

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

METOART 25 mg/2,5 ml Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 ml çözeltide;

Etkin madde:

10 mg metotreksat'a eşdeğer 10,96 mg metotreksat disodyum

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....7,70 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır şırıngada enjeksiyonluk çözelti

Steril-Apirojen

Sarı renkli, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

METOART aşağıdaki durumlarda endikedir;

- Yetişkinlerde oluşan şiddetli, aktif romatoid artrit
- Şiddetli, aktif juvenil idiopatik artrit poliartritlik formlarının, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlara (NSAID) verilen cevabın yetersiz olduğu durumlarda
- Konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen yetişkin hastalarda psoriyatik artrit ve özellikle plak-tipi olmak üzere şiddetli ve yaygın psoriyazis vulgariste

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

METOART, haftada bir kez kullanılır. Aşağıdaki hastalıklarda belirtilen dozlarda kullanılır:

Romatoid artritli yetişkin hastalarda dozaj:

Başlangıç dozu olarak, haftada bir kez subkutan, intramüsküler veya intravenöz olarak 7.5 mg metotreksat uygulanması tavsiye edilir. Başlangıç dozu, hastanın toleransına ve

hastalığın kişideki aktivitesine göre dereceli olarak haftada 2.5 mg arttırılabilir. Haftalık doz 25 mg'ı geçmemelidir. Yaklaşık 4-8 hafta sonra, tedaviye cevap beklenebilir. Terapötik olarak istenilen sonucun elde edilmesi üzerine doz dereceli olarak en düşük etkin bakım dozuna azaltılmalıdır.

Psoriyazis vulgaris ve psoriyatikartrit hastalarında dozaj:

Tedaviden bir hafta önce, aşırı duyarlılıkla ilgili yan etkileri ortaya çıkarmak için, 5-10 mg'lık bir test dozunun parenteral olarak uygulanması tavsiye edilir. Tavsiye edilen başlangıç dozu, haftada bir kez subkutan, intramüsküler veya intravenöz olarak uygulanan 7.5 mg metotreksattır. Doz dereceli olarak arttırılabilir fakat genellikle haftalık doz 25 mg'ı geçmemelidir. Yaklaşık 2-6 hafta sonra, tedaviye cevap beklenebilir. Terapötik olarak istenilen sonucun elde edilmesi üzerine doz dereceli olarak en düşük etkin bakım dozuna azaltılmalıdır.

Uygulama şekli:

METOART yalnızca, sadece antimetabolit tedavinin uygulanması konusunda uzman bir doktor gözetiminde uygulanmalıdır.

İstenmeyen aşırı duyarlılık reaksiyonlarını önlemek amacıyla, metotreksatın ilk dozunu takiben hastalar dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

METOART intramüsküler, intravenöz veya subkutan yolla verilebilir. Kullanıma hazır şırıngalarda mevcut olanlardan farklı dozlar elde etmek için uygun bir hacim çekin veya METOART şırıngadan hacmi aseptik olarak steril bir kaba aktarın ve gereken hacmi ayırın.

Toplam tedavi süresi doktor tarafından belirlenmelidir.

Not: Eğer oral uygulama parenteral uygulama ile değiştirilecekse, oral uygulamadan sonra metotreksatın değişken biyoyararlanımına bağlı olarak bir doz azaltılması gerekebilir. Folik asit eklenmesi ise mevcut tedavi koşullarına göre düşünülür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Alkole bağlı karaciğer hastalığı geçirmiş veya geçirmekte olan hastalar tarafından dikkatli kullanılmalıdır. Bilirubin >5 mg/dl (85.5 μ mol/l) durumunda, METOART kontrendikedir.

Böbrek yetmezliği:

METOART zayıf böbrek fonksiyonları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Aşağıdaki tabloya göre doz ayarlaması yapılmalıdır:

Kreatin klerensi (ml/dak.)	Dozaj
> 50	% 100
20-50	% 50
< 20	METOART kullanılmamalıdır

Pediyatrik popülasyon:

Juvenil idiyopatik artrit poliartritik formlarının görüldüğü 16 yaşından küçük çocuklarda tavsiye edilen doz, 10-15 mg/m² vücut yüzey alanı (BSA)/hafta'dır. Yetersiz etkinlik durumunda haftalık dozaj 20 mg/m² (BSA)/hafta olarak arttırılabilir. METOART'ın juvenil idiyopatik artritte kullanımı, subkutan ve intravenöz kullanıma ilişkin kısıtlı veriye bağlı olarak, intramüsküler enjeksiyonla sınırlandırılmıştır.

