

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

METHOTREXAT "EBEWE" PFS 7,5 mg / 0,75 ml Kullanıma Hazır Enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 kullanıma hazır enjektör 0,75 ml'sinde 7,5 mg susuz metotreksat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 5,175 mg

Sodyum hidroksit 1,337 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektörde enjeksiyonluk çözelti.
Berrak, sarı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

METHOTREXAT "EBEWE" PFS :

- Yetişkin hastalardaki aktif romatoid artritte non-steroid antiinflatuar ilaçlara (NSAİİ) cevabın yetersiz olduğu aktif juvenil idiopatik artrit (JİA) poliartritik formları,
- Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen yetişkin hastalardaki şiddetli ve jeneralize psöriazis ve aktif psöriatik artritte,
- Tiyopürin tedavisine yanıt vermeyen veya toleransı olmayan yetişkin hastalarda hafif veya orta şiddetli Crohn hastalığının tedavisinde tek başına veya kortikosteroidler ile kombine olarak kullanımı endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Metotreksat dozuna ilişkin önemli uyarı:

Romatizma hastalıkları ya da deri hastalıkları tedavisi için metotreksat haftada bir kere kullanılmalıdır.

Metotreksatın yanlış dozda kullanımı ölümcül seyir dahil olmak üzere ciddi istenmeyen etkilere yol açabilir. Lütfen KÜB'ün bu paragrafını dikkatlice okuyunuz.

METHOTREXAT "EBEWE" PFS sadece, tıbbi ürünün çeşitli özellikleri ve etki mekanizması konusunda tecrübeli doktorlar tarafından reçetelendirilebilir. METHOTREXAT "EBEWE" PFS haftada bir kez enjekte edilir.

METHOTREXAT "EBEWE" PFS'nin haftada bir kere uygulandığı hastaya açıkça ifade edilmelidir. Haftada belirli bir günün "enjeksiyon günü" olarak belirlenmesi tavsiye edilir.

Uygulama düzenli olarak sağlık uzmanları tarafından yapılmalıdır. Eğer tıbbi durum izin verirse, müdahale eden doktor, seçilmiş vakalarda, hastanın kendi kendisine uygulama yetkisini verebilir. Bu durumda tedavi eden hekimden uygulamaya dair detaylı talimatların alınması zorunludur.

Romatoid artritli hastalarda

İlacı alan kişiye has (idiyosinkratik) advers etkileri belirlemek amacıyla tedavinin başlamasından bir hafta önce bir test dozunun parenteral olarak uygulanması tavsiye edilmektedir.

Tavsiye edilen başlangıç dozu, haftada bir kez subkütan, intramüsküler veya intravenöz olarak uygulanan 7.5 mg metotreksattır. Hastalığın kişideki aktivitesine ve hastanın toleransına bağlı olarak başlangıç dozu dereceli olarak haftada 2.5 mg artırılabilir. Haftalık doz 25 mg'ı geçmemelidir. Ancak, haftalık 20 mg'ı aşan dozlar özellikle kemik iliği baskılanmasında olmak üzere, belirgin toksisite artışına neden olabilir. Yaklaşık 4-8 hafta sonra, tedaviye cevap beklenebilir. Terapötik olarak istenilen sonucun elde edilmesi üzerine doz dereceli olarak en düşük etkin idame dozuna azaltılmalıdır.

Psöriyazis vulgaris ve psöriyatik artrit şiddetli türleri olan hastalarda dozaj

Tedaviden bir hafta önce idiyosinkratik advers etkileri ortaya çıkaracak, 5-10 mg'lık bir test dozunun parenteral olarak uygulanması tavsiye edilmektedir. Tavsiye edilen başlangıç dozu, haftada bir kez subkütan, intramüsküler veya intravenöz olarak uygulanan 7.5 mg metotreksattır. Doz gerektiği kadar artırılmalıdır fakat haftalık maksimum doz 30 mg'ı geçmemelidir. Yaklaşık 2-6 hafta sonra, tedaviye cevap beklenebilir. Terapötik olarak istenilen sonucun elde edilmesi üzerine doz dereceli olarak en düşük etkin idame dozuna azaltılmalıdır.

Crohn hastalığı olan yetişkin hastalarda doz:

- Başlangıç tedavisi:

Subkutan, intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanan 25 mg/hafta

- İdame tedavisi:

Subkutan, intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanan 15 mg/hafta

Pediyatrik popülasyonda METHOTREXAT "EBEWE" PFS'nin Crohn hastalığının tedavisi için kullanımı ile ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

METHOTREXAT "EBEWE" PFS ile romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit, şiddetli psöriyazis vulgaris ve psöriyatik artrit tedavisi uzun dönemli tedavi gerektirir.

Romatoid artrit

Romatoid artritli hastalarda tedaviye cevap 4-8 haftadan sonra beklenir. Belirtiler tedavinin kesilmesinden sonra geri gelebilir.

Psöriyazis vulgaris ve psöriyatik artrit şiddetli türleri

Tedaviye cevap genelde 2-6 haftadan sonra beklenebilir. Klinik resme ve laboratuvar parametrelerine bağlı olarak, tedaviye daha sonra devam edilir ya da tedavi kesilir.

