

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metoject PEN 7,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Metoject PEN 10 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Metoject PEN 12,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Metoject PEN 15 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Metoject PEN 17,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Metoject PEN 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Metoject PEN 22,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Metoject PEN 25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Metoject PEN 27,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Metoject PEN 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 esitäytetty kynä, jossa on 0,15 ml liuosta, sisältää 7,5 mg metotreksaattia.
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,20 ml liuosta, sisältää 10 mg metotreksaattia.
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,25 ml liuosta, sisältää 12,5 mg metotreksaattia.
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,30 ml liuosta, sisältää 15 mg metotreksaattia.
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,35 ml liuosta, sisältää 17,5 mg metotreksaattia.
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,40 ml liuosta, sisältää 20 mg metotreksaattia.
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,45 ml liuosta, sisältää 22,5 mg metotreksaattia.
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,50 ml liuosta, sisältää 25 mg metotreksaattia.
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,55 ml liuosta, sisältää 27,5 mg metotreksaattia.
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,60 ml liuosta, sisältää 30 mg metotreksaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.
Kirkas keltaisen ruskea liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Metoject PEN on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- aktiivi nivelreuma aikuispotilailla,
- vaikea aktiivinen juveniili idiopaattinen polyartriitti, kun vaste steroideihin kuulumattomiin tulehduskipulääkkeisiin (NSAID) ei ole ollut riittävä,
- kohtalainen tai vaikea psoriaasi aikuisilla, joille voidaan antaa systeemistä hoitoa, sekä vaikea nivelpsoriaasi aikuisilla,
- lievä tai kohtalainen Crohnin tauti aikuispotilailla, jotka eivät reagoi tiopuriineihin tai eivät siedä niitä, joko yksin tai yhdessä kortikosteroidien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Tärkeä Metoject PEN -valmisteen (metotreksaatti) annostukseen liittyvä varoitus

Nivelreuman, juveniilin idiopaattisen polyartriitin, psoriaasin, nivelpsoriaasin tai Crohnin taudin hoidossa Metoject PEN -valmistetta (metotreksaatti) **saa ottaa vain kerran viikossa.**

Metoject PEN -valmisteen (metotreksaatti) käyttöön liittyvät annostusvirheet voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, myös kuoleman. Lue tämä valmisteyhteenveton kohta erityisen huolellisesti.

Metotreksaattia saavat määrätä vain metotreksaatin käyttöön perehtyneet lääkärit, jotka ymmärtävät täysin metotreksaattihoitoon liittyvät riskit. Metotreksaattia itse annosteleville potilaille täytyy antaa asianmukaista ohjausta ja neuvontaa lääkeinjektion pistämistavasta. Ensimmäinen Metoject PEN -injektio on annettava terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Metoject PEN annostellaan **kerran viikossa** injektiona.

Potilasta täytyy yksiselitteisesti informoida siitä, että annostelu tapahtuu **ainoastaan kerran viikossa**. On suositeltavaa valita tietty sopiva viikonpäivä injektiopäiväksi.

Metotreksaatin eliminaatio on vähäisempi potilailla, joilla on nk. kolmas jakautumistila (askites, pleuraaliset effuusiot). Näitä potilaita täytyy tarkkailla erityisen huolellisesti toksisuuden varalta, ja heidän annostaan tulee pienentää sekä joissakin tapauksissa metotreksaatin anto lopettaa (ks. kohdat 5.2 ja 4.4).

Annostus

Annostus nivelreumaa sairastavilla aikuispotilailla

Suosittelun aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia **kerran viikossa** annosteltuna ihon alle. Taudin yksilöllisestä aktiivisuudesta ja potilaan sietokyvystä riippuen aloitusannosta voidaan nostaa asteittain 2,5 mg viikossa. Viikkoannos ei yleensä saa ylittää 25 mg. Yli 20 mg viikkoannoksiin liittyy toksisuuden merkittävää lisääntymistä, erityisesti luuydinsuppressiota. Hoitovaste on yleensä odotettavissa noin 4 - 8 viikon kuluttua. Kun haluttu hoitovaste on saavutettu, annosta täytyy vähentää asteittain mahdollisimman pieneen tehokkaaseen ylläpitoannokseen.

Lapset

Annostus lapsilla ja alle 16-vuotiailla nuorilla, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista polyartriittia
Suositeltu annos on 10 - 15 mg kehon pinta-alan m² kohden **kerran viikossa**. Hoitoon vastaamattomissa tapauksissa viikoittaista annosta voidaan nostaa korkeintaan 20 mg:aan kehon pinta-alan m² kohden **kerran viikossa**. Seurantatiheyttä on kuitenkin syytä lisätä, jos annosta nostetaan. Koska laskimonsisäisestä käytöstä lapsilla ja nuorilla on vain rajoitetusti tietoja saatavilla, parenteraalinen käyttö rajoittuu ihonalaiseen injektioon. Juveniilia idiopaattista polyartriittia (JIA) sairastavat lapset ja nuoret potilaat on aina lähetettävä reumatologin vastaanotolle.

Käyttöä alle 3-vuotiailla lapsilla ei suositella, sillä käytön tehosta ja turvallisuudesta tällä väestöryhmällä ei ole riittävästi tietoa saatavilla (ks. kohta 4.4).