Geriatrik popülasyon:

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları azalmış yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Ayrıca yaşla beraber folat rezervlerinin azalması nedeniyle yaşlı hastalarda doz azaltılmasına gidilebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- *Metotreksat veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- * Karaciğer yetersizliğinde (Bilirubin >5 mg/dl (85.5 µmol/l))
- * Aşırı alkol kullanımında
- * Renal yetersizlikte (Kreatin klerensi < 20 ml/dak)
- * Kemik iliğinde hipoplazi, lökopeni, trombositopeni veya belirgin anemi gibi önceden mevcut kan diskrazisi olan hastalarda
- * Tüberküloz ve HIV gibi ciddi, akut veya kronik enfeksiyonlar, ağız boşluğu ülserleri ve bilinen aktif gastrointestinal ülser hastalığında
- * Gebelik ve laktasyonda
- * Canlı aşılarda eş zamanlı olarak kullanılması kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

METOART ile tedavinin haftada bir kez uygulanması gerektiği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Tedavi edilen hastalar, olası toksik etki ve yan etkilerin ortaya çıkarılması ve en kısa sürede değerlendirilmesi açısından uygun aralıklarla denetime tabii tutulmalıdır.

Bu nedenle METOART sadece antimetabolit tedavisi konusunda bilgi ve tecrübesi olan doktorlar tarafından veya denetiminde uygulanmalıdır. Şiddetli ve ölümcül olabilecek toksik reaksiyon ihtimali nedeniyle, hasta doktor tarafından riskler hakkında ve tavsiye edilen emniyet ölçümleri hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir. Ancak, 20 mg/haftalık dozun üzerindeki dozlar, toksisitede önemli bir artışa özellikle kemik iliği baskılanmasına neden olabilir.

Önerilen ölçümler ve güvenlik ölçümleri:

Metotreksat tedavisine başlamadan ya da dinlenme süresinden sonra metotreksat tedavisinin tekrarına başlamadan önce :

Diferansiye kan sayımı ve trombosit ile beraber tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, bilirubin, serum albumin, göğüs röntgeni ve böbrek fonksiyon testleri. Eğer klinik olarak belirtilmişse, tüberküloz ve hepatit hariç tutulmalıdır.

Tedavi sırasında (ilk altı ay sırasında en az ayda bir ve sonra her üç ayda bir):

Doz arttırıldığında ölçüm sıklığı da arttırılmalıdır.

1. Mukozal değişiklikler için ağız ve boğaz ölçümleri.

2. Diferansiye kan sayımı ve trombosit ile beraber tam kan sayımı .

Metotreksatın neden olduğu hemopoietik supresyon aniden ve güvenli dozajlarda belirgin bir şekilde ortaya çıkabilir. Beyaz hücre ya da trombosit sayılarında herhangi bir belirgin düşme ilacın derhal kesilmesini ve uygun destekleyici tedavi yapılmasını gösterir. Hastalara, enfeksiyon belirti ve işaretlerini bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Aynı anda hematotoksik ilaç alan hastalar (örn. leflunomid) kan sayımı ve trombosit açısından yakından izlenmelidir.

3. Karaciğer fonksiyon testleri: Ortaya çıkabilecek karaciğer toksisitesi görünümüne özel dikkat sarf edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde veya karaciğer biyopsisinde önceden var olan veya tedavi sırasında ortaya çıkan herhangi bir anormallik olursa tedavi başlatılmamalıdır veya tedavi kesilmelidir. Böyle anormallikler doktorun kararı doğrultusunda önerilen tedaviden sonra 2 hafta içinde normale dönmektedir. Romatolojik endikasyonlarda karaciğer toksisitesini izlemek için karaciğer biyopsisinin kullanımını destekleyecek veriler bulunmamaktadır. Ancak, metotreksatın hepatotoksik potansiyeli nedeniyle uzun süre metotreksat kullanan riskli hastalarda karaciğer biyopsisinin gerekliliği değerlendirilmelidir. Risk faktörleri:

Primer:

- Aşırı alkol alımı
- Karaciğer enzimlerinde inatla yükselme
- Anamnezlik karaciğer hastalığı
- Hereditari karaciğer hastalığı

Serumda karaciğer enzimlerinin izlenmesi: Hastalar tarafından tranzaminazlarda normal üst limitinin 2 ya da 3 katına geçici yükselmesi % 13-20 sıklığında bildirilmiştir. Karaciğer enzimlerinde sabit artış durumunda doz azaltılması ya da tedavinin kesilmesi dikkate alınmalıdır.