Uygulama şekli:

Tıbbi ürün sadece tek kullanım içindir.

METHOTREXAT "EBEWE" PFS enjeksiyon intramüsküler, intravenöz veya subkütan yolla verilebilir.

Yetişkinlerde, intravenöz uygulama bolus enjeksiyon olarak verilmelidir.

Ayrıca Bölüm 6.6'ya bakınız.

Toplam tedavi süresine doktor tarafından karar verilmelidir.

Çözelti kullanımdan önce gözle incelenmelidir.

Sadece, partikül içermeyen, berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

METHOTREXAT "EBEWE" PFS'in deri ve mukoza ile herhangi bir temasından kaçınılmalıdır. Bulaşma durumunda etkilenen bölümler hemen bol su ile durulanmalıdır. Bölüm 6.6'ya bakınız.

Not: Eğer oral uygulama parenteral uygulamayla değiştiriliyorsa oral uygulamadan sonra metotreksatın değişken biyoyararlanımına bağlı olarak bir doz azaltılması gerekebilir.

Folik asit veya folinik asit eklenmesi ise mevcut tedavi koşullarına göre düşünülür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

METHOTREXAT "EBEWE" PFS böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Doz aşağıdaki gibi ayarlanmalıdır:

Kreatinin klirensi (ml/dak)	Uygulanması gereken doz %'si
>50	%100
20-50	%50
<20	METHOTREXAT "EBEWE" PFS kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

METHOTREXAT "EBEWE" PFS, 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:

Juvenil idiyopatik artrit poliartritik formlarının görüldüğü çocuklarda ve adolesanlardaki dozaj

Tavsiye edilen doz haftada 10-15 mg/m² vücut yüzey alanı/hafta'dır. Tedaviye cevap vermeyen durumlarda haftalık doz 20 mg/m² vücut yüzey alanı/hafta'ya artırılabilir. Ancak, doz artırılırsa, izleme sıklığında artış gerekir.

Çocuklarda ve ergenlerde intravenöz kullanım hakkında sınırlı veri bulunduğundan, parenteral uygulama subkütan ve intramüsküler enjeksiyonla sınırlıdır.

JİA'lı hastalar her zaman çocuk/ergen tedavisinde uzmanlaşmış romatoloji ünitesine sevk edilir.

3 yaşından küçük çocuklarda kullanım bu popülasyon için etkililik ve güvenlilikle ilgili yetersiz veri bulunduğundan tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

METHOTREXAT "EBEWE" PFS, aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- 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,
- İmmün yetersizlik
- Tüberküloz ve HIV gibi ciddi, akut veya kronik enfeksiyonlar,
- Ağız iltihabı, ağız boşluğu ülserleri ve bilinen aktif gastrointestinal ülserler,
- Gebelik ve laktasyon (Bkz. Bölüm 4.6),
- Canlı aşılarla eş zamanlı olarak kullanımı.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar, tedavinin her gün değil **haftada bir kez** uygulanması gerektiği konusunda tam olarak bilgilendirilmelidir.

Tedavi altındaki hastalar, olası toksik etki belirtileri veya advers reaksiyonların ortaya çıkarılması ve gecikmeksizin değerlendirilmesi bakımından uygun bir kontrole tabi tutulmalıdır.

Bu yüzden METHOTREXAT "EBEWE" PFS sadece antimetabolitlerle tedavi konusunda bilgi ve tecrübesi olan doktorların denetimi altında uygulanmalıdır.

Şiddetli ve hatta ölümcül toksik reaksiyon olasılığı dolayısıyla, hasta doktor tarafından riskler (toksisitenin erken işaretleri ve belirtileri dahil olmak üzere) ve tavsiye edilen güvenlik ölçümleri hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir.

Hastalar, intoksikasyon belirtileri ile birlikte intoksikasyon semptomlarının takip eden gerekli gözetimleri (düzenli laboratuvar testleri dahil) konusunda derhal doktora başvurularının gerekliliği konusunda da bilgilendirilmelidir.

20 mg/haftayı aşan dozlar, özellikle kemik iliği baskılanması olmak üzere toksisitede belirgin artışa neden olur.

Tedaviye ara verildiği sırada ya da ara verildikten kısa bir süre sonra, metotreksatın insanlarda fertilitede bozulma, sperm sayısında azalma, menstrüal bozukluk ve amenoreye yol açtığı bildirilmiştir. Buna ek olarak, metotreksat insanlarda embriyotoksisite, düşük ve fetal defekte neden olur. Bu yüzden üremeye etki eden olası riskler, çocuk sahibi olma potansiyeli olan erkek ve kadınlarla tartışılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.6). Metotreksat ile tedavi edilen erkeklerin tedavi sırasında ya da tedaviden en az 6 ay sonrasında baba olmamaları tavsiye edilir. Metotreksat ile tedavi, spermatojenezde ciddi ve geri döndürülemez bozukluklara yol açtığından, tedaviye başlamadan önce erkekler spermelerini koruma ihtimali konusunda tavsiye alınmalıdır.

Metotreksat tedavisi gören kanser hastalarında ensefalopati / lökoensefalopati raporlanmıştır ve onkolojik olmayan endikasyonlarda metotreksat tedavisi alanlarda bu durum dışlanamaz.