Annostus tavallista psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla

Idiosynkraattisten haittavaikutusten selvittämiseksi on suositeltavaa antaa koeannoksena 5 - 10 mg parenteraalisesti viikkoa ennen hoidon aloittamista. Suositeltu aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia **kerran viikossa** annosteltuna ihon alle. Annosta nostetaan asteittain, mutta yleensä metotreksaatin viikkoannos ei saa olla enempää kuin 25 mg. Yli 20 mg viikkoannoksiin voi liittyä toksisuuden merkittävä lisääntyminen, erityisesti luuydinsuppressio. Hoitovaste on yleensä odotettavissa noin 2 - 6 viikon kuluttua. Kun haluttu hoitovaste on saavutettu, annosta täytyy vähentää asteittain mahdollisimman pieneen tehokkaaseen ylläpitoannokseen.

Suurin viikkoannos

Annosta tulee nostaa tarpeen mukaan, mutta se ei saa ylittää suurinta suositeltua viikkoannosta, joka on 25 mg. Sitä suurempi annos voi joissakin harvoissa poikkeustapauksissa olla kliinisesti

asianmukaista, mutta suurin viikoittainen annos metotreksaattia ei saa olla enempää kuin 30 mg, sillä toksisuus lisääntyy merkittävästi.

Annustus Crohnin tautia sairastavilla potilailla

- Induktiohoito:
25 mg viikossa ihon alle.
Hoitovaste on odotettavissa noin 8-12 viikon kuluttua.
- Ylläpitohoito:
15 mg viikossa ihon alle.

Kokemukset pediatrien potilaiden hoidosta ovat riittämättömät Metoject PEN suosittelemiseksi Crohnin taudin hoitoon näillä potilailla.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Metoject PEN tulee annostella varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annos tulee säätää seuraavasti:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annos
≥ 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Metoject PEN-valmistetta ei saa käyttää

Ks. kohta 4.3.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Metotreksaatti on annosteltava suurta varovaisuutta noudattaen tai ei ollenkaan potilaille, joilla on tai on ollut merkitsevä, etenkin alkoholiperäinen maksasairaus. Jos bilirubiinitaso on > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotreksaatti on vasta-aiheinen.

Täydellinen vasta-aiheiden luettelo, ks. kohta 4.3.

Käyttö iäkkäille

Annoksen pienentämistä tulee harkita iäkkäillä potilailla, sillä iän myötä maksan ja munuaisten toiminta heikentyvät ja folaattivarasto supistuu.

Käyttö potilaille, joilla on kolmas jakautumistila (pleuraaliset effuusiot, askites)

Koska metotreksaatin puoliintumisaika voi pidentyä normaaliin verrattuna nelinkertaiseksi potilailla, joilla on kolmas jakautumistila, saattaa annoksen pienentäminen tai joissakin tapauksissa metotreksaatin annostelun lopettaminen olla välttämätöntä (ks. kohdat 5.2 ja 4.4).

Antotapa

Tämä lääkevalmiste on vain kertakäyttöön.

Metoject PEN-injektioneste, liuos, esitäytetyssä kynässä annetaan aina ihon alle

Lääkäri päättää hoidon kokonaiskestosta.

Metoject PEN-injektionestettä sisältävän kynän käyttöohjeet löytyvät kohdasta 6.6.

Kynän koko sisältö on käytettävä.

Huom.:

Jos annostelu vaihdetaan oraaliseen parenteraaliseksi, saattaa annoksen pienentäminen olla välttämätöntä, koska oraalisen annostelun jälkeen metotreksaatin hyötyosuus vaihtelee.

Foolihappolisää voidaan harkita nykyisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Metoject PEN on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,
- vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2),
- alkoholin väärinkäyttö,
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min, ks. kohdat 4.2 ja 4.4),
- olemassa olevat veridyskrasiat, esim. luuydinhyppoplasia, leukopenia, trombosytopenia tai vaikea anemia,
- vaikeat, akuutit tai krooniset infektiot kuten tuberkuloosi ja HIV tai muu immuunikato,
- suuontelon haavaumat ja tiedossa olevat aktiiviset maha-suolikanavan haavaumat,
- raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6),
- samanaikainen rokotus elävillä rokotteilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita on selkeästi informoitava siitä, että hoito annetaan **kerran viikossa**, ei päivittäin. Hoidettavia potilaita tulee tarkkailla asianmukaisesti mahdollisten toksisten vaikutusten tai haittavaikutusten havaitsemiseksi ja arvioimiseksi mahdollisimman pikaisesti. Siitä syystä vain antimetaboliittihoidon perehtyneet lääkärit saavat määrätä metotreksaattihoidon, ja hoito on tehtävä tällaisen lääkärin valvonnassa. Vakavien tai jopa kuolemaan johtavien toksisten vaikutusten mahdollisuuden takia lääkärin tulee ehdottomasti selvittää potilaalle hoitoon liittyvät riskit ja suositeltavat turvatoimet.

Suosittelavat tutkimukset ja turvatoimet

Ennen metotreksaattihoidon aloittamista tai hoitotauon jälkeen tapahtuvaa hoidon uudelleenaloittamista

Täydellinen verenkuva ja erittelylaskenta sekä verihiutaleet, maksaentsyymit, bilirubiini, seerumin albumiini, keuhkoröntgen ja munuaisten toimintakokeet. Jos kliinisesti aiheellista, poissuljettava tuberkuloosi ja hepatiitti.

