

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUBMEX 15 mg/0.6 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga
Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

(0.6 ml için)

Etkin madde:

15 mg metotreksat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 2.94 mg

Sodyum hidroksit k.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk solüsyon içeren kullanıma hazır şırınga
Sarı renkli, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SUBMEX aşağıda belirtilenlerin tedavisinde endikedir:

- Yetişkin hastalardaki aktif romatoid artritte,
- Non-steroid antiinflatuvar ilaçlara (NSAİİ) cevabın yetersiz olduğu aktif juvenil idiopatik artrit (JİA) poliartritlik 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/uygulama sıklığı ve süresi

SUBMEX, tıbbi ürünün çeşitli özelliklerini ve etki şeklini bilen doktorlar tarafından reçetelendirilmelidir. SUBMEX 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 dağılım aralığına 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 yetişkin hastalarda doz:

Tavsiye edilen başlangıç dozu, haftada bir kez subkutan olarak uygulanan 7.5 mg metotreksat'tır. Hastalığın kişideki aktivitesine ve hastanın toleransına bağlı olarak başlangıç dozu dereceli olarak haftada 2.5 mg artırılabilir. Haftalık doz 25 mg'ı geçmemelidir. Bununla birlikte, 20 mg/hafta'yı aşan doz özellikle kemik iliği supresyonu gibi toksisitede önemli bir artış ile ilişkilidir. Yaklaşık 4-8 hafta sonra, tedaviye cevap beklenebilir. Terapötik olarak istenilen sonucun elde edilmesi üzerine doz dereceli olarak en düşük 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 başlangıç dozu, haftada bir kez subkutan olarak uygulanan 7.5 mg metotreksat'tır. Doz dereceli olarak arttırılabilir fakat genellikle haftalık doz 25 mg'ı geçmemelidir. Bununla birlikte, 20 mg/hafta'yı aşan doz özellikle kemik iliği supresyonu gibi toksisitede önemli bir artış ile ilişkilidir. Yaklaşık 2 – 6 hafta sonra, tedaviye cevap beklenebilir. Terapötik olarak istenen sonucun elde edilmesi üzerine doz dereceli olarak en düşük etkin idame dozuna azaltılmalıdır.

Crohn hastalığı olan yetişkin hastalarda doz:

- Başlangıç tedavisi:
Subkutan olarak uygulanan 25 mg/hafta
- İdame tedavisi:
Subkutan olarak uygulanan 15 mg/hafta

Yaklaşık olarak 8-12 hafta sonra tedaviye cevap beklenebilir.

Pediyatrik popülasyonda metotreksatın Crohn hastalığının tedavisi için kullanımı ile ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:

Bu tıbbi ürün sadece tek kullanım içindir.

SUBMEX subkutan yolla uygulanabilir.

Toplam tedavi süresine doktor tarafından karar verilmelidir.

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

Mevcut tedavi kılavuzlarına göre folik asit ilavesi düşünülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

SUBMEX zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Aşağıdaki tabloya göre doz ayarlaması yapılmalıdır:

Kreatinin klerensi (mL/dak)	Doz
>50	%100
20-50	%50
<20	SUBMEX kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon

Juvenil idiyopatik artrit poliartrit formlarının görüldüğü 16 yaşından küçük çocuklarda doz:
Tavsiye edilen doz haftada bir kez 10 – 15 mg/m² vücut yüzey alanı (BSA)'dır. Tedaviye cevap alınamaması durumunda haftalık doz haftada bir kez 20 mg/m² (BSA) olarak arttırılabilir. Fakat eğer doz artırılırsa izleme sıklığının artması gerekmektedir.

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

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

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

Geriatrik popülasyon

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

Üçüncü bir dağılım aralığına sahip olan hastalar (plevral efüzyon, assit):
Metotreksat yarılanma ömrü üçüncü bir dağılım 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

SUBMEX aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Metotreksat veya bölüm 6.1' de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (bkz. bölüm 4.2)
- Alkol bağımlılığı
- Şiddetli 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 değerlendirilmesi için uygun bir şekilde takip edilmelidir. Bu yüzden metotreksat sadece antimetabolit tedavisi konusunda bilgi ve tecrübesi olan doktorların denetimi altında uygulanmalıdır. Şiddetli ve hatta ölümcül toksik reaksiyon olasılığı dolayısıyla, hasta doktor tarafından riskler ve önerilen güvenlik önlemleri hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir.