Metotreksatın deri ve mukoza ile temasından kaçınılmalıdır. Kontaminasyon durumunda, ilgili kısımlar bol su ile durulanmalıdır.

Önerilen kontrol muayeneleri ve koruyucu önlemler:

Tedaviye başlamadan önce ya da tedaviye ara verildikten sonra tekrar başlarken:

Lökosit formülü ve trombosit sayımı, karaciğer enzimleri, bilirubin, serum albümin, göğüs röntgeni ve böbrek fonksiyonu testleri ile birlikte tam kan sayımı. Klinik olarak bulgu varsa tüberküloz ile hepatit olasılığı kontrol edilmelidir.

Tedavi sırasında (ilk iki hafta haftalık, sonraki ay her iki hafta, daha sonra sonraki 6 ay süresince hastadaki lökosit sayısına ve dayanıklılığına bağlı olarak en az ayda bir kere ve bundan sonra her üç ayda bir):

Doz arttırılırken, izleme sıklığının da arttırılması düşünülmelidir. Özellikle yaşlı hastalarda toksisitenin erken belirtileri bakımından hastalar kısa aralıklarla incelenmelidir.

1. Mukozal değişiklikler açısından ağız boşluğunun ve boğazın incelenmesi.
2. Lökosit formülü 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) kullanan hastalarda kan sayımı ve trombositler yakından izlenmelidir. Metotreksatla uzun dönemli tedavi sırasında kemik iliği biyopsileri alınmalıdır.

Karaciğer fonksiyon testleri: Karaciğer toksisitesi başlangıcına özellikle dikkat edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde ya da karaciğer biyopsilerinde normal dışı bir durum olan ya da tedavi sırasında bu durumların geliştiği hastalarda tedaviye başlanmamalı veya tedavi sonlandırılmalıdır. Bu tip anormallikler iki hafta içinde normale döner ve ardından doktorun kararı ile tedaviye devam edilebilir.

Transaminazda standardın iki ila üç katına varan geçici artışlar hastaların %13-20'sinde bildirilmiştir. Karaciğerle ilişkili enzimlerde inatçı anomaliler ve/veya serum albüminde düşüş ciddi karaciğer toksisitesinin belirtisi olabilir.

Enzim tanıları morfolojik olarak belirlenebilen karaciğer toksisitesinin gelişimi için herhangi bir güvenilir tahmine izin vermez, bir başka deyişle normal transaminaz durumlarında bile, hepatik fibrozis sadece histolojik olarak tanımlanabilir ya da daha nadiren hepatosiroz da bulunabilir.

Romatolojik endikasyonlarda, hepatotoksisitenin izlenmesi için karaciğer biyopsisi yapılmasını destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Psöriyazisli hastalarda tedaviden önce ya da tedavi sırasında karaciğer biyopsi yapılma gerekliliği tartışmalı bir konudur. Birbirini izleyen karaciğer kimya testlerinin mi yoksa tip III kolajen propeptidinin mi karaciğer toksisitesini yeterli ölçüde saptayabildiği daha fazla araştırmayla ortaya

konulmalıdır. Bu değerlendirmede; risk faktörü taşımayan hastalar ile risk faktörü olan, örneğin daha önce aşırı alkol tüketen, karaciğer enzimlerinde sürekli artış olan, karaciğer hastalığı öyküsü olan, ailesinde kalıtsal karaciğer bozuklukları öyküsü olan, diyabeti olan, obez ve daha önce hepatotoksik ilaç veya kimyasallar ile uzun süreli ya da 1.5 g ya da daha fazla kümülatif dozluk metotreksat tedavisine maruz kalmış hastalar ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Karaciğer ile ilişkili enzimlerde sürekli artış olması durumunda dozun düşürülmesi ya da tedavinin sonlandırılması düşünölmelidir.

Metotreksat tedavisi sırasında *açıkça gerekli olmadığı* sürece, karaciğer üzerindeki olası toksik etkileri nedeniyle ilave 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. Bu durum eş zamanlı hematotoksik ilaçların uygulandığı hastalarda da geçerlidir.

Metotreksat tedavisi sırasında transaminazlardaki aralıklı artışın olmadığı izole olgularda hepatosiroz geliştiği için insüline bağımlı şeker hastalarında daha dikkatli olunmalıdır.

3. Böbrek fonksiyonu testleri ve idrar analizi yoluyla böbrek fonksiyonu izlenmelidir. Serum kreatinin artarsa, doz azaltılmalıdır. 2 mg/dl'nin üzerindeki serum kreatinin değerlerinde metotreksat ile tedavi yapılmamalıdır. Metotreksat büyük oranda böbrek yoluyla atıldığından, böbrek bozukluğunda advers olaylarla sonuçlanabilecek yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. Böbrek bozukluğu olası olgularda (örn. yaşlı hastalarda), yakın izleme yapılmalıdır. 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 geçerlidir. Sınırlı sayıda olsa bile böbrek bozukluğuna dair risk faktörlerinin olması durumunda eş zamanlı non-steroidal antiflojistik uygulama tavsiye edilmez. Ayrıca dehidratasyon da metotreksatın toksisitesini artırabilir.
4. Solunum sistemi: Akciğer fonksiyon bozukluğu bakımından hasta sorgulanmalı ve gerekiyorsa akciğer fonksiyon testi yapılmalıdır. Sıklıkla kan eozinofiliyle ilişkili akut ya da kronik intertisyel pnömoni oluşabilir ve ölümler bildirilmiştir. Semptomlar tipik olarak solunum güçlüğü, öksürük (özellikle kuru, balgamsız öksürük), göğüs ağrısı ve ateşi içerir, bu semptomlar için hastalar her bir takip vizitesinde izlenmelidir. Hastalar, pnömoni riski konusunda bilgilendirilmeli, ayrıca hastalara devam eden solunum güçlüğü ya da öksürük oluşursa hemen bir doktorla iletişime geçmeleri konusunda tavsiyede bulunulmalıdır.