Hoidon aikana (vähintään kerran kuukaudessa ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein)

Tiheämpää seurantaa tulee harkita myös silloin, kun annosta nostetaan.

1. Suun ja nielun tutkiminen **limakalvomuutosten** varalta
2. **Täydellinen verenkova** ja erittelylaskenta sekä verihiutaleet. Metotreksaatti voi äkillisesti estää verenmuodostusta jopa ilmeisen turvallisia annoksia käytettäessä. Jos leukosyytti- tai verihiutalearvot laskevat huomattavasti, on hoito keskeytettävä välittömästi ja potilaalle on annettava asianmukainen tukihoido. Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan mahdollisista infektiosta viittaavista merkeistä ja oireista. Hematotoksisia valmisteita (esim. leflunomidi) samanaikaisesti käyttäviä potilaita tulee tarkkailla huolella verenkuvan ja verihiutaleiden suhteen.
3. **Maksan toimintakokeet:** Hoitoa ei pidä aloittaa tai se pitää lopettaa, jos maksan toimintakokeissa, muissa maksafibroosin non-invasiivisissa tutkimuksissa tai maksabiopsioissa todetaan jatkuvia tai merkittäviä poikkeavuuksia.

Tilapäistä transaminaasiarvojen kaksin- tai kolminkertaistumista viitealueen ylärajoihin nähden on raportoitu noin 13–20 %:lla potilaista. Pysyvästi koholla olevat maksaentsyymiarvot ja/tai seerumin albumiinin alhainen taso saattavat olla vaikean maksatoksisuuden merkkejä. Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä on harkittava tapauksissa, joissa maksaentsyymit ovat pysyvästi koholla.

Poikkeavia maksan toimintakokeiden tuloksia ei välttämättä esiinny ennen histologisia muutoksia, fibroosia tai harvemmin maksakirroosia. On olemassa kirroosin tapauksia, joissa transaminaasiarvot ovat normaalit. Siksi maksan terveyden seurantaan varten on harkittava non-invasiivisia diagnostisia menetelmiä maksan toimintakokeiden lisäksi. Maksabiopsiaa on harkittava yksilöllisesti huomioiden potilaan samanaikaiset sairaudet, sairauskertomus ja biopsiaan liittyvät riskit. Maksatoksisuuteen liittyviä riskejä ovat aikaisempi liiallinen alkoholin käyttö, pysyvästi koholla olevat maksaentsyymitasot, aikaisempi maksasairaus, periytyvien maksasairauksien esiintyminen suvussa, diabetes mellitus, liikalihavuus ja aikaisempi yhteys maksatoksisiin lääkkeisiin tai kemikaaleihin ja pitkittynyt metotreksaattihoito.

Metotreksaattihoiton aikana ei saa antaa muita maksatoksisia lääkkeitä *ellei se ole selkeästi välttämätöntä*. Alkoholin käyttöä tulee välttää (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Muita maksatoksisia lääkkeitä samanaikaisesti käyttävien potilaiden maksaentsyymejä tulee tarkkailla huolellisemmin.

Varovaisuutta on lisättävä hoidettaessa potilaita, joilla on insuliiniriippuvainen diabetes mellitus, sillä maksakirroosi kehittyi yksittäisissä tapauksissa metotreksaattihoiton aikana ilman kohonneita transaminaasiarvoja.

4. **Munuaisten toimintaa** tulee seurata munuaisten toimintakokeilla ja virtsakokeilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Koska metotreksaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, konsentraatio seerumissa saattaa kohota potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tämä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Jos munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. iäkkäillä), potilaita tulee seurata tiheämmin. Tämä koskee erityisesti niitä tilanteita, kun samanaikaisesti annostellaan metotreksaatin eliminoitumiseen vaikuttavia lääkkeitä, jotka aiheuttavat munuaisvaurioita (esim. steroideihin kuulumattomat tulehduslääkkeet) tai jotka mahdollisesti heikentävät veren muodostusta. Dehydraatio saattaa myös lisätä metotreksaatin toksisuutta.
5. **Hengityselinten** tutkiminen: Keuhkojen vajaatoimintaoireiden tarkkailu ja tarvittaessa keuhkojen toimintakokeita. Keuhko-oireet edellyttävät nopeaa diagnoosia ja metotreksaattihoiton keskeyttämistä. Keuhko-oireet (etenkin kuiva, limaa tuottamaton yskä) tai epäspesifinen pneumoniitti metotreksaattihoiton aikana saattavat viitata mahdollisesti vaaralliseen leesioon ja vaatia hoidon keskeyttämistä ja huolellista tutkimista. Akuuttia tai kroonista interstitiaalista keuhkotulehdusta, usein liittynään veren eosinofiliaan, saattaa esiintyä ja kuolemantapauksia on raportoitu. Vaikka tyypillisellä potilaalla, jolla on metotreksaatista johtuva keuhkosairaus, esiintyy kliinisesti vaihtelevasti kuumetta, yskää, hengenahdistusta, hypoksemiaa ja varjostumia keuhkoröntgenissä, on infektiomahdollisuus poissuljettava. Tämä leesio voi esiintyä kaikilla annostasoilla. Lisäksi on raportoitu keuhkojen alveolaarista verenvuotoa käytettäessä metotreksaattia reumatologisissa ja muissa samankaltaisissa käyttöaiheissa. Se saattaa liittyä myös verisuonitulehdukseen ja muihin komorbiditeetteihin. Kun keuhkojen alveolaarista verenvuotoa epäillään, on harkittava välittömiä tutkimuksia diagnoosin vahvistamiseksi.
6. Koska metotreksaatti vaikuttaa **immuunijärjestelmään**, se saattaa heikentää rokotusvastetta ja vaikuttaa immunologisten testien tulokseen. Erityistä tarkkaavaisuutta on noudatettava tilanteissa, jolloin kyseessä ovat inaktiiviset krooniset infektiot (esim. herpes zoster, tuberkuloosi, hepatiitti B tai C) niiden mahdollisen aktivoitumisen takia. Metotreksaattihoiton aikana ei saa antaa rokotusta elävillä rokotteilla.

