

## KISA ÜRÜN B LG S

### 1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

METOART CON 10 mg/0,250 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır ırınga

### 2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

(mg/0,250 ml)

#### Etkin madde:

10,00 mg metotreksata e de er 10,960 mg metotreksat disodyum içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....1,925 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖT K FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır ırınga

Sarı-kahverengi, berrak çözelti.

### 4. KL N K ÖZELL KLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

METOART CON a a ıda belirtilenlerin tedavisinde endikedir:

- Yeti kin hastalardaki aktif romatoid artritte,
- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSA ) cevabın yetersiz oldu u aktif juvenil idiopatik artrit (J A) poliartritlik formları,
- Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen yeti kin hastalardaki iddetli ve jeneralize psöriazis ve aktif psöriatik artritte,
- Tiyopürin tedavisine yanıt vermeyen veya toleransı olmayan yeti kin hastalarda hafif veya orta iddetli Crohn hastal ının tedavisinde tek ba ına veya kortikosteroidler ile kombine olarak kullanımı endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

##### Pozoloji/uygulama sıkl ı ve süresi:

METOART CON, tıbbi ürünün çe itli özelliklerini ve etki eklini bilen doktorlar tarafından reçetelendirilmelidir. METOART CON haftada bir kez enjekte edilir.

Hasta haftada bir kez uygulanması hakkında açıkça bilgilendirilmelidir. Enjeksiyon için hafta içi sabit ve uygun bir gün belirlenmesi tavsiye edilir.

Metotreksat eliminasyonu üçüncü bir da ılım aralı na sahip olan hastalarda (assit, plevral efüzyon) azalır. Bu hastaların özellikle toksisite için dikkatli izlenmesi gerekir. Doz azaltılması ya da bazı durumlarda metotreksat uygulamasının kesilmesi gerekir (bkz. bölüm 5.2 ve 4.4).

#### Romatoid artritli yeti kin hastalarda doz:

Tavsiye edilen ba langıç dozu, haftada bir kez subkutan, intramüsküler veya intravenöz olarak uygulanan 7.5 mg metotreksat'tır. Hastalı n ki ideki aktivitesine ve hastanın toleransına ba lı olarak ba langıç dozu dereceli olarak haftada 2.5 mg artırılabilir. Haftalık doz 25 mg'ı geçmemelidir. Bununla birlikte, 20 mg/hafta'yı a an doz özellikle kemik ili i supresyonu gibi toksisitede önemli bir artı ile ili kilidir. Yakla ık 4-8 hafta sonra, tedaviye cevap beklenebilir. Terapötik olarak istenilen sonucun elde edilmesi üzerine doz dereceli olarak en dü ük etkin idame dozuna azaltılmalıdır.

#### Psöriazis ve psöriatik artrit hastalarında doz:

Tedaviden bir hafta önce idiyosenkratik advers reaksiyonları belirlemek için, 5-10 mg'lık bir test dozunun parenteral olarak uygulanması tavsiye edilmektedir. Tavsiye edilen ba langıç dozu, haftada bir kez subkutan, intramüsküler veya intravenöz olarak uygulanan 7.5 mg metotreksat'tır. Doz dereceli olarak artırılabilir fakat genellikle haftalık doz 25 mg'ı geçmemelidir. Bununla birlikte, 20 mg/hafta'yı a an doz özellikle kemik ili i supresyonu gibi toksisitede önemli bir artı ile ili kilidir. Yakla ık 2 – 6 hafta sonra, tedaviye cevap beklenebilir. Terapötik olarak istenen sonucun elde edilmesi üzerine doz dereceli olarak en dü ük etkin idame dozuna azaltılmalıdır.

#### Crohn hastalı ı olan yeti kin hastalarda doz:

- Ba langıç tedavisi:

Subkutan, intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanan 25 mg/hafta

- dame tedavisi:

Subkutan, intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanan 15 mg/hafta

Pediyatrik popülasyonda METOART CON'un Crohn hastalığının tedavisi için kullanımı ile ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır.

### **Uygulama ekli:**

Bu tıbbi ürün sadece tek kullanım içindir.

METOART CON intramüsküler, intravenöz veya subkutan yolla uygulanabilir.

Toplam tedavi süresine doktor tarafından karar verilmelidir.