Metotreksat akciğer semptomları olan hastalara uygulanmamalıdır ve enfeksiyon ve tümör olasılığını elemek için kapsamlı bir inceleme (göğüs röntgeni dahil olmak üzere) yapılmalıdır. Eğer metotreksatın akciğer hastalığına neden olduğundan şüpheleniliyorsa kortikosteroid tedavisi başlatılmalı ve metotreksat tedavisine yeniden başlanılmamalıdır.

Metotreksatın neden olduğu akciğer hastalıkları her zaman tamamen geri döndürülebilir değildir.

Pulmoner semptomlar, hızla tanı konulmasını ve metotreksat tedavisinin kesilmesini gerektirir. Metotreksattan kaynaklanan pnömoni gibi akciğer hastalıkları tedavinin herhangi bir zamanında aniden başlayabilir, her zaman geri döndürülebilir değildir ve şimdiye kadar tüm dozlarda bildirilmiştir (7.5 mg/hafta düşük dozlar dahil).

Metotreksat tedavisi sırasında ölümcül bir seyir alabilen *Pneumocystis carinii* pnömonisi de dahil fırsatçı enfeksiyon oluşabilir. Eğer bir hasta akciğerle ilgili semptomlar gösterirse *Pneumocystis carinii* pnömonisi ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Akciğer fonksiyonu bozuk hastalarda özel dikkat gereklidir.

İnaktif, kronik enfeksiyonların (örn. herpes zoster, tüberküloz, hepatit B veya C) varlığında, olası aktivasyona karşı dikkatli olunmalıdır.

5. Metotreksat, bağışıklık sistemi üzerindeki etkisine göre, aşılarla verilen yanıtı bozabilir ve immünolojik testlerin sonuçlarını etkileyebilir. Canlı aşılarda ile aşılama metotreksat kullanımı sırasında yapılmamalıdır.
6. Düşük doz metotreksat alan hastalarda malign lenfomalar oluşabilir; bu durumda metotreksat kullanımı sonlandırılmalıdır. Lenfomalar kendiliğinden gerilemezse, sitotoksik tedavinin başlatılması gerekir.

Karın boşluğunda ("üçüncü alan") patolojik olarak sıvı biriken veya plevral efüzyonlu hastalarda metotreksatın plazma eliminasyon yarı ömrü uzar.

Plevral efüzyonlar ve asitler metotreksat tedavisine başlamadan önce boşaltılmalıdır.

Emesis, diyare, stomatit gibi su kaybına neden olan koşullar yüksek ajan seviyelerinden dolayı metotreksat toksisitesini artırabilir. Böyle durumlarda semptomlar ortadan kalkana kadar metotreksat kullanımına ara verilmelidir.

Tedaviden sonraki 48 saat içinde olası artmış metotreksat seviyelerine sahip hastaları tanılamak önemlidir, aksi takdirde metotreksat toksisitesi geri döndürülemeyebilir.

Diyarenin ve ülseratif stomatit gibi toksik etkiler ortaya çıkabilir ve tedaviye ara vermek gerekebilir, eğer ara verilmezse hemorajik enterit ve intestinal delinmeden dolayı ölüm meydana gelebilir.

Hematemez, dışkıının siyahlaşması veya dışkıda kan oluşursa tedaviye ara verilmelidir.

Vitamin preparatları veya folik asit, folinik asit veya türevlerini içeren diğer ürünler metotreksatın etkinliğini azaltabilir.

7. **Pediyatrik popülasyon**
3 yaşından küçük çocuklarda kullanımı bu popülasyon için yetersiz etkililik ve güvenilirlik verilerinden dolayı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.2).

Metotreksat tedavisi sırasında radyasyonla indüklenen dermatit ve güneş yanığı tekrar ortaya çıkabilir (recall reaksiyonu). Psöriyatik lezyonlar, UV irradyasyonu ve metotreksatın eş zamanlı uygulaması sırasında şiddetlenebilir.