Pahanlaatuisia lymfoomia saattaa esiintyä matala-annoksista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla ja tällöin hoito on keskeytettävä. Ellei lymfooma häviä spontaanisti, potilaalle on aloitettava solunsalpaajahoido.

Folaattiantagonistien, esim. trimetopriimin/sulfametoksatsolin, samanaikaisen annostelun on harvoissa tapauksissa ilmoitettu aiheuttavan akuuttia megaloplastista pansytopeniaa.

Sädehoidon aiheuttama dermatiitti ja auringonpolttamat voivat ilmaantua uudelleen metotreksaattihoidon aikana (recall-ilmiö). Psoriaasileesiöt voivat pahentua ultraviolettisäteilyn ja samanaikaisen metotreksaattiannostelun aikana.

Metotreksaatin eliminaatio vähenee potilailla, joilla on kolmas jakautumistila (askites, pleuraaliset effuusiot). Näitä potilaita täytyy tarkkailla erityisen huolellisesti toksisuuden varalta, ja heidän annostaan tulee pienentää tai joissakin tapauksissa metotreksaatin annostelu lopettaa. Pleuraaliset effuusiot ja askites tulee dreneerata ennen metotreksaattihoidon aloittamista (ks. kohta 5.2).

Toksisina vaikutuksina voi esiintyä ripulia ja ulseratiivista stomatiittia ja hoidon keskeyttäminen voi olla välttämätöntä, sillä seurauksena saattaa olla vuotava suolitulehdus ja kuolemaan johtava suoliperforaatio.

Vitamiinivalmisteet tai muut foolihappoa, foliinihappoa tai niiden johdannaisia sisältävät tuotteet saattavat vähentää metotreksaatin tehoa.

Psoriaasin hoidossa metotreksaatin käyttö tulee rajata kohtalaiseen tai vaikeaan psoriaasiin, johon ei ole saatu riittävästi vastetta paikallisilla hoitomuodoilla, mutta vasta, kun diagnoosi on varmistettu biopsialla ja/tai ihotautilääkärin konsultaation jälkeen.

Enkefalopatiaa/leukoencefalopatiaa on ilmoitettu metotreksaattihoitoa saavilla syöpäpotilailla, eikä niitä voida sulkea pois annettaessa metotreksaattihoitoa muihin kuin onkologisiin käyttöaiheisiin.

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

Metotreksaattia saavilla potilailla on raportoitu progressiivisia multifokaalisia leukoencefalopatiatapauksia (PML), useimmiten silloin, kun metotreksaattia on käytetty yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa. Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia voi johtaa kuolemaan. Siksi sairauden mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnoosissa immunosuppressiopotilailla, joilla on uusia tai pahentuneita neurologisia oireita.

Hedelmällisyys ja lisääntyminen

Hedelmällisyys

Metotreksaatin on ilmoitettu aiheuttavan ihmisille oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa hoidon aikana ja lyhyen aikaa hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi metotreksaatti vähentää hedelmällisyyttä, koska se vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin annostelun aikana – kuitenkin niin, että vaikutukset saattavat olla palautuvia, kun hoito päättyy.

Teratogeenisuus –lisääntymiseen kohdistuvat riskit

Metotreksaatti aiheuttaa ihmisille sikiötoksisuutta, keskenmenoja ja kehityshäiriöitä. Tämän vuoksi sellaisten naispotilaiden kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi, on keskusteltava lisääntymiseen, keskenmenoon ja synnynnäisiin epämuodostumiin liittyvistä riskeistä (ks. kohta 4.6). Ennen Metoject PEN -valmisteen käyttöä on varmistettava, ettei nainen ole raskaana. Sukukypsässä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon jälkeen.

Ehkäisyohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Pediatriiset potilaat

Käyttöä alle 3-vuotiaille lapsille ei suositella, sillä käytön tehosta ja turvallisuudesta tällä väestöryhmällä ei ole riittävästi tietoa saatavilla (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dityppioksidi

Dityppioksidin käyttö voimistaa metotreksaatin vaikutusta folaattiaineenvaihduntaan aiheuttaen lisääntynyttä toksisuutta, kuten vaikeaa ennakoimatonta myelosuppressiota ja stomatiittia. Vaikka tätä vaikutusta voidaan heikentää antamalla kalsiumfolinaattia, dityppioksidin ja metotreksaatin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Alkoholi, hepatotoksiset lääkevalmisteet, hematotoksiset lääkevalmisteet

Metotreksaatin hepatotoksisten vaikutusten todennäköisyys suurenee säännöllisen alkoholin käytön myötä sekä silloin, jos muita maksatoksisia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4). Erityistä tarkkailua tarvitsevat potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti muita maksatoksisia lääkevalmisteita (esim. leflunomidi). Samoin tarkkaavaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti hematotoksisia lääkevalmisteita (esim. leflunomidi, atsatiopriini, retinoidit, sulfasalatsiini). Pansytopenian ja maksatoksisuuden esiintyvyys voi lisääntyä, kun leflunomidia annetaan yhdessä metotreksaatin kanssa.

Yhdessä metotreksaattihoidon kanssa annettavat retinoidit, esim. asitreiini tai etretinaatti, lisäävät maksatoksisuuden riskiä.

Oraaliset antibiootit

Oraaliset antibiootit kuten tetrasykliinit, kloramfenikoli ja imeytymättömät laajakirjoiset antibiootit voivat vaikuttaa enterohepaattiseen verenkiertoon estämällä suolistoflooran kasvua tai heikentämällä bakteerivälitteistä metaboliaa.

Antibiootit

Antibiootit, kuten penisilliinit, glykopeptidit, sulfonamidit, siprofloksasiini ja kefalotiini, voivat yksittäistapauksissa heikentää metotreksaatin munuaispuhdistumaa niin, että samanaikaisesti voi esiintyä seerumin metotreksaattipitoisuuksien nousua sekä hemato- ja gastrointestinaalista toksisuutta.

Voimakkaasti plasman proteiineihin sitoutuvat lääkkeet

Metotreksaatti sitoutuu plasman proteiiniin ja sen voivat syrjäyttää muut proteiiniin sitoutuvat lääkkeet, esim. salisylaatit, hypoglykemialääkkeet, diureetit, sulfonamidit, difenyylihydantoinit, tetrasykliinit, kloramfenikoli ja p-aminobentsoihappo ja happamat tulehduslääkkeet, jotka siksi samanaikaisesti käytettyinä voivat lisätä toksisuutta.

Probenesidi, heikot orgaaniset hapot, pyratsolit ja steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet

Probenesidi, heikot orgaaniset hapot kuten loop-diureetit sekä pyratsolit (fenylibutatsoni) voivat heikentää metotreksaatin eliminaatiota ja nostaa seerumipitoisuuksia ja siten lisätä hematologista toksisuutta. Toksisuus saattaa myös lisääntyä kun matala-annoksiseen metotreksaattiin yhdistetään steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä tai salisylaatteja.

Luuytimeen haitallisesti vaikuttavat lääkevalmisteet

Luuytimeen mahdollisesti haitallisesti vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. sulfonamidit, trimetopriimisulfametoksatsoli, kloramfenikoli, pyrimetamiini) käytettäessä huomiota tulee kiinnittää verenmuodostuksen voimakkaan heikkenemisen mahdollisuuteen.

Folaatinpuutosta aiheuttavat lääkevalmisteet

Folaatinpuutosta aiheuttavien valmisteiden (esim. sulfonamidit, trimetopriimisulfametoksatsoli) samanaikainen annostelu saattaa lisätä metotreksaatin toksisuutta. Erityistä huomiota tulee sen vuoksi kiinnittää olemassa olevan foolihaponpuutoksen esiintymiseen.

Foolihappoa tai foliinihappoa sisältävät valmisteet

Vitamiinivalmisteet tai muut foolihappoa, foliinihappoa tai niiden johdannaisia sisältävät tuotteet saattavat heikentää metotreksaatin tehoa.

Muut reumalääkkeet

Metotreksaatin toksisten vaikutuksien ei yleensä odoteta lisääntyvän, kun Metoject PEN annostellaan samanaikaisesti muiden reumalääkkeiden kanssa (esim. kultayhdisteet, penisillamiini, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini, atsatiopriini, siklosporiini).

Sulfasalatsiini

Vaikka metotreksaatin ja sulfasalatsiinin yhdistelmä voi sulfasalatsiinin aiheuttaman foolihapposynteesin estymisen seurauksena lisätä metotreksaatin tehokkuutta ja sen myötä myös haittavaikutuksia, on tällaisia haittavaikutuksia todettu vain harvoissa yksittäistapauksissa useiden tutkimusten kuluessa.

Merkaptopuriini

Metotreksaatti nostaa merkaptopuriinin plasmatasoja. Annoksen säätäminen saattaa sen takia olla tarpeen kun käytetään metotreksaatin ja merkaptopuriinin yhdistelmää.

Protonipumpun estäjät

Protonipumpun estäjien, kuten omepratsolin tai pantopratsolin, samanaikaisella annostelulla voi olla yhteisvaikutuksia. Metotreksaatin ja omepratsolin samanaikainen annostelu hidasti metotreksaatin poistumista munuaisten kautta. Yhdessä tapauksessa on pantopratsolin yhteydessä raportoitu 7-hydroksimetotreksaatin metaboliitin munuaispoistuman estymisestä, johon liittyi lihaskipuja ja vilunväristyksiä.

