağrı, diyare (özellikle metotreksat uygulamasından sonraki ilk 24-48 saat içinde), iştah kaybı, bulantı, kusma, enflamasyon, ağız ve boğaz mukoza zarının ülseri (özellikle metotreksat uygulamasından sonra ilk 24-48 saat içerisinde)
Yaygın olmayan:	Gastrointestinal ülserler ve kanama, pankreatit,
Seyrek:	Enterit, melena, diş eti iltihabı
Çok seyrek:	Hematemez
Bilinmiyor:	İnfektif olmayan peritonit, toksik megakolon, intestinal perforasyon, glossit.

Hepato-bilier hastalıklar*

Çok yaygın:	Karaciğer enzimlerinde yükselme (ALT [SGPT], AST [SGOT], alkalın fosfataz ve bilirubin)
Yaygın olmayan:	Hepatotoksisite, hepatik steatoz, kronik karaciğer fibrozu ve siroz, serum albümininde düşüş
Seyrek:	Akut hepatit
Çok seyrek:	Kronik hepatitin reaktivasyonu, akut karaciğer nekrozu, karaciğer yetmezliği (Ayrıca bölüm 4.4'te yer alan açıklamalara da bakınız).

Deri ve deri altı doku hastalıkları*

Çok yaygın:	Alopesi
Yaygın:	Döküntü, eritem, kaşıntı, ışığa duyarlılık, deri ülserasyonları
Yaygın olmayan:	Şiddetli toksik etkiler: herpetiform deri döküntüleri, Stevens-Johnson sendromu*, toksik epidermal nekroliz (Lyell' sendromu)*; Ürtiker, deride pigmentasyon artışı, noduleoz, psoriatik plakların ağrılı erozyonları, bozulmuş yara iyileşmesi.
Seyrek:	Tırnaklarda pigmentasyon değişiklikleri, onikoliz, akne, peteşi, ekimoz, eritema multiforme, deride eritematöz kabarmalar
Çok seyrek:	Akut paronişi, fönküloz, telenjiyektazi
Bilinmiyor:	Eozinofili ve sistemik semptomlar ile ilaç reaksiyonu (DRESS), dermatit

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:	Atralji, miyalji, osteoporoz
Seyrek:	Stres kırığı
Bilinmiyor:	Çene osteonekrozu (lenfoproliferatif hastalıklara sekonder)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın:	Kreatinin klirensinde azalma
Yaygın olmayan:	Nefropati, böbrek yetmezliği, mesane boşaltım bozuklukları, mesane iltihabı ve ülserasyonu (muhtemelen hematüri), dizüri, oligüri, anüri
Seyrek:	Hiperürisemi, kanda üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış, azotemi
Çok seyrek:	Proteinüri, hematüri

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar

Yaygın olmayan:	Fetal malformasyonlar
Seyrek:	Düşük
Çok seyrek:	Fetal ölüm

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan:	Vajinal ülser ve enflamasyon
Seyrek:	Geçici oligospermi, mensturasyon bozukluğu
Çok seyrek:	Oogenez ve spermatogenez bozukluğu*, libido kaybı, impotens, vajinal akıntı, mensturasyon bozukluğu, kısırlık*, jinekomasti
Bilinmiyor:	Ürogenital disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:	Bitkinlik, halsizlik
Yaygın olmayan:	Pireksi
Çok seyrek:	Titreme

* Ciddi yan etkiler hakkında bilgi için Bölüm 4.4'e bakınız.

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.

Oral doz aşımına ilişkin raparlarda haftalık doz yanlılıkla 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 aşimleri 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.

Metotreksat ile kalsiyum folinat uygulaması arasında zaman aralığı uzadıkça kalsiyum folinat etkililiği azalır. Kalsiyum folinat uygulamasının optimum doz ve süresini tayin etmek için metotreksat serum seviyeleri izlenmelidir.

Düşük metotreksat dozlarında lökosit seviyesinin düşmesi durumunda: Derhal 6-12 mg kalsiyum folinat intravenöz veya intramusküler olarak uygulanmalı; ardından aynı doz 3-6 saat aralıklarla (en az 4 kez) uygulanmalıdır.

Çok büyük doz aşımı vakalarında, renal tübüllerde metotreksat ve/veya metabolitlerinin çökmesinin önlenmesi için hidrasyon ve üriner alkalizasyon gerekebilir. Eğer intoksikasyona akut böbrek yetmezliği gibi ciddi bir gecikmiş eliminasyon neden olmuş ise, hemodiyaliz ve/veya hemoperfüzyon yapılması düşünülmelidir. Ne hemodiyalizin ne de peritoneal diyalizin metotreksat eliminasyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Yüksek akışlı bir diyalizör kullanılarak gerçekleştirilen akut, intemittant hemodiyaliz ile etkili bir metotreksat klirensi olduğu bildirilmiştir.