Metotreksat kullanılmadan önce gebelik olmadığı tespit edilmelidir. Metotreksat insanlarda embriyotoksisiteye, düşüğe ve fetal kusurlara neden olur. Metotreksat, uygulama süresi sırasında spermatogenezi ve oogenezi etkiler ve bu durum fertilitede azalmaya neden olabilir. Bu etkiler, tedavi bırakıldıktan sonra geri döndürülebilir görünmektedir. Tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az altı ay hem erkekler, hem de kadınlar tarafından etkin korunma yöntemleri kullanılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan hastalarla, üreme üzerindeki etkilerin olası riskleri tartışılmalı ve eşlerine de buna göre öneride bulunulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hayvan deneylerinde salisilik asit dahil non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) tübüler metotreksat salgılanmasında azalmaya ve bunun sonucunda toksik etkilerinde artmaya neden olmuştur. Fakat romatoid artritli hastalara eş zamanlı ilaç olarak NSAİİ ve salisilik asidin verildiği klinik çalışmalarda, yan etkilerde hiçbir artış gözlenmemiştir. Düşük doz metotreksat tedavisi sırasında sadece yakın tıbbi gözlem altında bu gibi ilaçlarla romatoid artrit tedavisine devam edilebilir.

Düzenli alkol tüketimi ve diğer hepatotoksik tıbbi ürünlerle aynı zamanda kullanıldığında metotreksatın hepatotoksik bir etki gösterme olasılığı artar.

Metotreksat tedavisi sırasında hepatotoksik potansiyeli olan tıbbi ürünleri (örn: leflunomid, azatioprin, sülfasalazin ve retinoidler) alan hastalar, artan hepatotoksisite olasılığı nedeniyle dikkatle izlenmelidir. METHOTREXAT "EBEWE" PFS tedavisi sırasında alkol tüketiminden kaçınılmalıdır.

Ek hemotoksik tıbbi ürünlerin (örn: metamizol) uygulaması metotreksatın ciddi hemotoksik etki olasılığını artırır.

Metotreksat, antikonvülzan ilaçlar (metotreksat kan seviyelerinde azalma) ve 5-florourasil (5-florourasil $t_{1/2}$ değerinde artış) arasındaki farmakokinetik etkileşimlere dikkat edilmelidir.

Salisilatlar, fenilbütazon, fenitoin, barbitüratlar, sakinleştiriciler, oral kontraseptifler, tetrasiklinler, amidopirin türevleri, sülfonamidler ve p-aminobenzoik asit, metotreksatın serum albümin bağlanmasını engeller ve böylece biyoyararlanımı artırır (dolaylı doz artışı).

Probenesid ve zayıf organik asitler de metotreksatın tübüler salgılanmasını azaltabilir ve bu durum da dolaylı doz artışlarına neden olur.

Tetrasiklinler, kloramfenikol ve emilemeyen geniş spektrumlu antibiyotikler gibi oral antibiyotikler, intestinal flora veya bakteriyel metabolizmanın baskılanması nedeniyle intestinal metotreksat emilimini azaltabilir veya enterohepatik sirkülasyonla etkileşime girebilir.

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

Kemik iliği üzerinde advers reaksiyonlara neden olan tıbbi ürünlerle (ön)-tedavi durumunda, (örn: sülfanomidler, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin) dikkat çekici oranda hematopoietik bozuklukların olma ihtimali düşünülmelidir.

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

Diğer taraftan, folinik asit içeren ilaçlar veya folik asit ve türevlerini içeren vitamin preparatlarının eş zamanlı uygulaması metotreksat etkililiğini azaltabilir.

METHOTREXAT "EBEWE" PFS diğer antiromatizmal tıbbi ürünlerle (örn: altın bileşikler, penisilamin, hidroklorokin, sülfasalazin, azatioprin, siklosporin) beraber uygulandığında genellikle metotreksatın toksik etkilerinde bir artış beklenmez.

Metotreksat ve sülfasalazin kombinasyonu, sülfasalazinin ilişkili folik asit sentezi inhibisyonu ile metotreksatın etkililiğinde ve istenmeyen etkilerin riskinde bir artışa sebep olmasına rağmen, bunlar birkaç çalışmada sadece bir vakada gözlenmiştir.

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 kombinasyon, 7-hidroksimetotreksat metabolitinin renal eliminasyonunu inhibe eder, bir vakada titreme ile miyalji de bildirilmiştir.

Metotreksat teofilin klirensini düşürebilir. Bu nedenle, eş zamanlı metotreksat uygulaması sırasında teofilin kan seviyeleri izlenmelidir.

Metotreksat tedavisi sırasında kafein ya da teofilin içeren içeceklerin (kahve, kafein içeren alkolsüz içecekler, siyah çay) aşırı tüketiminden kaçınılmalıdır, çünkü metotreksat ve adozin reseptöründeki metilksantin arasındaki olası etkileşimden dolayı metotreksat etkililiği azalabilir. Metotreksat ve leflunomidin kombine kullanımı pansitopeni riskini artırır. Metotreksat, artmış merkaptopürin plazma seviyelerine yol açar. Bu nedenle, bunların kombinasyonu doz ayarlaması gerektirebilir.

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

Nitrik oksit bazlı anestetikler metotreksatın folik asit metabolizmasındaki etki ihtimalini artırır ve öngörülemez miyelosüpresyon ve stomatite yol açar. Bu, kalsiyum folinat uygulamasıyla azaltılabilir.

Kolestiramin, karaciğer-bağırsak dolaşımına müdahale ederek metotreksatın renal olmayan eliminasyonunu artırabilir.