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

Mevcut tedavi kılavuzlarına göre folik asit ilavesi düşünülebilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği**

METOART CON zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Aşağıdaki tabloya göre doz ayarlaması yapılmalıdır:

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

#### **Karaciğer yetmezliği:**

METOART CON, özellikle alkole bağlı karaciğer hastalığı geçirmiş veya geçirmekte olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Eğer bilirubin > 5mg/dl (85.5 µmol/l) ise, METOART CON kontrendikedir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Juvenil idiyopatik artrit poliartritik formlarının görüldüğü 16 yaşından küçük çocuklarda doz:

Tavsiye edilen doz haftada bir kez 10 – 15 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı (BSA)'dır. Tedaviye cevap alınamaması durumunda haftalık doz haftada bir kez 20 mg/m<sup>2</sup> (BSA) olarak artırılabilir. Fakat eğer doz artırılırsa izleme sıklığının artması gerekmektedir.

Juvenil idiyopatik artritli çocuk/ergen hastalar tedavi için her zaman bir romatoloji uzmanına sevk edilmelidir.

Çocuklarda subkutan ve intravenöz kullanıma ilişkin kısıtlı veriye bağlı olarak, juvenil idiyopatik artritte kullanım intramüsküler enjeksiyonla sınırlandırılmıştır.

3 yaşın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenlilik ile ilgili yeterli deneyim olmadığından, bu yaş grubunda kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşın artmasıyla beraber folat rezervlerinin azalmasıyla olduğu kadar, azalan karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak yaşlı hastalarda doz azaltılmasına gidilebilir.

Üçüncü bir dağınıklık aralığına sahip olan hastalar (plevral efüzyon, assit):

Metotreksat yarılanma ömrü üçüncü bir dağınıklık aralığına sahip olan hastalarda normal zamandan 4 kat daha uzun olduğu için, doz azaltılması veya bazı vakalarda metotreksat uygulamasının kesilmesi gerekli olabilir (bkz. bölüm 5.2 ve 4.4).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

METOART CONA'daki durumlarda kontrendikedir:

- Metotreksat veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı alerjik duyarlılık
- İddetli karaciğer yetmezliği (bkz. bölüm 4.2)
- Alkol bağımlılığı
- İddetli renal yetmezlik (kreatinin klerensi 20 mL/dak'dan az, bkz. bölüm 4.2 ve 4.4)
- Kemik iliğinde hipoplazi, lökopeni, trombositopeni veya belirgin anemi gibi önceden mevcut kan diskrazisi
- Tüberküloz, HIV ve diğer immün yetmezlik sendromları gibi ciddi, akut veya kronik enfeksiyonlar
- Ağız boşluğu ülserleri ve bilinen aktif gastrointestinal ülser hastalığı
- Gebelik ve laktasyon (bkz. bölüm 4.6)
- Canlı aşılarla eş zamanlı olarak kullanılması

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Hastalar tedavinin her gün değil haftada bir kez uygulanması gerektiği konusunda

bilgilendirilmelidir. Tedavi altındaki hastalar, olası toksik etki belirtileri veya advers reaksiyonların görülmesi ve bunların en kısa sürede de erlendirilmesi için uygun bir ekilde takip edilmelidir. Bu yüzden metotreksat sadece antimetabolit tedavisi konusunda bilgi ve tecrübesi olan doktorların denetimi altında uygulanmalıdır. iddetli ve hatta ölümcül toksik reaksiyon olasılı ı dolayısıyla, hasta doktor tarafından riskler ve önerilen güvenlik önlemleri hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir.

3 ya ın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenlilik ile ilgili yeterli deneyim olmadı ından, bu ya grubunda kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.2).

#### Tavsiye edilen tetkikler ve güvenlik önlemleri:

Metotreksat tedavisine ba lanmadan önce veya dinlenme periyodundan sonra metotreksat tedavisine yeniden ba lanmadan önce:

Diferansiyel kan sayımı ve trombosit sayımı ile tam kan sayımı, karaci er enzimleri, bilirubin, serum albümini, akci er filmi ve böbrek fonksiyon testleri. E er klinik olarak belirtilmi se, tüberküloz ve hepatit hariç tutulmalıdır.

Tedavi süresince (ilk altı ay boyunca en az ayda bir ve ondan sonra her üç ayda bir):

Doz arttı ında izleme sıklı ında da artı dü ünülmelidir.