3 yaşın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenlilik ile ilgili yeterli deneyim olmadığından, bu yaş grubunda kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.2).

Tavsiye edilen tetkikler ve güvenlik önlemleri:

Metotreksat tedavisine başlanmadan önce veya dinlenme periyodundan sonra metotreksat tedavisine yeniden başlanmadan önce:

Diferansiyel kan sayımı ve trombosit sayımı ile tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, bilirubin, serum albümini, akciğer filmi ve böbrek fonksiyon testleri. Eğer klinik olarak belirtilmişse, tüberküloz ve hepatit hariç tutulmalıdır.

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

Doz arttığında izleme sıklığında da artış düşünülmelidir.

1. Mukozal değişiklikler için ağız ve boğaz muayenesi

2. Diferansiyel kan sayımı ve trombosit sayımı ile tam kan sayımı. Metotreksatın neden olduğu hematopoetik baskılama aniden ve görünüşte güvenli dozlarda ortaya çıkabilir. Beyaz kan hücrelerinde veya trombosit sayısında herhangi bir belirgin düşüş, tıbbi ürünün hemen kesilmesini ve uygun destekleyici tedaviyi gerektirir. Hastalar enfeksiyonla ilgili tüm işaretler ve semptomları bildirmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Eş zamanlı olarak hematotoksik tıbbi ürünler (örn. leflunomid) kullanan hastalar kan ve trombosit sayımı ile yakından izlenmelidir.

3. Karaciğer fonksiyon testleri: Karaciğer toksisitesinin ortaya çıkması halinde özel dikkat gösterilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde veya karaciğer biyopsisinde mevcut ya da tedavi süresince gelişen herhangi bir anormallik durumunda tedavi yeniden düzenlenmelidir veya durdurulmalıdır. Bu gibi anomaliler, hekimin insiyatifinde yeniden başlanılan tedavi sonrasında iki hafta içinde normale dönmelidir. Romatolojik endikasyonlarda hepatik toksisitenin izlenmesi için karaciğer biyopsisinin kullanımı tartışmalıdır. Birbirini izleyen karaciğerin kimyasal testlerinin veya tip III kollajen propeptidinin hepatotoksiteyi yeteri kadar belirleyip belirlemediğinin saptanması için daha fazla araştırma gereklidir. Psöriazis hastaları için tedaviden önce ya da tedavi sırasında karaciğer biyopsisi yapılma ihtiyacı mevcut bilimsel verilere göre değerlendirilmelidir. Değerlendirme hiç risk faktörü olmayan hastalar ile aşırı alkol kullanımı olan, karaciğer enzimlerinde kalıcı artışlar gözlenen, karaciğer hastalığı geçmişi olan, ailede genetik karaciğer hastalığı bulunan, diyabeti olan, obezite hastalığı olan, geçmişte uzun süre hepatotoksik ilaçlara ya da kimyasallara maruz kalmış olan ve uzun süre veya 1.5 g veya daha fazla kümülatif dozda metotreksat tedavisi almış olan gibi risk faktörü olan hastalar arasında ayrı olarak değerlendirilmelidir.

Serumda karaciğer enzimlerinin kontrolü: Transaminazlarda normalin iki ya da üç katı geçici yükselmeler hastalar tarafından % 13 – 20 sıklıkta bildirilmiştir. Karaciğer enzimlerinde sabit bir yükseliş durumunda, dozda bir azaltma veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Karaciğer 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 diğer tıbbi hepatotoksik ilaçlar (örn. leflunomid) alan hastaların karaciğer enzimleri yakından izlenmelidir. Aynı önlemler eş zamanlı olarak hematotoksik tıbbi ürünler (örn. leflunomid) kullanıldığında da alınmalıdır.

4. Böbrek fonksiyonu, böbrek fonksiyon testleriyle ve idrar tahlili ile izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.3). Metotreksat başlıca böbrekler yoluyla elimine edildiğinden, ciddi istenmeyen etkilere yol açabilecek böbrek yetmezliği durumunda serum konsantrasyonlarının yükselmesi beklenir. Böbrek fonksiyonunun bozuk olabileceği durumlarda (örn. yaşlılarda), daha sık aralıklarla izleme yapılmalıdır. Bu durum özellikle, metotreksatın eliminasyonunu etkileyen ve böbrek hasarına neden olan (örn. non-steroid antiinflatuvar ilaçlar) ya da potansiyel olarak kan oluşumunda bozukluğa neden olabilen tıbbi ürünler ile aynı anda verildiğinde uygulanmalıdır. Dehidrasyon, ayrıca metotreksatın toksisitesini artırabilir.