Teofylliini

Metotreksaatti saattaa vähentää teofylliinin puhdistumaa; teofylliinipitoisuuksia tulee tarkkailla, kun sitä käytetään samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

Kofeiinia tai teofylliiniä sisältävät juomat

Kofeiinia ja teofylliiniä sisältävien juomien (kahvi, kofeiinia sisältävät virvoitusjuomat, musta tee) liiallista nauttimista tulee välttää metotreksaattihoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

Naiset eivät saa tulla raskaaksi metotreksaattihoidon aikana, ja heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen jälkeen (ks. kohta 4.4). Ennen hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava metotreksaattiin liittyvästä epämuodostumien riskistä, ja raskauden mahdollisuus on suljettava pois asianmukaisin menetelmin, kuten raskaustestin avulla. Hoidon aikana raskaustestejä on toistettava kliinisen tarpeen mukaan (esim. ehkäisytaulun jälkeen). Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava ehkäisy- ja perhesuunnitteluneuvontaa.

Ehkäisy miehillä

Ei tiedetä, esiintyykö metotreksaattia siemennesteessä. Eläintutkimuksissa metotreksaatin on osoitettu olevan genotoksinen, näin ollen genotoksisten vaikutusten riskiä siittiösoluihin ei voida täysin poissulkea. Vähäinen kliininen näyttö ei viittaa suurentuneeseen epämuodostumien tai keskenmenon riskiin isän saatua pieniannoksista metotreksaattia (alle 30 mg/viikko). Suuremmista annoksista ei ole riittävästi tietoa epämuodostumien tai keskenmenon riskin arvioimiseen isän altistuttua. Seksuaalisesti aktiivisten miesten tai heidän kumppaneidensa on suositeltavaa käyttää varotoimena luotettavaa ehkäisymenetelmää miespotilaan metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä kuuteen kuukauteen metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Metotreksaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana muissa kuin syöpätautien käyttöaiheissa (ks. kohta 4.3). Jos raskaus kuitenkin alkaa metotreksaattihoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä sen lopettamisen jälkeen, lääkärin on kerrottava potilaalle hoitoon liittyvistä lapsen kohdistuvien

haitallisten vaikutusten riskeistä. Lisäksi on tehtävä ultraäänitutkimuksia sikiön normaalin kehittymisen varmistamiseksi.

Eläinkokeissa metotreksaatti on osoittautunut lisääntymistoksiseksi etenkin raskauden ensimmäisellä kolmanneksella (ks. kohta 5.3). Metotreksaatin on osoitettu olevan teratogeeninen ihmisille; sen on ilmoitettu aiheuttavan sikiökuolemia, keskenmenoja ja/tai synnynnäisiä poikkeavuuksia (esim. kallo ja kasvot, sydän ja verisuonet, keskushermosto ja raajat).

Metotreksaatti on ihmisille voimakas teratogeeni, joka suurentaa spontaanien keskenmenojen, sikiön kasvun hidastumisen ja synnynnäisten epämuodostumien riskiä, jos nainen altistuu sille raskauden aikana.

- Spontaaneja keskenmenoja on ilmoitettu esiintyneen 42,5 %:lla raskaana olevista naisista, jotka ovat altistuneet pieniannoksiselle metotreksaatille (alle 30 mg/viikko), kun taas vastaava osuus oli 22,5 % potilaista, jotka saivat hoitoa samaan sairauteen muilla lääkkeillä kuin metotreksaatilla.
- Vakavia synnynnäisiä vikoja esiintyi 6,6 %:lla elävänä syntyneistä lapsista naisilla, jotka olivat altistuneet pieniannoksiselle metotreksaatille (alle 30 mg/viikko) raskauden aikana, kun taas vastaava osuus oli noin 4 % elävänä syntyneistä potilailla, jotka saivat hoitoa samaan sairauteen muilla lääkkeillä kuin metotreksaatilla.

Raskaudenaikaisista metotreksaattialtistuksista annoksilla, jotka ovat yli 30 mg/viikko, ei ole riittävästi tietoa, mutta spontaanien keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyyden odotetaan olevan suurempi.

Kun metotreksaattihoito lopetettiin ennen hedelmöitymistä, on ilmoitettu, että raskaudet ovat olleet normaaleja.

Imetys

Metotreksaatti erittyy ihmisen rintamaitoon. Koska imetys lääkityksen aikana voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imetettävälle vauvoille, Metoject PEN on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Siksi imetys on keskeytettävä hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Metotreksaatti vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin, ja se voi heikentää hedelmällisyyttä. Metotreksaatin on ilmoitettu aiheuttavan ihmisille oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa. Useimmissa tapauksissa nämä vaikutukset vaikuttavat olevan korjautuvia, kun hoito lopetetaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metoject PEN-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoidon aikana voi esiintyä keskushermosto-oireita kuten väsymystä ja heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Metotreksaatin vakavimpia haittavaikutuksia ovat mm. luuydinsuppressio, keuhkotoksisuus, maksatoksisuus, munuaistoksisuus, neurotoksisuus, tromboemboliset tapahtumat, anafylaktinen sokki ja Stevens-Johnsonin syndrooma.