1. Mukozal de i iklikler için a ız ve bo az muayenesi

2. Diferansiyel kan sayımı ve trombosit sayımı ile tam kan sayımı. Metotreksatın neden oldu u hemopoietik baskılama aniden ve görünü te güvenli dozlarda ortaya çıkabilir. Beyaz kan hücrelerinde veya trombosit sayısında herhangi bir belirgin dü ü , tıbbi ürünün hemen kesilmesini ve uygun destekleyici tedaviyi gerektirir. Hastalar enfeksiyonla ilgili tüm i aretler ve semptomları bildirmeleri gerekti i konusunda bilgilendirilmelidir. E zamanlı olarak hematotoksik tıbbi ürünler (örn. leflunomid) kullanan hastalar kan ve trombosit sayımı ile yakından izlenmelidir.

3. Karaci er fonksiyon testleri: Karaci er toksisitesinin ortaya çıkması halinde özel dikkat gösterilmelidir. Karaci er fonksiyon testlerinde veya karaci er biyopsisinde mevcut ya da tedavi süresince geli en herhangi bir anormallik durumunda tedavi yeniden düzenlenmelidir veya durdurulmalıdır. Bu gibi anomaliler, hekimin insiyatifinde yeniden ba lanılan tedavi sonrasında iki hafta içinde normale dönmelidir.

Romatolojik endikasyonlarda hepatik toksisitenin izlenmesi için karaci er biyopsisinin kullanımı tartı malıdır. Birbirini izleyen karaci erin kimyasal testlerinin veya tip III kollajen propeptidinin hepatotoksisiteyi yeteri kadar belirleyip belirlemedi inin saptanması için daha fazla ara tırma gereklidir. Psöriazis hastaları için tedaviden önce ya da tedavi sırasında karaci er biyopsisi yapılma ihtiyacı mevcut bilimsel verilere göre de erlendirilmelidir. De erlendirme hiç risk faktörü olmayan hastalar ile a ırı alkol kullanımı olan, karaci er enzimlerinde kalıcı artı lar gözlenen, karaci er hastalı ı geçmi i olan, ailede genetik karaci er hastalı ı bulunan, diyabeti olan, obezite hastalı ı olan, geçmi te uzun süre hepatotoksik ilaçlara ya da kimyasallara maruz kalmı olan ve uzun süre veya 1.5 g veya daha fazla kümülatif dozda metotreksat tedavisi almı olan gibi risk faktörü olan hastalar arasında ayrı olarak de erlendirilmelidir.

Serumda karaci er enzimlerinin kontrolü: Transaminazlarda normalin iki ya da üç katı geçici yükselmeler hastalar tarafından % 13 – 20 sıklıkta bildirilmi tir. Karaci er enzimlerinde sabit bir yükseli durumunda, dozda bir azaltma veya tedavinin kesilmesi dü ünülmelidir.

Karaci er üzerindeki potansiyel toksik etkisi nedeniyle açıkça gerekmedikçe metotreksat ile tedavi süresince ek hepatotoksik tıbbi ürünler alınmamalıdır ve alkol tüketiminden kaçınılmalı veya alkol tüketimi oldukça azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.5). Beraberinde di er tıbbi hepatotoksik ilaçlar (örn. leflunomid) alan hastaların karaci er enzimleri yakından izlenmelidir. Aynı önlemler e zamanlı olarak hematotoksik tıbbi ürünler (örn. leflunomid) kullanıldı nda da alınmalıdır.

4. Böbrek fonksiyonu, böbrek fonksiyon testleriyle ve idrar tahlili ile izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.3). Metotreksat ba lıca böbrekler yoluyla elimine edildi inden, ciddi istenmeyen etkilere yol açabilecek böbrek yetmezli i durumunda serum konsantrasyonlarının yükselmesi beklenir. Böbrek fonksiyonunun bozuk olabilece i durumlarda (örn. ya lılarda), daha sık aralıklarla izleme yapılmalıdır. Bu durum özellikle, metotreksatın eliminasyonunu etkileyen ve böbrek hasarına neden olan (örn. non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar) ya da potansiyel olarak kan olu umunda bozuklu a neden olabilen tıbbi ürünler ile aynı anda verildi inde uygulanmalıdır. Dehidrasyon, ayrıca metotreksatın toksisitesini artırabilir.