Karaciğer üzerinde potansiyel toksik etkileri nedeniyle, metotreksat tedavisi sırasında gerekliliği açıkça belirtilmedikçe ek hepatotoksik ilaçlar alınmamalıdır ve alkol alımından kaçınılmalı ya da azaltılmalıdır (4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri'ne bakınız.) Eş zamanlı olarak diğer hepatotoksik ilaçları (örn. leflunomid) alan hastalarda karaciğer enzimleri yakından izlenmelidir. Ayrıca aynı anda hepatotoksik ilaçların (örn. leflunomid) uygulanması sırasında da karaciğer enzimleri yakından izlenmelidir.

4. Böbrek fonksiyonları, böbrek fonksiyon testleri ve idrar analizleri ile izlenmelidir.

Metotreksat esas olarak böbreklerden elimine edildiğinden böbrek yetmezliği olanlarda serum konsantrasyonlarında yükselme beklenir. Bu da ciddi yan etkilere neden olabilir.

Böbrek fonksiyonlarının bozuk olabileceği durumlarda (örn. yaşlılarda) daha sık aralıklarla izleme yapılmalıdır. Bu durum özellikle, metotreksat eliminasyonunu etkileyen ve böbrek hasarına neden olan (örn. non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar) ya da potansiyel olarak kan formasyonunun eksikliğine neden olabilen tıbbi ilaçlar aynı anda verildiğinde uygulanmalıdır. Dehidrasyon, ayrıca metotreksat toksisitesini artırabilir.

5. Solunum sistemi: Sıklıkla eozinofili ile bağlantılı akut ve kronik interstisyel pnömoni oluşabilir ve ölüm bildirilmiştir. Dispne, öksürük (özellikle kuru öksürük) ve ateş dahil tipik semptomlar için hastalar her bir hasta ziyaretinde izlenmelidir. Hastalar, pnömoni riski için bilgilendirilmeli ve geçmeyen öksürük ya da dispne geliştiğinde hemen doktorlarıyla temasa geçmeleri tavsiye edilmelidir.

Metotreksat, pulmoner semptomlu hastalarda kesilmeli ve inceleme (göğüs röntgeni dahil) ile enfeksiyon bertaraf edilmelidir. Eğer metotreksatın akciğer hastalığını uyardığından şüpheleniliyorsa kortikosteroidlerle tedaviye başlanmalı ve metotreksatla tedaviye yeniden başlanmamalıdır.

Pulmoner etkilenmenin hızla teşhis edilmesi ve metotreksat tedavisinin kesilmesi gerekir. Tüm dozlarda pnömoni oluşabilir.

6. Bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri nedeniyle metotreksat, aşılardan yanıtı zayıflatabilir ve immunolojik test sonuçlarını etkileyebilir. Ayrıca, muhtemel aktivasyon nedeniyle inaktif, kronik enfeksiyonlar (örn. herpes zoster, tüberküloz, hepatit B ya da C) varlığında özel önlem gerekir. Canlı aşılardan korunulmalıdır.

Düşük doz metotreksat alan hastalarda malign lenfomalar oluşabilir, bu durumda tedavi kesilmelidir. Kendiliğinden gerileme gösteren lenfoma yetmezliği, sitotoksik tedaviye başlanmasını gerektirir.

Plevral efüzyon ve asit, metotreksat tedavisine başlanmadan önce boşaltılmalıdır.

Diyare ve ülseratif stomatit, toksik etkiler olabilir ve tedavinin kesilmesi gerekir, aksi halde kanamalı enterit ve intestinal perforasyondan ölüm oluşabilir.

Vitamin ilaçları ya da folik asit, folinik asit ya da türevlerini içeren diğer ürünler, metotreksatın etkinliğini azaltabilir.

Bu tıbbi ürün her bir şırıngada (1 ml'lik dozunda), 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki gözlenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Alkol, hepatotoksik tıbbi ürünler, hematotoksik tıbbi ürünler

Düzenli alkol tüketimi ve diğer hepatotoksik tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanılması metotreksatın, hepatotoksik bir etkiye sebep olma olasılığını artırır (bkz. özel

kullanım uyarıları ve önlemleri). Başka hepatotoksik tıbbi ürünleri birlikte alan hastalar (örn. leflunomid) özellikle takip edilmelidir. Aynı önlemler eş zamanlı olarak hematotoksik tıbbi ürünlerin kullanılması durumunda da alınmalıdır (örn. leflunomid). Leflunomid, metotreksat ile kombine uygulandığında pansitopeni ve hepatotoksisite insidansı artabilir.