5. Solunum sisteminin değerlendirmesi: Akciğer fonksiyon zayıflığı semptomları için dikkatli olmak ve eğer gerekirse akciğer fonksiyon testi. Pulmoner etki hızlı bir tanı ve metotreksat tedavisinin kesilmesini gerektirir. Metotreksat tedavisi sırasında oluşan 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 ilişkili akut veya kronik interstisyel pnömoni görülebilir ve ölümler rapor edilmiştir. Klinik olarak değişken olmasına rağmen, metotreksata bağlı akciğer hastalıkları; ateş, öksürüğe bağlı nefes darlığı, hipoksemi ve göğüs röntgen filminin üzerinde bir infiltrat olarak belirti gösterir, enfeksiyon bu belirtilere dahil edilmemelidir. Akciğer hastalığı hızlı teşhisi ve metotreksat tedavisinin kesilmesini gerektirir. Bu lezyon tüm dozlarda oluşabilir.

6. Bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri nedeniyle metotreksat aşırıya yanıtı zayıflatabilir ve immünolojik testlerin sonuçlarını etkileyebilir. Muhtemel aktivasyon nedeniyle inaktif, kronik enfeksiyonların (örn: herpes zoster, tüberküloz, hepatit B veya C) varlığında özel dikkat gerektirir. Metotreksat canlı aşılarda aynı zamanda uygulanmamalıdır.

Düşük doz metotreksat alan hastalarda, malign lenfomalar oluşabilir, bu durumda tedavi kesilmelidir. Spontan olarak gerileme işaretleri göstermeyen lenfoma, sitotoksik tedavinin başlamasını gerektirir.

Trimetoprim/sülfametoksazol gibi folat antagonistleri ile birlikte uygulanmasının nadir vakalarda akut megaloblastik pansitopeniye neden olduğu bildirilmiştir.

Radyasyon kaynaklı dermatit ve güneş yanığı metotreksat tedavisi sırasında yeniden ortaya çıkabilir (recall-reaksiyonu). Psöriatik lezyonlar, UV ışınları ve metotreksatın aynı anda uygulanması sırasında şiddetlenebilir.

Metotreksat eliminasyonu, üçüncü bir dağılım aralığına 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 başlanmadan önce drene edilmelidir (bkz. bölüm 5.2).

İshal 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 diğer ürünler metotreksatın etkililiğini azaltabilir.

Psöriazis tedavisinde metotreksat kullanımı; diğer tedavilerle yeterli cevap alınamayan, ciddi, inatçı, kişinin günlük aktivitelerini engelleyici psöriazisi bulunan hastalar ile sınırlandırılmalıdır ve metotreksat kullanımı, tanı yalnızca biyopsi ve/veya dermatolojik konsültasyon ile doğrulandığında uygulanmalıdır.

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

SUBMEX uygulanmadan önce hamile olunmadığına emin olunması gerekir. Metotreksat insanda embriyotoksisite, düşük ve fetal defektlere yol açar. Metotreksat, uygulama süresince fertilitede azalmaya yol açabilecek şekilde spermatogenezi ve oogenezi etkiler. Bu etkiler tedaviye devam edilmezse geri dönüşümlüdür. Tedavi boyunca ve tedaviden sonra en az 6 ay boyunca kadında ve erkekte etkili doğum kontrolü uygulanmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan hastalarla, üreme üzerindeki etkilerinin potansiyel riskleri tartışılmalıdır ve eşler uygun bir şekilde uyarılmalıdır (bkz. bölüm 4.6).

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan (1 mmol) daha az sodyum içermektedir. Yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Alkol, hepatotoksik tıbbi ürünler, hematotoksik tıbbi ürünler

Düzenli alkol tüketimi ve diğer hepatotoksik tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanılması metotreksatın hepatotoksik etkilerinin görülme olasılığını artırır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Başka hepatotoksik tıbbi ürünleri (örn. leflunomid) birlikte alan hastalar dikkatle izlenmelidir. Aynı önlemler eş zamanlı olarak hematotoksik tıbbi ürünler (örn: leflunomid, azatiyoprin, retinoidler, sülfasazalin) kullanıldığında da alınmalıdır. Leflunomid, metotreksat ile kombine uygulandığında pansitopeni ve hepatotoksisite insidansı artabilir.