5. Solunum sisteminin de erlendirmesi: Akci er fonksiyon zayıflı ı semptomları için dikkatli olmak ve e er gerekirse akci er fonksiyon testi. Pulmoner etki hızlı bir tanı ve metotreksat tedavisinin kesilmesini gerektirir. Metotreksat tedavisi sırasında olu an pulmoner belirtiler (özellikle kuru, produktif olmayan öksürük) veya spesifik olmayan pnömoni potansiyel olarak tehlikeli bir lezyonun belirtisi olabilir, tedavinin kesilmesini ve dikkatle izlemeyi gerektirir. Genellikle kan eozinofili ile ili kili akut veya kronik interstisyel pnömoni görülebilir ve ölümler rapor edilmi tir. Klinik olarak de i ken olmasına ra men, metotreksata ba lı akci er hastalıkları; ate , öksürü e ba lı nefes darlı ı, hipoksemi ve gö üs röntgen filminin üzerinde bir infiltrat olarak belirti gösterir, enfeksiyon bu belirtilere dahil edilmemelidir. Akci er hastalı ı hızlı te hisi ve metotreksat tedavisinin kesilmesini gerektirir. Bu lezyon tüm dozlarda olu abilir.

6. Ba ı ıklık sistemi üzerine olan etkileri nedeniyle metotreksat a ıya yanıtı zayıflatabilir ve immünolojik testlerin sonuçlarını etkileyebilir. Muhtemel aktivasyon nedeniyle inaktif, kronik enfeksiyonların (örn: herpes zoster, tüberküloz, hepatit B veya C) varlı ında özel dikkat gerektirir. Metotreksat canlı a ılar ile aynı zamanda uygulanmamalıdır.

Dü ük doz metotreksat alan hastalarda, malign lenfomalar olu abilir, bu durumda tedavi kesilmelidir. Spontan olarak gerileme i aretleri göstermeyen lenfoma, sitotoksik tedavinin ba lamasını gerektirir.

Trimetoprim/sülfametoksazol gibi folat antagonistleri ile birlikte uygulanmasının nadir vakalarda akut megaloblastik pansitopeniye neden oldu u bildirilmi tir.

Radyasyon kaynaklı dermatit ve güne yanı ı metotreksat tedavisi sırasında yeniden ortaya çıkabilir (recall-reaksiyonu). Psöriatik lezyonlar, UV ı ınları ve metotreksatın aynı anda uygulanması sırasında iddetlenebilir.

Metotreksat eliminasyonu, üçüncü bir da ılım aralı ına sahip olan hastalarda (assit, plevral efüzyon) azalır. Bu hastaların özellikle toksisite için dikkatli izlenmesi gerekir. Doz azaltılması ya da bazı durumlarda metotreksat uygulamasının kesilmesi gerekir. Plevral efüzyon ve assit, metotreksat tedavisine ba lanmadan önce drene edilmelidir (bkz. bölüm 5.2).

shal ve ülseratif stomatit metotreksatın toksik etkileri olabilir ve tedavinin kesilmesini gerektirir, aksi takdirde hemorajik enterit ve intestinal perforasyon sonucu ölüm meydana gelebilir.

Vitamin preparatları veya folik asit, folinik asit veya türevlerini içeren di er ürünler metotreksatın etkilili ini azaltabilir.

Psöriazis tedavisinde metotreksat kullanımı; di er tedavilerle yeterli cevap alınamayan, ciddi, inatçı, ki inin günlük aktivitelerini engelleyici psöriazisi bulunan hastalar ile sınırlandırılmalıdır ve metotreksat yalnızca tanı biyopsiye/veya dermatolojik konsültasyon ile do rulandı nda uygulanmalıdır.

Ensefalopati/lökoensefalopati metotreksat tedavisi alan onkolojik hastalarda bildirilmi tir ve bu durumlar onkolojik olmayan durumlar için metotreksat tedavisi alan hastalarda da göz ardı edilemez.

METOART CON uygulanmadan önce hamile olunmadı ına emin olunması gerekir. Metotreksat insanda embriyotoksisite, dü ük ve fetal defektlere yol açar. Metotreksat, uygulama süresince fertilitede azalmaya yol açabilecek ekilde spermatogenezi ve oogenezi etkiler. Bu etkiler tedaviye devam edilmezse geri dönü ümlüdür. Tedavi boyunca ve tedaviden sonra en az 6 ay boyunca kadında ve erkekte etkili do um kontrolü uygulanmalıdır. Çocuk do urma potansiyeli olan hastalarla, üreme üzerindeki etkilerinin potansiyel riskleri tartı lmalıdır ve e ler uygun bir ekilde uyarılmalıdır (bkz. bölüm 4.6).