Asitretin veya etretinat gibi retinoitlerle birlikte kullanım hepatotoksisite riskini arttırır.

Oral antibiyotikler

Tetrasiklinler, kloramfenikol ve emilemeyen geniş spektrumlu antibiyotikler gibi oral antibiyotikler, intestinal flora veya bakteriyel metabolizmanın süpresyonu vasıtasıyla enterohepatik sirkülasyonla etkileşime girebilir.

Antibiyotikler

Penisilinler, glikopeptidler, sülfanomidler, siprofloksasin ve sefalotin metotreksatın renal klerensini azaltabilir ve sonuç olarak yükselen metotreksat serum konsantrasyonlarıyla eşzamanlı hematolojik ve gastro intestinal toksisite oluşabilir.

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan tıbbi ürünler

Metotreksat, plazma proteinlerine bağlanır ve salisilatlar, hipoglisemikler, sülfonamidler, difenilhidantoinler, tetrasiklinler, kloramfenikol ve p-aminobenzoik asit ve asidik antiinflamatuvar ajanlar gibi proteinlere bağlanan diğer ilaçlar ile yer değiştirebilir. Aynı zamanda kullanıldıkları zaman toksisite artışına neden olabilir.

Probenesid, zayıf organik asitler, pirazoller ve non-steroidal anti inflamatuvar ajanlar

Probenesid, loop diüretikler gibi zayıf organik asitler ve pirazoller (fenilbütazon) metotreksatın eliminasyonunu azaltabilir ve yüksek serum konsantrasyonları daha yüksek hematolojik toksisiteye yol açabilir. Ayrıca düşük doz metotreksat ve non-steroidal anti inflamatuvar tıbbi ürünler veya salisilatların kombinasyonunda toksisite artışı olasılığı vardır.

Kemik iliği üzerinde advers reaksiyonları olan tıbbi ürünler

Kemik iliği üzerinde advers reaksiyonları olan tıbbi ürünlerle medikasyon durumunda, (örn. Sülfanomidler, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin) güçlü şekilde kan oluşum zayıflığına dikkat edilmelidir.

Folat eksikliğine yol açan tıbbi ürünler

Folat eksikliğine yol açan tıbbi ürünlerin (örn. sülfanomidler, trimetoprim-sulfametoksazol) birlikte uygulanması da metotreksat toksisitesinin yükselmesine yol açabilir. Folik asit yetersizliği durumunda özel önem gösterilmelidir.

Folik asit veya folinik asit içeren ürünler

Vitamin ilaçları ya da folik asit, folinik asit ya da türevlerini içeren diğer ürünler, metotreksatın etkinliğini azaltabilir.

Diğer antiromatik tıbbi ürünler

METOART diğer antiromatik tıbbi ürünlerle (örn: altın bileşikleri, penisilamin, hidrosiklorokin, sülfalazin, azatioprin, siklosporin) beraber uygulandığında genellikle metotreksatın toksik etkilerinde bir artış beklenmez.

Sülfasalazin

Metotreksat ve sülfasalazin kombinasyonu, metotreksatın etkisinde bir artışa sebep olabilir. Sonuç olarak sülfasalazin vasıtasıyla folik asit sentezi inhibisyonuna bağlı olarak, sadece bazı nadir vakalarda istenmeyen etkilerde artışa neden olabilir.

Proton-pompası inhibitörü

Omeprazol veya pantoprazol gibi proton pompası inhibitörlerinin birlikte uygulanması etkileşimlere yol açabilir: Metotreksat ve omeprazolün birlikte uygulaması metotreksatın renal eliminasyonun gecikmesine yol açar. Pantoprazol ile kombinasyon, miyalji ile 7-hidroksimetotreksat metabolitinin renal eliminasyonunu inhibe eder.

Kafein veya teofilin içeren içecekler

Metotreksat tedavisi sırasında kafein ya da teofilin içeren içeceklerin (kahve, kafein içeren içecekler, çay) aşırı miktarda alınmasından kaçınılmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Metotreksat gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

METOART gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. kısım 4.3).

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

Gebelik dönemi

Metotreksat gebelik sırasında kontrendikedir. Hayvanlarla gerçekleştirilen çalışmalarda, metotreksat özellikle ilk üç aylık zaman dilimi süresince toksisite oluşturmamaktadır (bkz. kısım 5.3).