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

Metotreksat kullanımı sırasında ışın tedavisi yumuşak doku veya kemik nekrozu riskini artırabilir. Bağışıklık sistemi üzerindeki olası yan etkilerinden dolayı, metotreksat aşısı ve test sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilir (immün reaksiyonu kaydetmek için immünolojik

prosedürler). Metotreksat tedavisi sırasında canlı aşılarla eş zamanlı aşılama yürütülmemelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelikte kullanım kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

METHOTREXAT "EBEWE" PFS gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Doğurganlık yaşındaki kadınlarda mevcut gebelik durumu tedaviye başlamadan önce gebelik testi gibi uygun önlemlerle ortadan kaldırılmalıdır. Metotreksat tedavisi sırasında kadınlar gebe kalmamalıdır. Cinsel olarak olgun hastalar (kadın ve erkek) METHOTREXAT "EBEWE" PFS tedavisi süresince etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır ve bu uygulamaya tedavi sonrası da en az 6 ay boyunca devam etmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik dönemi

Metotreksat gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır. METHOTREXAT "EBEWE" PFS gebelik sırasında kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Her şeye rağmen bu süre içinde gebe kalırsa, çocuk üzerindeki tedaviyle ilişkili zararlı etkilerin riskiyle ilgili tıbbi öneri verilmelidir.

Laktasyon dönemi

METHOTREXAT "EBEWE" PFS 'nin yenidoğan için bir risk olabilecek konsantrasyonlarda anne sütüne geçtiği bilinmektedir ve bu sebeple uygulama öncesi ve uygulama süresince laktasyon kesilmelidir. Eğer laktasyon döneminde kullanım gerekli hale gelirse tedaviden önce emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarla gerçekleştirilen çalışmalarda, metotreksat özellikle ilk üç aylık zaman dilimi süresince üreme toksisitesi göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Metotreksatın insanda teratojenik olduğu görülmüştür; fetal ölüm ve/veya konjenital anomalilere sebep olduğu bildirilmiştir. Sınırlı sayıda hamile kadında (42) malformasyonların (kraniyal, kardiyovasküler ve ekstremiteler ilişkili) insidans artışı (1:14) ile sonuçlanmıştır. Eğer metotreksat kullanımına hamile kalınmadan önce son verilmişse, gebeliklerin normal olduğu bildirilmiştir.

Metotreksat genotoksik olabildiği için gebe kalma arzusu olan bütün kadınların eğer mümkünse tedaviden önce bir genetik danışma merkezine danışmaları önerilir ve erkekler tedaviye başlamadan önce spermalarının korunması hakkında öneri almalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tedavi boyunca yorgunluk ve konfüzyon gibi merkezi sinir sistemi semptomları oluşabilir. METHOTREXAT "EBEWE" PFS'nin 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.

Erken teşhis ile çoğu istenmeyen etki geri dönüşümlüdür. Eğer bu tür yan etkiler oluşursa doz azaltılmalı veya tedavi kesilmeli ve uygun karşı önlem alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.9).

Metotreksat tedavisi ancak dikkatle, tedavi gerekliliğinin yakından değerlendirilmesiyle ve olası yeniden toksisite oluşmasına karşı yüksek uyanıklılıkla devam ettirilmelidir.

Aşağıdaki başlıklar istenmeyen etkilerin sıklığına göre gruplandırmak için kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Daha fazla bilgi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Her bir sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Aşağıdaki yan etkiler oluşabilir:

	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar					Sepsis, bazı durumlarda ölümlere sonuçlanabilen fırsatçı enfeksiyonlar, sitomegalovirüs kaynaklı enfeksiyonlar. Ayrıca nokardiyoz, histoplazma ve kriptokokus mantarı ve yaygın herpes simpleks oluşumları rapor edilmiştir.	
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar			Birkaç vakada metotreksat tedavisi durdurulduğunda gerileyen lenfoma oluşumu bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılmış bir araştırmada metotreksat ile tedavinin lenfoma			

			insidansını artırdığı kanıtlanamamıştır.			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Lökopeni, anemi, trombositopeni	Pansitopeni, agranülositoz, hematopoez bozuklukları	Megaloblastik anemi	Şiddetli seyreden kemik iliği depresyonu, aplastik anemi. Lenfadenopati, lenfoproliferatif bozukluk (kısmen geri dönüşlü), eozinofili ve nötropeni. Hayatı tehdit eden komplikasyonlara ilişkin ilk belirtiler ateş, boğaz ağrısı, ağız ülseri, grip benzeri belirtiler, şiddetli yorgunluk, epistaksis ve ekimoz olabilir. Kan hücrelerinin sayısı önemli ölçüde düşerse, metotreksat kullanımı hemen durdurulmalıdır.	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik şok		İmmun süpresyon, hipogammaglobulinemi, alerjik vaskülit	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Diabetes mellitus			
Psikiyatrik hastalıkları			Depresyon	Duygudurum değişiklikleri	İnsomnia	
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı, bitkinlik, sersemleme	Vertigo, konfüzyon, konvülsiyon		Ağrı, ekstremitelerde kas zayıflığı veya parestezi, tat değişiklikleri (metalik tat), menenjizm (felç, kusma) ile seyreden akut aseptik menenjit	Lökonsefalopati
Göz hastalıkları				Şiddetli görme bozuklukları	Konjunktivit, retinopati	
Kardiyak hastalıkları				Perikardiyal tamponad, perikardi-		