Bu tıbbi ürün, her dozunda 23 mg'dan (1 mmol) daha az sodyum ihtiva eder. Yani esasında “sodyum içermez”.

#### **4.5. Di er tıbbi ürünler ile etkile imler ve di er etkile im ekileri**

##### Alkol, hepatotoksik tıbbi ürünler, hematotoksik tıbbi ürünler

Düzenli alkol tüketimi ve di er hepatotoksik tıbbi ürünlerle e zamanlı kullanılması metotreksatın hepatotoksik etkilerinin görülme olasılı nı artırır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Ba ka hepatotoksik tıbbi ürünleri (örn. leflunomid) birlikte alan hastalar dikkatle izlenmelidir. Aynı önlemler e zamanlı olarak hematotoksik tıbbi ürünler (örn: leflunomid, azatiyoprin, retinoidler, sülfasazalin)



kullanıldı ında da alınmalıdır. Leflunomid, metotreksat ile kombine uygulandı ında pansitopeni ve hepatotoksisite insidansı artabilir.

Asitretin veya etretinat gibi retinodler ve metotreksatın kombine tedavisi hepatotoksisite riskini artırır.

#### Oral antibiyotikler

Tetrasiklinler, kloramfenikol ve emilmeyen geni spektrumlu antibiyotikler gibi oral antibiyotikler, barsak florası inhibisyonu veya bakteriyel metabolizmanın baskılanması yoluyla enterohepatik sirkülasyonu bozabilir.

#### Antibiyotikler

Bazı vakalarda, penisilinler, glikopeptidler, sülfonamidler, siprofloksasin ve sefalotin gibi antibiyotikler metotreksatın renal klerensini azaltabilir, böylece serumda artan metotreksat konsantrasyonlarıyla e zamanlı hematolojik ve gastrointestinal toksisite olu abilir.

#### Plazma proteinine yüksek oranda ba lanan tıbbi ilaçlar

Metotreksat plazma proteinine ba lanır ve salisilatlar, hipoglisemikler, diüretikler, sülfonamidler, difenilhidantoinler, tetrasiklinler, kloramfenikol, p-aminobenzoik asit ve asidik antiinflamatuvar ilaçlar gibi proteine ba lanan di er ilaçlar ile yer de i tirir ve metotreksatın bu ilaçlar ile birlikte kullanımını toksisitede artı a neden olabilir.

#### Probenesid, zayıf organik asitler, pirazoller ve non-steroid antiinflamatuvar ajanlar

Probenesid, kıvrım diüretikleri gibi zayıf organik asitler ve pirazoller (fenilbütazon) metotreksatın eliminasyonunu azaltabilir ve yüksek serum konsantrasyonları daha yüksek hematolojik toksisiteye yol açabilir. Ayrıca dü ük doz metotreksat ve non-steroid antiinflamatuvar tıbbi ürünler veya salisilatların kombinasyonunda toksisite artı ı olası ı ı vardır.

### Kemik ili i üzerinde advers reaksiyonları olan tıbbi ürünler

Kemik ili i üzerinde advers reaksiyonları olan tıbbi ürünlerle (örn: sülfanomidler, trimetoprim-sülfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin) birlikte kullanılması durumunda, kanolu umunda ciddi azalma görülme ihtimaline dikkat edilmelidir.

### Folat eksikli ine yol açan tıbbi ürünler

Folat eksikli ine yol açan tıbbi ürünlerin (örn: sülfanomidler, trimetoprim-sülfametoksazol) birlikte uygulanması metotreksat toksisitesinin artmasına yol açabilir. Folik asit yetersizli i durumunda özel önlem alınması tavsiye edilir.

### Folik asit ve folinik asit içeren ürünler

Vitamin preparatları veya folik asit, folinik asit veya türevlerini içeren di er ürünler metotreksatın etkinli ini azaltabilir.

### Di er antiromatik tıbbi ürünler

METOART CON di er antiromatik tıbbi ürünlerle (örn: altın bile ikleri, penisilamin, hidrosiklorokuin, sülfasalazin, azatioprin, siklosporin) beraber uygulandı nda genellikle metotreksatın toksik etkilerinde bir artı beklenmez.

### Sülfasalazin

Metotreksat ve sülfasalazin kombinasyonunun metotreksatın etkisinde bir artı a sebep olmasına ve sülfasalazin vasıtasıyla folik asit sentezi inhibisyonuna ba lı olarak istenmeyen etkilerde artı olmasına ra men, bu istenmeyen etkiler sadece birkaç çalı ma sırasında nadir vakalarda görülmü tür.