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

Oral antibiyotikler

Tetrasiklinler, kloramfenikol ve emilmeyen geniş spektrumlu antibiyotikler gibi oral antibiyotikler, bağırsak 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 eşzamanlı hematolojik ve gastrointestinal toksisite oluşabilir.

Plazma proteinine yüksek oranda bağlanan tıbbi ilaçlar

Metotreksat plazma proteinine bağlanır ve salisilatlar, hipoglisemikler, diüretikler, sülfonamidler, difenilhidantoinler, tetrasiklinler, kloramfenikol, p-aminobenzoik asit ve asidik antiinflamatuvar ilaçlar gibi proteine bağlanan diğer ilaçlar ile yer değiştirir ve metotreksatın bu ilaçlar ile birlikte kullanımı toksisitede artışa neden olabilir

Probenesid, zayıf organik asitler, pirazoller ve non-steroidal 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 düşük doz metotreksat ve non-steroidal antiinflamatuvar 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 (örn: sülfanomidler, trimetoprim-sülfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin) birlikte kullanılması durumunda, kan oluşumunda ciddi azalma görülme ihtimaline dikkat edilmelidir.

Folat eksikliğine yol açan tıbbi ürünler

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

Folik asit ve folinik asit içeren ürünler

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

Diğer antiromatik tıbbi ürünler

SUBMEX diğer antiromatik tıbbi ürünlerle (örn: altın bileşikler, penisilamin, hidrosiklorokuin, sülfasalazin, azatioprin, siklosporin) beraber uygulandığında genellikle metotreksatın toksik etkilerinde bir artış beklenmez.

Sülfasalazin

Metotreksat ve sülfasalazin kombinasyonunun metotreksatın etkisinde bir artışa sebep olmasına ve sülfasalazin vasıtasıyla folik asit sentezi inhibisyonuna bağlı olarak istenmeyen etkilerde artış olmasına rağmen, bu istenmeyen etkiler sadece birkaç çalışma sırasında nadir vakalarda görülmüştür.

Merkaptopurin

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

Proton-pompası inhibitörü

Omeprazol veya pantoprazol gibi proton pompası inhibitörleriyle birlikte uygulanması etkileşimlere yol açabilir: Metotreksat ve omeprazolün birlikte uygulanması metotreksatın renal eliminasyonunun gecikmesine yol açar. Pantoprazol ile kombinasyonu, miyalji ile 7-hidroksimetotreksat 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) aşırı tüketiminden kaçınılmalıdır.

Levetirasetam

Levetirasetam ile metotreksatın birlikte uygulanmasının metotreksat klerensini azalttığı ve böylece kandaki metotreksat konsantrasyonunun potansiyel olarak toksik seviyelere kadar artmasına/uzamasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların kan metotreksat ve levetirasetam seviyeleri dikkatle incelenmelidir.

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 kalınırsa, metotreksat tedavisine bağlı çocuklarda görülebilecek advers reaksiyonlarının riskleri hakkında medikal bilgiler araştırılmalıdır. Bu yüzden, cinsel açıdan olgun hastalar (bay veya bayan) SUBMEX 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

SUBMEX gebelik sırasında kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Hayvan çalışmalarında metotreksat üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Metotreksatın insanda teratojenik olduğu görülmüştür; fetal ölüm ve/veya konjenital anomalilere sebep olduğu bildirilmiştir. Sınırlı sayıda hamile kadında (42) maruziyet malformasyonların (kranial, kardiyovasküler ve ekstremit malformasyonları) insidansında artış (1:14) ile sonuçlanmıştır. Eğer metotreksat kullanımına hamile kalınmadan önce son verilmişse, normal gebelikler bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Metotreksat genotoksik olduğundan hamile kalmak isteyen kadınların genetik danışmanlık desteği 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 baş dönmesi gibi merkezi sinir sistemine ilişkin belirtiler oluşabilir. SUBMEX'in 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 aşağıda sıklık şeklinde listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: 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).