Useimmiten havaittuja (hyvin yleisiä) metotreksaatin haittavaikutuksia ovat mm. ruuansulatuskanavan häiriöt, esim. stomatiitti, dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi, ruokahaluttomuus ja epänormaali maksan toimintakokeet, esim. kohonnut ALAT, ASAT, bilirubiini, alkalinen fosfataasi. Muita usein havaittuja (yleisiä) haittavaikutuksia ovat leukopenia, anemia, trombopenia, päänsärky, väsymys, uneliaisuus, keuhkokuume, interstitiaalinen alveoliitti/pneumoniitti (johon usein liittyy eosinofiliaa), suun haavaumat, ripuli, eksanteema, eryteema ja kutina.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Yleisimmät haittavaikutukset ovat hematopoieettisen järjestelmän heikkeneminen ja gastrointestinaaliset sairaudet.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Infektiot

Melko harvinainen: faryngiitti.

Harvinainen: infektio (ml. inaktiivin kroonisen infektion uudelleen aktivoituminen), sepsis, konjunktiviitti.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Hyvin harvinainen: lymfooma (katso alla oleva ”kuvaus”).

Veri ja imukudos

Yleinen: leukopenia, anemia, trombosytopenia.

Melko harvinainen: pansytopenia.

Hyvin harvinainen: agranulosytoosi, vaikeat luuydinsuppressiojaksot, lymfoproliferatiiviset sairaudet (katso alla oleva ”kuvaus”).

Tuntematon: eosinofilia.

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki, hypogammaglobulinemia.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: diabeteksen alkaminen.

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: masennus, sekavuus.

Harvinainen: mielialan muutokset.

Hermosto

Yleinen: päänsärky, väsymys, uneliaisuus.

Melko harvinainen: heitehuimaus.

Hyvin harvinainen: kipu, lihasteikkous tai parestesia/hypoestesia, makuaistin muutokset (metallin maku), kouristukset, meningismi, akuutti aseptinen meningiitti, paralyysi.

Tuntematon: enkefalopatia/leukoencefalopatia.

Silmät

Harvinainen: näköhäiriöt.

Hyvin harvinainen: näön heikkeneminen, retinopatia

Sydän

Harvinainen: perikardiitti, perikardiaalinen effuusio, perikardiaalinen tamponaatio.

Verisuonisto

Harvinainen: hypotensio, tromboemboliset tapahtumat.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: keuhkokuume, interstitiaalinen alveoliitti/pneumoniitti, usein eosinofiliaan liittyneenä. Mahdollisesti vakavaan keuhkovaurioon (interstitielli pneumoniitti) viittaavia oireita ovat: kuiva, limaa tuottamaton yskä, hengenahdistus ja kuume.

Harvinainen: keuhkofibroosi, *Pneumocystitis jirovecii*-keuhkokuume, hengenahdistus ja keuhkoastma, pleuraalinen effuusio.

Tuntematon: nenäverenvuoto, keuhkojen alveolaarinen verenvuoto.

Ruuansulatuselimistö

Hyvin yleinen: stomatiitti, dyspepsia, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, vatsakipu.

Yleinen: suuhaavaumat, ripuli.

Melko harvinainen: maha-suolikanavan haavaumat ja verenvuoto, enteriitti, oksentelu, pankreatiitti.

Harvinainen: gingiviitti.

Hyvin harvinainen: hematemeesi, hematorrea, toksinen megakoolon.

Maksa ja sappi (ks. kohta 4.4)

Hyvin yleinen: epänormaalit maksan toimintakokeet (kohonnut ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi ja bilirubiini).

Melko harvinainen: kirroosi, fibroosi ja maksan rasvoittuminen, seerumin albumiinitason pieneneminen.

Harvinainen: akuutti hepatiitti.

Hyvin harvinainen: maksan vajaatoiminta.

Iho ja ihonalainen kudus

Yleinen: eksanteema, eryteema, pruritus.

Melko harvinainen: valoherkkyys, hiustenlähtö, reumakyhmyjen lisääntyminen, ihon haavaumat, vyöruusu, vaskuliitti, herpetiformiset iho-oireet, urtikaria.

Harvinainen: lisääntynyt pigmentaatio, akne, petekiat, ekkymoosi, allerginen vaskuliitti.

Hyvin harvinainen: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), kynsien pigmenttimuutosten lisääntyminen, akuutti paronychia, furunkuloosi, telangiektasia.

Tuntematon: ihon kesiminen/eksfoliativinen dermatiitti.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: nivelsärky, lihassärky, osteoporoosi.

Harvinainen: rasisurmurtuma.

Tuntematon: leuan osteonekroosi (lymfoproliferatiivisista sairauksista johtuva).

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: virtsarakon tulehdus ja haavaumat, heikentynyt munuaisten toiminta, virtsaamishäiriöt.

Harvinainen: munuaisten vajaatoiminta, oliguria, anuria, elektrolyyttihäiriöt.

Tuntematon: proteinuria.

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: emättimen tulehdus ja haavaumat.

Hyvin harvinainen: libidon heikkeneminen, impotenssi, gynekomastia, oligospermia, kuukautishäiriöt, emätinvuodot.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinainen: kuume, haavojen paranemisongelmat.