### Merkaptopurin

Metotreksat teofilinin klerensini azaltabilir. Bu nedenle, metotreksat ve merkaptopurin kombinasyonu doz ayarlanmasını gerektirebilir.

### Proton-pompası inhibitörü

Omeprazol veya pantoprazol gibi proton pompası inhibitörleriyle birlikte uygulanması etkilemlere yol açabilir: Metotreksat ve omeprazolün birlikte uygulanması

metotreksatın renal eliminasyonunun gecikmesine yol açar. Pantoprazol ile kombinasyonu, miyalji ile 7- hidrosimetotreksat metabolitinin renal eliminasyonunu inhibe eder, bir vakada titreme bildirilmiştir.

### Teofilin

Metotreksat teofilinin klerensini azaltabilir. Metotreksat ile beraber kullanıldığında teofilin seviyesi izlenmelidir.

### Kafein veya teofilin içeren içecekler

Metotreksat tedavisi süresince kafein veya teofilin içeren içeceklerin (kahve, kafein içeren alkolsüz içecekler, siyah çay) alınmaması tüketiminden kaçınılmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: X

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Metotreksat tedavisi sırasında kadınlar hamile kalmamalıdır. Tedavi sırasında hamile kalırsa, metotreksat tedavisine bağlı çocuklarda görülebilecek advers reaksiyonlarının riskleri hakkında medikal bilgiler araştırılmalıdır. Bu yüzden, cinsel açıdan olgun hastalar (bay veya bayan) METOART CON tedavisi süresince etkili bir doğum kontrolü uygulamalıdır ve bu uygulamaya tedaviden sonra en az 6 ay boyunca devam etmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Çocuk doğurma çağındaki kadınlar için, tedavi öncesinde gebelik testi yapılması gibi uygun tedbirler alınarak bu kadınların hamile olmadığından kesinlikle emin olunmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

METOART CON gebelik sırasında kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Hayvan çalı malarında metotreksat üreme toksisitesi göstermi tir (bkz. bölüm 5.3). Metotreksatın insanda teratojenik oldu u görülmü tür; fetal ölüm ve/veya konjenital anomalilere sebep oldu u bildirilmi tir. Sınırlı sayıda hamile kadında (42) maruziyet malformasyonların (kranial, kardiyovasküler ve ekstremitel) insidansında artı (1:14) ile sonuçlanmı tir. E er metotreksat kullanımına hamile kalınmadan önce son verilmi se, normal gebelikler bildirilmi tir.

### **Laktasyon dönemi**

Metotreksat infant için risk olabilecek bir konsantrasyonda anne sütüyle atılmaktadır ve bundan dolayı uygulamadan önce ve uygulama boyunca emzirme kesilmelidir.

### **Üreme yetene i/Fertilite**

Metotreksat genotoksik oldu undan hamile kalmak isteyen kadınların genetik danı manlık deste i almaları tavsiye edilmektedir ve erkekler tedaviden önce spermlerini koruma imkanı konusunda tavsiye almalıdırlar.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Tedavi boyunca yorgunluk ve ba dönmesi gibi merkezi sinir sistemine ili kin belirtiler olu abilir. METOART CON'un araç ve makine kullanımı üzerine az veya orta dereceli etkisi vardır.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

En yaygın istenmeyen etkiler hematopoetik sistem baskılaması ve gastrointestinal hastalıklardır.

Advers ilaç reaksiyonları a a ıda sıklık ekinde listelenmi tir. Sıklıklar u ekinde tanımlanır:

Çok yaygın ( 1/10), yaygın ( 1/100 ila <1/10), yaygın olmayan ( 1/1.000 ila < 1/100), seyrek ( 1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar**

Çok seyrek: Metotreksat tedavisi kesildi inde azalan lenfoma vakaları bildirilmiştir.  
Son zamanlarda gerçekte tirilen bir çalı mada, metotreksat tedavisinin lenfoma insidansını arttırdı ı kanıtlanamamıştır.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Lökopeni, anemi, trombopeni

Yaygın olmayan: Pansitopeni

Çok seyrek: Agronülositoz, ciddi kemik ili i depresyonu

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Diyabetes mellitus'un tetiklenmesi

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, yorgunluk, uyku hali

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, konfüzyon, depresyon

Çok seyrek: Görme bozukluğu, ağrı, ekstremitelerde müsküler asteni veya parestezi, tat almada de i iklik (metalik tat), konvülsiyonlar, menenjit, paraliz

Bilinmiyor: Lökoensefalopati

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görsel bozukluklar

Çok seyrek: Retinopati

### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Perikardit, perikardiyal efüzyon, perikardiyal tamponad

### **Vasküler hastalıklar**

Seyrek: Hipotansiyon, tromboembolik olaylar.