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

Çok seyrek: Metotreksat tedavisi kesildiğinde azalan lenfoma vakaları bildirilmiştir. Son zamanlarda gerçekleştirilen bir çalışmada, metotreksat tedavisinin lenfoma insidansını arttırdığı kanıtlanamamıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni, anemi, trombopeni

Yaygın olmayan: Pansitopeni

Çok seyrek: Agronülositoz, ciddi kemik iliği 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 değişiklik (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, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Pnömoni, çoğu kez eozinofil ile ilişkili interstisyel alveolit/akciğer iltihabı. Ciddi akciğer hasarının (interstisyel pnömoni) potansiyel semptomları: kuru, produktif olmayan öksürük, nefes darlığı ve ateş

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

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Stomatit, dispepsi, mide bulantısı, iştah kaybı
Yaygın: Oral ülserler, diyare
Yaygın olmayan: Farenjit, bağırsak iltihabı, kusma
Seyrek: Gastrointestinal ülserler
Çok seyrek: Hematemesis (kan kusma), aşırı kanama, toksik megakolon

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Transaminazların yükselmesi
Yaygın olmayan: Siroz, fibroz ve karaciğer yağlanması, serum albüminde azalma
Seyrek: Akut hepatit
Çok seyrek: Hepatik yetmezlik

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Kas-iskelet bozukluklar, bağ 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 yetmezliği, oligüri, anüri, elektrolit bozukluğu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Vajinanın inflamasyonu ve ülserasyonu
Çok seyrek: Libido kaybı, impotens, jinekomasti, oligospermi, menstrasyon 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 apse oluşumu, lipodistrofi).

İstenmeyen etkilerin ciddiyet derecesi ve ortaya çıkışı 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 apse oluşumu, yağ dokusunda yıkım) ortaya çıkabilir. Metotreksatın subkutan uygulanması lokal olarak iyi tolere edilmektedir. Sadece tedavi sırasında azalan hafif lokal cilt reaksiyonları gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

a) Doz aşımı semptomları

Metotreksat toksisitesi başlıca hematopoietik sistemi etkiler.

b) Doz aşımı durumunda tedavi

Kalsiyum folinat, metotreksatın toksik istenmeyen etkilerini nötralize etmek için spesifik bir antidottur.

Yanlışlıkla, alınması gerekenden fazla doz alındığında, bir saat içinde alınan metotreksat dozuna eşit miktarda veya daha fazla miktarda kalsiyum folinat dozu uygulanmalıdır ve bu işleme metotreksat serum seviyeleri 10^{-7} mol/l'nin altına düşene kadar devam edilmelidir.

Aşırı doz aşımı vakalarında, renal tübüllerde metotreksatın ve metabolitlerinin çökmesinin önlenmesi için hidrasyon ve üriner alkalizasyon gerekebilir. Hemodiyalizin ve 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: Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, 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 yarışmalı inhibisyonu ile etki eder ve böylece DNA sentezini inhibe eder. Metotreksatın psöriazis, psöriatik artrit ve kronik poliartrit tedavisinde, inflamasyon bölgesinde metotreksata bağlı ekstraselüler adenozin konsantrasyonunda artış sağlayan 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 mg/m^2 ve 80 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 ve intramüsküler enjeksiyonun biyoyararlanımı benzerdir ve yaklaşık %100'dür.

Dağılım:

Metotreksatın yaklaşık %50'si serum proteinlerine bağlanır. Vücut dokularına dağıldığından dolayı karaciğer, böbrekler ve özellikle dalakta haftalar ya da aylar süresince tutulabilen yüksek konsantrasyonlarda poliglutamit 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 karaciğerde metabolize olur. Başlıca metaboliti 7-hidroksimetotreksattır.

Eliminasyon:

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

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

Hastalıklarla ilgili karakteristik özellikler

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 karsinogenesite çalışmaları yapılmadığı ve hayvanlar üzerinde yapılan kronik toksisite çalışmalarının yetersiz olması nedeniyle metotreksat insanlarda karsinogenik olarak sınıflandırılmaz.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su
Azot gazı (Stabilizör)

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C altındaki oda sıcaklığında ışıktan korunarak saklanmalıdır.
Ürün dış ambalajı içinde saklanmalıdır ve dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, elastomer koruyucu kapak ile birlikte sabit iğnesi bulunan skalalı renksiz 1.0 ml (Tip I) cam enjektör haznesi, klorobutil kauçuk piston tıpa, polipropilen yeşil piston çubuğu, polipropilen parmak tutacağı, üzeri beyaz tyvek ile kaplı şeffaf blister içerisinde 1 adet kullanıma hazır şırınga, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Yerel gerekliliklere uygun olarak taşıma ve imha şekli diğer sitotoksik preparatları ile uyumlu olmalıdır. Hamile sağlık personeli SUBMEX'i taşımamalıdır 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 solüsyon atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4 34467
Maslak /Sarıyer/ İSTANBUL
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2020/216

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.10.2020

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