				yal effüzyon, perikardit	
Vasküler hastalıkları			Vaskülit (şiddetli toksik semptom)	Hipotansi- yon, tromboem- bolik olaylar (arteriyel ve serebral tromboz, trombofle- bit, bacakta derin ven trombozu, retinal ven trombozu, pulmoner emboli dahil)	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		İnterstisyel alveolit / pnömoni nedeniyle pulmoner komplikas- yonlar ve bunların sonucu ölüm vakaları (metotrek- sat tedavisinin dozu ve süresine bağlı olmaksızın) . Tipik belirtileri genel hastalık hali, kuru ve balgamsız öksürük, nefes darlığından dinlenme sırasında dispneye kadar varan solunum güçlüğü, göğüs	Pulmoner fibrozis	Farenjit, apne, öksürük gibi bronşiyal astım benzeri reaksiyon- lar, dispne ve akciğer fonksiyon testlerinde patolojik değişiklik- ler	Pneumocystis carinii pnömonisi ve diğer akciğer enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, plevral effüzyon

		ağrısı ve ateş. Bu tür komplikasyonlar görüldüğü zaman metotreksat tedavisi derhal durdurulmalı ve bir enfeksiyonun olup olmadığından emin olunmalıdır (pnömoni dahil).				
Gastrointestinal hastalıkları	Abdominal ağrı, stomatit, mide bulantısı, iştah kaybı, dispepsi, kusma, oral mukoza enflamasyonu ve ülseri (özellikle metotreksat uygulamasında n sonra ilk 24-48 saat içerisinde)	Diyare (özellikle metotreksat uygulamasından sonra ilk 24-48 saat içerisinde)	Gastrointestinal ülserler ve kanama	Enterit, melena, dış eti iltihabı, malabsorbsiyon	Toksik megakolon, hematemez	
Hepato-bilier hastalıkları	Karaciğer enzimlerinde yükselme (ALA [SGPT], AST [SGOT], alkalın fosfataz ve bilirubin)		Karaciğer sirozu, hepatik fibröz ve karaciğer yağlanması (düzenli aralıklarda izlenen karaciğerle ilişkili enzimlerin normal değerlerine rağmen), serum albümininde düşüş	Akut hepatit ve hepatoksisite	Kronik hepatitin reaktivasyonu, akut karaciğer yıkımı. Buna ek olarak, Herpes simplex hepatiti ve karaciğer yetmezliği gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Ekzantem, eritem, kaşıntı	Işığa karşı hassasiyet, pigmentasyon artışı,	Turnaklarda pigmentasyon artışı, onikoliz,	Akut paronişi, fönkuloz, telenjiyektazi, hidradenit	

			saç dökülmesi, Herpes zoster, ürtiker, bozulmuş yara iyileşmesi, romatoid nodüllerde artış, ağrılı psöriyatik plak lezyonları (psöriyatik lezyonlar metotreksat ile eşzamanlı tedavi sırasında UV ışınlarından dolayı şiddetlenebilir. Ayrıca Bkz. Bölüm 4.4), şiddetli toksik belirtiler: vaskülit, herpetiform deri döküntüleri, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu)	akne, peteşi, ekimoz, eritema multiforme, deride eritematöz kabarmalar		
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			Antralji, miyalji, osteoporoz	Stres kırığı		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Mesane iltihabı ve ülserasyonu (muhtemelen hematüri), dizüri	Böbrek yetmezliği, oligoüri, anüri, azotemi	Proteinüri	
Üreme sistemi ve meme bozuklukları			Vajinal ülser ve enflamasyon	Oligospermi, menstürasyon bozukluğu	Libido kaybı, impotens, vajinal akıntı, kısırlık, jinekomasti	

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları			Metotreksat- in intramüskü- ler kullanımın- dan sonra enjeksiyon yerinde bölgesel yan etkiler (yanma hissi) veya hasarlar (steril apse oluşumu, yağ dokusunda yıkım) ortaya çıkabilir.		Ateş, metotreksatın subkütan uygulanması iyi bölgesel tolerans gösterir. Şimdiye kadar sadece, tedavi seyri boyunca azalan hafif bölgesel deri reaksiyonları gözlenmiştir.	
--	--	--	--	--	--	--

Metotreksat intramüsküler yolla verildiğinde, enjeksiyon bölgesinde lokal istenmeyen etkiler (yanma hissi) veya hasar (steril apse oluşumu, yağ dokusunda yıkım) yaygın olarak ortaya çıkabilir. Metotreksatın subkütan uygulaması iyi tolere edilir. Sadece, tedavi sırasında azalan hafif bölgesel deri reaksiyonları gözlenmiştir.

Süpheli 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 (TUFAM)'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

METHOTREXAT "EBEWE" PFS'nin toksisitesi başlıca hematopoietik sistemi ve gastrointestinal sistemi etkiler. Semptomlar; lökopeni, trombositopeni, anemi, pansitopeni, nötropeni, kemik iliği depresyonu, mukozit, stomatit, ağız ülseri, bulantı, kusma, gastrointestinal ülser ve gastrointestinal kanamayı kapsar. Bazı hastalarda hiç aşırı doz belirtisi görülmemiştir.