Metotreksatın insanda teratojenik olduğu görülmüştür; fetal ölüm ve/veya konjenital anomalilere sebep olduğu bildirilmiştir.

Sınırlı sayıda hamile kadında malformasyonların (kranial, kardiyovasküler ve ekstremitel) insidans artışı ile sonuçlanmıştır. Eğer metotreksat kullanımına hamile kalınmadan önce son verilmişse, gebeliklerin normal olduğu bildirilmiştir. Metotreksat tedavisi sırasında kadınlar gebe kalmamalıdır. Bu nedenle tedavi gören olgun hastalar,

METOART tedavisi süresince ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar etkili bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

Laktasyon dönemi

METOART'ın terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde anne sütüyle atılmaktadır.

METOART ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Metotreksatın yapılan hayvan çalışmalarında fertilitéyi zayıflattığı görülmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tedavi sırasında yorgunluk ve baş dönmesi gibi merkezi sinir sistemi ile ilgili yan etkiler oluşabilir. METOART'ın araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi vardır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$) bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Lökopeni, anemi, trombositopeni
Yaygın olmayan : Pansitopeni
Çok seyrek : Agranülositoz, ciddi kemik iliği depresyonu

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek : Anafilaktik şok, alerjik reaksiyonlar

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın : Baş ağrısı, yorgunluk, uyku hali
Yaygın olmayan : Baş dönmesi, konfüzyon, depresyon
Çok seyrek : Görsel zayıflama, ağrı, ekstremitelerde müsküler asteni veya parestezi, tat değişiklikleri (metalik tat), konvülsiyonlar, menenjit, paraliz

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : İnterstisyel alveolit/akciğer iltihabı. Ciddi akciğer hasarının potansiyel semptomları (interstisyel akciğer iltihabı): kuru öksürük, nefes darlığı ve ateş

Seyrek : Pulmoner fibroz, pnömokistik carinli pnömoni, nefes darlığı ve bronşial astım

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın : Stomatit, dispepsi, mide bulantısı, tat kaybı

Yaygın	: Oral ülser, diyare
Yaygın olmayan	: Farenjit, bağırsak iltihabı, kusma
Seyrek	: Gastrointestinal ülserler
Çok seyrek	: Hematemez (kan kusma), aşırı kanama

Hepatobiliyer bozukluklar

Çok yaygın	: Transaminazların yükselmesi
Yaygın olmayan	: Siroz, fibroz ve karaciğer yağlanması

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın	: Ekzantem, eritem, kaşıntı
Yaygın olmayan	: Işığa karşı hassasiyet, saç kaybı, romatik nodüllerin artışı, herpes zoster, vaskülit, derinin herpetiform döküntüleri, ürtiker
Seyrek	: Pigmentasyon
Çok seyrek	: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell's), tırnaklarda artan pigmentasyon değişiklikleri, akut paronişya

Kas- iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan	: Artralji, miyalji, osteoporoz
----------------	---------------------------------

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın olmayan	: Vajina veya mesanenin inflamasyon ve ülserasyonu, renal zayıflık, idrar kaçırma
Seyrek	: Renal zayıflık, oligoüri, anüri, elektrolit bozukluğu
Çok seyrek	: Libido kaybı, impotens, oligospermi, menstrasyon bozukluğu, vajinal akıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek	: Alerjik vaskülit, ateş, konjunktivit, enfeksiyon, sepsis, yara iyileşme yavaşlığı, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, perikardiyal tamponad, hipogammaglobinemi
--------	---

İstenmeyen etkilerin ciddiye derecesi ve ortaya çıkışı dozaj seviyesine ve uygulama sıklığına bağlıdır. Ancak ciddi istenmeyen etkilerin düşük dozlarda da ortaya çıkabilme riski nedeniyle, hastaların kısa periyotlarla doktor tarafından düzenli olarak takip edilmesi gerekir.

Metotreksat intramüsküler yolla verildiğinde, enjeksiyon bölgesinde lokal istenmeyen etkiler (yanma) veya hasar (steril apse oluşumu, yağ dokusunda yıkım) ortaya çıkabilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Doz aşımı durumunda, metotreksat hematopöietik sistemi etkiler.

Tedavi:

Metotreksatın toksik istenmeyen etkilerini nötralize etmek için antidot olarak kalsiyum folinat kullanılır.

Doz aşımı durumunda, bir saat içinde, intravenöz veya intramüsküler olarak alınan metotreksat dozuna eşit miktarda veya daha fazla miktarda kalsiyum folinat uygulanır. Metotreksat serum seviyeleri 10^{-7} nin altına düşene kadar bu işleme devam edilir.