### **Solunum, gö üs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Pnömoni, ço u kez eozinofil ile ili kili interstitial alveolit/akci er iltihabı.

Ciddi akci er hasarının (interstisyel pnömoni) potansiyel semptomları: kuru, produktif olmayan öksürük, nefes darlığı ve ate

Seyrek: Pulmoner fibroz, *Pneumocystis carinii* pnömoni, nefes darlığı ve bron iyal astım, plevral efüzyon

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Stomatit, dispepsi, mide bulantısı, i tah kaybı

Yaygın: Oral ülserler, diyare

Yaygın olmayan: Farenjit, barsak iltihabı, kusma

Seyrek: Gastrointestinal ülserler

Çok seyrek: Hematemesis (kan kusma), a ırı kanama, toksik megakolon

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Çok yaygın: Transaminazların yükselmesi

Yaygın olmayan: Siroz, fibroz ve karaci er ya lanması, serum albüminde azalma

Seyrek: Akut hepatit

Çok seyrek: Hepatik yetmezlik

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Ekzantem, eritem, ka ıntı

Yaygın olmayan: I ı a kar ı hassasiyet, saç kaybı, romatik nodüllerin artı ı, herpes zoster, vaskülit, derinin herpetiform döküntüleri, ürtiker

Seyrek: Pigmentasyon artı ı, akne, ekimoz

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell's sendromu), tırnaklarda artan pigmentasyon de i iklikleri, akut paroni i, furonküloz, telanjiektazi

### **Kas-iskelet bozuklukları, ba doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji, osteoporoz

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Mesanenin inflamasyon ve ülserasyonu, renal bozukluk, idrar kaçırma

Seyrek: Böbrek yetmezli i, oligüri, anüri, elektrolit bozuklu u

## **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vajinanın inflamasyonu ve ülserasyonu

Çok seyrek: Libido kaybı, impotens, jinekomasti, oligospermi, mensturasyon bozukluğu, vajinal akıntı

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik şok, alerjik vaskülit, ateş, konjunktivit, enfeksiyon, sepsis, yara iyileşmesinin yavaşlaması, hipogammaglobinemi

Çok seyrek: İntramüsküler veya subkutan uygulamayı takiben enjeksiyon bölgesinde oluşan lokal hasar (steril abses oluşumu, lipodistrofi).

İstenmeyen etkilerin ciddiyet derecesi ve ortaya çıkma sıklığı doz seviyesine ve uygulama sıklığına bağlıdır. Ancak ciddi istenmeyen etkiler düşük dozlarda da ortaya çıkabileceği için, hastaların doktor tarafından düzenli olarak izlenmesi gereklidir.

Metotreksat intramüsküler yolla verildiğinde, enjeksiyon bölgesinde lokal istenmeyen etkiler (yanma hissi) veya hasar (steril abses oluşumu, yağ dokusunda yıkım) ortaya çıkabilir. Metotreksatın subkutan uygulanması lokal olarak iyi tolere edilmektedir. Sadece tedavi sırasında azalan hafif lokal cilt reaksiyonları gözlenmiştir.

### Üşheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üşheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık meslek mensuplarının herhangi bir üşheli 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 aralımı ve tedavisi**

a) Doz aralımı semptomları

Metotreksat toksisitesi başlıca hematopoietik sistemi etkiler.

b) Doz aralımı durumunda 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 işlemle metotreksat serum seviyeleri  $10^{-7}$  mol/l'nin altına düşene kadar devam edilmelidir.

Aynı doz aynı vakalarında, renal tübüllerde metotreksatın ve metabolitlerinin çökmesinin önlenmesi için hidrasyon ve üriner alkalizasyon gerekebilir. Hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz metotreksat eliminasyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir. 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, diğer immünosupresanlar

ATC kodu: L01BA01, L04AX03

Juvenil idiyopatik artrit poliartritik formları ve kronik, inflamatuvar romatik hastalıkların tedavisi için antiromatik tıbbi ürün.