Romatoid artrit, poliartritik juvenil idiyomatik artrit, psöriyatik artrit veya psöriyazis vulgaris’li 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 ilaçlar, B₁₂ vitamini eksikliğini maskeleyebilir. Folik asit içeren ilaçları kullanmadan önce, özellikle 50 yaş üzeri yetişkinlerde, mevcut bir B₁₂ vitamin eksikliği maskelenmiş olabileceğinden B₁₂ 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 hücrel 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 hücrel çoğalma normal dokulardakinden daha fazladır ve metotreksat, normal dokulara 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:

Metotreksat, oral uygulamadan sonra mide bağırsak yolundan emilir. Düşük dozda (7,5 mg/m² ile 80 mg/m² vücut yüzeyi) metotreksatın ortalama biyoyararlanımı yaklaşık % 70'dir, ancak belirgin bireyler arası ve birey içi dalgalanmalar (%25-100) mümkündür. Azami serum konsantrasyonları 1-2 saat içinde ulaşılır.

Metotreksatın yaklaşık %50'si plazma proteinlerine bağlanır. Dağılımdan sonra, poliglutamat formunda yüksek konsantrasyonlar özellikle karaciğer, böbrekler ve dalakta bulunabilir ve haftalar veya aylarca kalabilir.

Dağılım:

En yüksek konsantrasyonda metotreksat böbrekler, safra kesesi, dalak, karaciğer, deri ve ince ve kalın bağırsaklarda bulunur.

“Üçüncü boşluk” (assit veya plevral efüzyon) denilen vücut boşluklarına metotreksat yavaşça girer ve sadece yavaşça salınır bu durum toksisitede artışa neden olabilir. Terapötik dozlardaki oral veya paranteral uygulamalarda, metotreksat kan-beyin-omurilik sıvısı bariyerini geçmez. Yalnızca intratekal uygulamadan veya yüksek doz terapısından sonra terapötik olarak etkili dozlar beyin-omurilik sıvısında bulunmuştur.

Düşük dozlarda uygulandığında, metotreksat minimum miktarlarda beyin-omurilik sıvısına geçer; yüksek dozlarda (300 mg/kg vücut ağırlığı), 4 ve 7 µg/mL arasındaki konsantrasyonlar beyin omurilik sıvısında ölçülmüştür. Medyan terminal yarı ömrü 6-7 saattir, önemli ölçüde değişkenlik gösterebilir (3-17 saat). Assit veya plevral efüzyon gibi vücut boşluklarında (“üçüncü boşluk”), yarı ömür dört kata kadar artabilir.

Biyotransformasyon:

Emilimden sonra, metotreksat hepatik ve hücre-içi biyotransformana girer ve poliglutamatlara dönüşür, poliglutamatlar hidrolaz enzimleri ile tekrar metotreksata dönüştürülebilir. Bu poliglutamatlar, dihidrofolat redüktaz ve timidilat sentetaz inhibitörleri olarak davranır. Az miktarda metotreksat poliglutamat, daha uzun bir süre dokularda kalabilir. Bu aktif metabolitlerin etkilerinin artış süresi ve tutulumu hücre, doku ve tümör tipine göre değişkenlik gösterir. Olağan dozlarda, az bir miktar metotreksat 7-hidroksimetotreksata metabolize olur, daha yüksek dozlarda bu metabolitin birikmesi kayda değer miktarda olabilir. 7-hidroksimetotreksatın suda çözünmesi, orijinal molekülün beşte üçü kadardır.

Düşük metotreksat dozlarının (30mg/m² vücut yüzey alanı) uygulanmasında terminal yarı ömür yaklaşık 3-10 saattir.

Eliminasyon:

Metotreksat eliminasyonu ağırlıklı olarak böbreklerden, glomerular filtrasyon ve proksimal tübülden aktif sekresyon yoluyla olur. Atılım, uygulama yolu ve doza bağlıdır. İntravenöz uygulamadan sonra, uygulanan dozun %80-90'ı, idrar yoluyla 24-30 saat içinde değişmeden atılır. Safra atılımı limitlidir, uygulanan dozun maksimum %10'una ulaşabilir. Metotreksat,

belirgin olarak enterohepatik döngüye girer, böylece uygulanan dozun maksimum %10'luk miktarı feçes aracılığıyla atılır. İntravenöz enjeksiyondan sonra, metotreksat bir kaç dakika süren bir dağılım fazına girer. Metotreksat ikinci 12-24 saatlik faz sırasında, 2-3 saatlik bir plazma yarılanma ömrü ile üçüncü faz sırasında 12-24 saatlik plazma yarılanma ömrü ile atılır. Böbrek fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda, eliminasyonda gecikme beklenir, bu durum ciddi beklenmeyen etkilerin oluşmasına yol açabilir. Metotreksat klirensi ve endojen kreatinin klirensi arasında iyi bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Azalan karaciğer fonksiyonu olan hastalarda atılımın bozulup bozulmadığı henüz bilinmemektedir. Metotreksat, fare ve maymunlarda plasenta bariyerini geçer.

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 araştırmalar da 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 (sıçan, fare, tavşan, kedi) dört türde tespit edilmiştir. Rhesus maymunlarda insanlardakine benzer malformasyonlar oluşmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz

Magnezyum stearat

Kolloidal silikon dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan korunarak orijinal kutusunda saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda 1 adet, beyaz polietilen spiralli kapaklı, beyaz polipropilen şişede 50 veya 100 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

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad. No: 6
34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI:

129/45

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