Aşırı doz aşımı durumlarında, renal tübülerde metotreksat ve metabolitlerinin çökmesini izlemek için hidrasyon ve üriner alkalizasyon gerekebilir. Hemodiyaliz veya peritoneal diyalizin metotreksat eliminasyonunu arttırdığı gözlemlenmemiştir. Yüksek bir flux diyalizör kullanılarak gerçekleştirilen akut, intermitan hemodiyaliz ile etkili bir metotreksat klerensi bildirilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Folik asit analogları

ATC kodu: L01BA01

Metotreksat, antimetabolitler olarak bilinen sitotoksik ajanlar sınıfına ait bir folik asit antagonistidir. Dihidrofolat reduktaz enziminin inhibisyonu ile hareket eder ve böylece DNA sentezini inhibe eder. Metotreksatın psoriasis, psoriyatik artrit ve kronik poliartritin tedavisinde, inflamasyon bölgesinde metotreksata bağlı ekstraselüler adenosin konsantrasyonunda artış sağlayan antiinflamatuvar ya da immünosüpresif bir etkisi olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Metotreksat parenteral uygulamalarda genellikle tamamen absorbe olur. İntramüsküler uygulamadan sonra serum doruk seviyelerine 30-60 dakika içinde ulaşılır.

Dağılım: Metotreksatın yaklaşık %50'si serum proteinlerine bağlanır. Vücut dokularına dağıldığından dolayı, karaciğerde, böbreklerde ve özellikle dalakta haftalar yada aylar süresince tutulabilen yüksek konsantrasyonlarda poliglutamit formu bulunmuştur. Küçük dozlarda uygulandığında, metotreksat vücut sıvısına az miktarda geçer. Yarı ömür, üçüncü bir dağılım aralığına sahip olan hastalarda (plevral efüzyon, asit) normal sürenin 4 katına kadar uzayabilir. Plasentadan geçer ve anne sütüne de küçük miktarda geçer.

Biyotransformasyon: Uygulanan metotreksatın yaklaşık %10'u intrahepatik olarak metabolize olur. Metotreksat başlıca üç şekilde metabolize olur. Başlıca metaboliti 7-hidroksimetotreksattır. 2,4-diamino-N-metilpteroik asit (DAMPA) bağırsaktaki

bakteriyel karboksipeptidaz tarafından oluşturulmaktadır. Poliglutamatlar hücre içinde üretilir ve metotreksat kadar etkilidir.

Eliminasyon: Eliminasyon, öncelikle glomerular filtrasyon yoluyla ve proksimal tubuluste aktif sekresyon ile renal olarak, çoğunlukla değişmeden olur (dozun %40-100'ü). Safra ile yaklaşık %5-20 metotreksat ve % 1- 7-hidroksimetotreksat elimine edilir. Güçlü enterohepatik kan akışı gözlenir. Terminal yarı ömür düşük dozlarda 3-10 saattir ve yüksek dozlarda önemli ölçüde değişim gösterir (8-12 saat).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetersizliği: Böbrek yetmezliği durumunda, eliminasyon belirgin bir şekilde gecikmiştir

Karaciğer yetersizliği: Karaciğer yetmezliğine bağlı eliminasyonun zayıflığı ise bilinmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmaları, metotreksatın fertilitiyi (embriyotoksik, fetotoksik ve teratojenik olarak) zayıflattığını gösterir.

Metotreksat in vivo ve in vitro olarak mutajeniktir.

Geleneksel karsinojenite çalışmaları yapılmadığı ve hayvanlar üzerinde yapılan kronik toksisite çalışmalarının yetersiz olması nedeniyle metotreksat insanlarda karsinojenik olarak sınıflandırılmaz.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur. Başka ürünlerle karıştırılarak kullanılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25⁰C'nin altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

25 mg/2,5ml enjeksiyonluk çözelti içeren çözelti (10 mg/1 ml) içeren kullanıma hazır őrınga, yanında enjeksiyon için iğne içeren karton kutu.

6.6. Beşeri tbbi őründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

KullanılmamıŐ olan őrünler ya da atık materyaller “Tıbbi őrünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ő.

BađlarbaŐı, Gazi Cad. No: 40

Üsküdar / İstanbul

Tel. : 0216 492 57 08

Faks. : 0216 334 78 88

E-posta : info@kocakilac.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

225/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:24.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