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

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 işlem metotreksat serum seviyeleri 10^{-7} mol/L'nin altına düşene kadar devam edilmelidir.

Çok büyük doz aşımı vakalarında, renal tübüllerde metotreksat ve/veya metabolitlerinin çökelmesinin önlenmesi için hidrasyon ve üriner alkalizasyon gerekebilir. Ne hemodiyalizin ne de peritoneal diyalizin metotreksat eliminasyonunu arttırdığı gözlenmemektedir. Yüksek

akışlı bir diyalizör kullanılarak gerçekleştirilen akut, intermitant hemodiyaliz ile etkili bir metotreksat klirensi bildirilmiştir.

Romatoid artrit, poliartiküler juvenil idiyopatik artrit, psöriyazis artrit veya psöriyazis vulgarisi olan hastalarda folik veya folinik asit uygulaması metotreksat toksisitesini azaltabilir (gastrointestinal semptomlar, oral mukoza iltihabı, saç dökülmesi ve karaciğer enzimlerinde artış) (Bkz. Bölüm 4.4). Folik asit ürünlerini kullanmadan önce B₁₂ vitamin değerlerini izlemek önerilir, çünkü folik asit özellikle 50 yaşından büyük yetişkinlerde, mevcut B₁₂ vitamini eksikliğini maskeleyebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup Diğer immunosupresanlar; Folik asit analogları.

ATC kodu: L01BA01

Metotreksat, antimetabolitler olarak bilinen sitotoksik ajanlar sınıfına ait bir folik asit antagonistidir. Dihidrofolat redüktaz enziminin kompetitif olarak inhibisyonu yoluyla DNA sentezini inhibe eder. Metotreksatın psöriyazis, psöriyatik artrit ve kronik poliartritin tedavisinde, ekstraselüler adenozin konsantrasyonunda artışın desteğiyle veya antiinflamatuvar ya da immünoşüpresif etkileri nedeniyle bir etkisi olup olmadığı tam olarak açıklanamamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben metotreksat gastrointestinal yoldan absorbe edilir. Düşük dozlarda uygulandığında (7.5 mg/m² ile 80 mg/m² vücut yüzey alanı) kayda değer birey içi, bireyler arası değişkenliğin mümkün olmasına rağmen (%25-100) metotreksatın yaklaşık %70 ortalama biyoyararlanımı vardır. Plazma doruk konsantrasyonlarına 1-2 saat içinde ulaşılır. Subkütan, intravenöz ve intramüsküler uygulama benzer biyoyararlanım göstermiştir.

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; yüksek dozlarda (300 mg/kg vücut ağırlığı) salgıda 4 ve 7 µg/ml arasında konsantrasyonlar ölçülmüştür. 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.

Metotreksat sıçanlarda ve maymunlarda plasenta bariyerini aşar.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kronik toksisite:

Farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde kronik toksisite çalışmaları gastrointestinal lezyonlar, miyelosupresyon ve hepatotoksisite şeklinde etkiler göstermiştir.

Mutajenik ve kanserojen potansiyel

Sıçanlarda, farelerde ve hamsterlarda uzun dönem çalışmalar metotreksatın tümörijenik potansiyeli olduğuna dair bir kanıt göstermemiştir. Metotreksat hem in vitro hem de in vivo olarak genleri ve kromozom mutasyonlarını tetikler. İnsanlarda mutajenik etkiden şüphelenilmektedir.

Üreme toksikolojisi

Dört türde (sıçanlar, fareler, tavşanlar, kediler) teratojenik etkiler belirlenmiştir. Rhesus maymunlarında insanlarla karşılaştırılabilir hiçbir malformasyon oluşmamıştır.

6. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altında saklayınız. Dondurmayınız.

Kullanıma hazır dolu enjektörleri ambalajında, ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

METHOTREXAT "EBEWE" PFS, 1,25 ml kapasiteli, renksiz tip I camdan yapılmış, bir elastomerik uç kapak ve bir elastomerik daldırmalı tıpalı kullanıma hazır şırıngalarda sunulmaktadır.

Kullanıma hazır enjektörler 7,5 mg/0,75 ml olup diğer formları 10 mg/1,0 ml, 15 mg/1,5 ml, 20 mg/2,0 ml'dir.

METHOTREXAT "EBEWE" PFS; 1, 4 veya 5 adet kullanıma hazır enjektör, tek kullanımlık enjeksiyon iğneleri ve deri temizliği için kullanılacak alkol tamponlarını içeren kutularda ambalajlanarak pazara sunulmuştur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu tıbbi ürün, ulusal gerekliliklerle uyumlu olarak diğer sitotoksik preparatlar ile tutarlı şekilde kullanılmalı ve imha edilmelidir. Hamile olan sağlık çalışanları METHOTREXAT "EBEWE" PFS imhasına ve/veya uygulamasına katılmamalıdır.

Metotreksat, deri ya da mukoza ile temas etmemelidir. Kontaminasyon durumunda, etkilenen alan derhal bol suyla yıkanmalıdır.

Tek kullanımlıktır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Küçükbakkalköy Mah. Şehit Şakir Elkovan Cad.
No:15A 34750 Ataşehir/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