#### Etki mekanizması

Metotreksat, antimetabolitler olarak bilinen sitotoksik ajanlar sınıfına ait bir folik asit analogudur. Dihidrofolat redüktaz enziminin yarı malı inhibisyonu ile etki eder ve böylece DNA sentezini inhibe eder. Metotreksatın psöriazis, psöriatik artrit ve kronik poliartrit tedavisinde, inflamasyon bölgesinde metotreksata bağlı ekstraselüler adozin konsantrasyonunda artışa layan antiinflamatuvar ya da immünosüpresif bir etkisi olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Oral uygulamadan sonra metotreksat gastrointestinal kanaldan emilir. Düşük doz ( $7.5 \text{ mg/m}^2$  ve  $80 \text{ mg/m}^2$  vücut yüzey alanı arasında doz) uygulanması durumunda, ortalama



biyoyararlanım yaklaşık %70'tir. Fakat bireyler arasında ve birey içinde önemli derecede sapma (%25-100) görülme olasılığı vardır. Maksimum serum konsantrasyonu 1-2 saat sonra sağlanır.

Subkutan, intravenöz ve intramusküler enjeksiyonun biyoyararlanımı benzerdir ve yaklaşık %100'dür.

#### Dağılım:

Metotreksatın yaklaşık %50'si serum proteinlerine bağlanır. Vücut dokularına da ıldından dolayı karaciğer, böbrekler ve özellikle dalakta haftalar ya da aylar süresince tutulabilen yüksek konsantrasyonlarda poliglutamat formu bulunmuştur. Küçük dozlarda uygulandığında, metotreksat az miktarda vücut sıvısına geçer. Terminal yarı ömrü ortalama 6-7 saattir ve önemli ölçüde değişim gösterir (3-17 saat). Yarı ömür, üçüncü bir dağılım alanına sahip olan hastalarda (plevral efüzyon, asit) normal sürenin 4 katına kadar uzayabilir.

#### Biyotransformasyon:

Uygulanan metotreksatın yaklaşık %10'u intrahepatik olarak metabolize olur. Başlıca metaboliti 7-hidroksimetotreksattır.

#### Eliminasyon:

Eliminasyon, öncelikle glomerular filtrasyon yoluyla ve proksimal tübülüste aktif sekresyon ile renal olarak, çoğunlukla değişimden olur.

Safra ile yaklaşık % 5-20 metotreksat ve % 1- 5 7-hidroksimetotreksat elimine edilir. Güçlü enterohepatik kan akışı gözlenir.

Böbrek yetmezliği durumunda eliminasyon önemli oranda gecikir. Karaciğer yetmezliğine bağlı olarak eliminasyonda bozulma bilinmemektedir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Hayvanlarla yapılan çalışmalar metotreksatın fertiliteye zarar verdiğini ve embriyotoksik, fetotoksik ve teratojenik olduğunu gösterir. Metotreksat *in vivo* ve *in vitro* olarak mutajeniktir. Geleneksel karsinogenesis 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**

Diğer paranteral ürünler ile geçimliliği ile ilgili çalışılmamıştır. Bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünlerle ve çözücülerle karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, 1 ml long steril effaf Tip I cam ırında, 1 ml long Tip I klorobutil elastomer ırında tıpası, 1 ml long effaf plastik ırında pistonu ve 1/2 effaf plastik ırında emniyet aparatı.

### **6.6. Beheri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Yerel gerekliliklere uygun olarak taşıma ve imha ekli diğer sitotoksik preparatları ile uyumlu olmalıdır. Hamile sağlık personeli METOART CON'un taşınamalıdır ve/veya uygulamamalıdır.

Metotreksat deri veya mukoza ile temas etmemelidir. Kontaminasyon durumunda, temas eden bölge bol su ile hemen yıkanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Sadece tek kullanım içindir. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

**7. RUHSAT SAH B**

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A. .

Mahmutbey Mah. Ku u Sok. No:18

Ba cılar / STANBUL

Telefon : (0212) 410 39 50

Faks : (0212) 447 61 65

e-mail : [info@kocakfarma.com](mailto:info@kocakfarma.com)

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2016/750

**9. İLK RUHSAT TAR İH /RUHSAT YEN İLEME TAR İH**

İlk ruhsat tarihi: 20.10.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YEN İLENME TAR İH**