Tuntematon: astenia, injeksiokohdan nekroosi, turvotus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutusten ilmaantuminen ja vaikeusaste ovat riippuvaisia annostasosta ja annostelutiheydestä. Koska vakavia haittavaikutuksia voi esiintyä alhaisemmilla annoksilla, lääkärin on ehdottomasti tutkittava potilaat säännöllisesti, lyhyin välein.

Lymfooma/lymfoproliferatiiviset sairaudet: joitakin yksittäisiä lymfooman ja muiden lymfoproliferatiivisten sairauksien tapauksia on ilmoitettu, mutta yleensä ne ovat hävinneet metotreksaattihoidon päätyttyä.

Metotreksaatin annostelu ihon alle on paikallisesti hyvin siedetty. Vain lieviä paikallisia ihoreaktioita (kirvely, eryteema, turvotus, värinmuutos, pruritus, vaikea kutina, kipu) havaittiin, ja ne vähenivät hoidon aikana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostusoireet

Metotreksaatin toksisuus kohdistuu lähinnä hematopoeettiseen järjestelmään.

Hoitotoimenpiteet yliannostustapauksessa

Kalsiumfolinaatti on spesifinen vasta-aine metotreksaatin toksisten haittavaikutusten neutraloimiseksi.

Tahattoman yliannostuksen sattuessa tulee tunnin kuluessa antaa vähintään metotreksaatin vaikutuksen kumoamiseen riittävä annos kalsiumfolinaattia laskimoon tai lihakseen ja annostusta tulee jatkaa kunnes metotreksaatin seerumitasot ovat alle 10^{-7} mol/l.

Massiivisissa yliannostustapauksissa nesteytys ja virtsan alkalisiaatio saattavat olla aiheellisia metotreksaatin ja/tai sen metaboliittien saostumisen ehkäisemiseksi munuaistiehyissä. Hemodialyysin ja peritoneaalidialyysin ei ole todettu edistävän metotreksaatin eliminaatiota. Metotreksaatin on raportoitu puhdistuvan tehokkaasti ”high flux” -dialyysilaitteella suoritetun akuutin, jaksottaisen hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut immunosuppressiiviset lääkkeet; ATC-koodi: L04AX03
Antireumaattinen lääke kroonisten, tulehduksellisten reumasairauksien ja juveniilin idiopaattisen polyartriitin hoitoon. Immunomoduloiva ja anti-inflammatorinen valmiste Crohnin taudin hoitoon.

Vaikutusmekanismi

Metotreksaatti on antimetaboliitteina tunnettujen solunsalpaajien ryhmään kuuluva foolihappoantagonisti. Se estää kilpailevasti dihydrofolaaatin reduktaasia, ja estää siten DNA-synteesin. Vielä ei tiedetä, perustuuko metotreksaatin teho psoriaasin, psoriaattisen artriitin, kroonisen polyartriitin ja Crohnin taudin hoidossa sen anti-inflammatoriseen tai immunosuppressiiviseen vaikutukseen eikä sitä, missä määrin metotreksaatin aiheuttama solunulkoisen adenosiinipitoisuuden nousu tulehduskohdissa edistää näitä vaikutuksia.

Kansainväliset kliiniset ohjeet tukevat metotreksaatin käyttöä toissijaisena valmisteena Crohnin taudin hoitoon potilailla, jotka eivät siedä ensisijaisia immunomoduloivia valmisteita, kuten atsatiopriinia (AZA) tai 6-merkaptopuriinia (6-MP), tai eivät saa niistä hoitovastetta.

Crohnin tautia sairastavilla potilailla kumulatiivisina annoksina annettavan metotreksaatin vaikutuksia selvittävässä tutkimuksessa havaittujen haittavaikutusten mukainen turvallisuusprofiili ei eroa jo tiedossa olleesta metotreksaatin turvallisuusprofiilista. Käytettäessä metotreksaattia Crohnin taudin hoitoon on siksi noudatettava samoja varotoimia kuin metotreksaatin muiden reumaattisten ja ei-reumaattisten käyttöaiheiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisen annostelun jälkeen metotreksaatti imeytyy maha-suolikanavasta. Pieninä annoksina annosteltuna (annokset 7,5 mg - 80 mg / kehon pinta-alan m²), keskimääräinen hyötyosuus on noin 70 %, mutta yksilöiden välinen ja yksilökohtainen suuri vaihtelevuus on mahdollista (25 - 100 %). Seerumin maksimipitoisuudet saavutetaan 1 - 2 tunnin kuluttua annostelusta.

Ihon alle, laskimonsisäisesti ja lihakseen tapahtuvan injektion hyötyosuudet vastaavat toisiaan lähes täysin.

Jakautuminen

Noin 50 % metotreksaatista sitoutuu seerumin proteiineihin. Kudoksiin jakautumisen jälkeen korkeita polyglutamaatin muodossa olevia pitoisuuksia löytyy erityisesti maksasta, munuaisista ja pernasta, joissa ne säilyvät viikkoja tai kuukausia. Pieninä annoksina annosteltuna hyvin pieniä metotreksaattimääriä kulkeutuu aivo-selkäydinnesteeseen. Loppuvaiheen puoliintumisaika on keskimäärin 6 - 7 tuntia ja siinä esiintyy huomattavaa vaihtelua (3 - 17 tuntia). Puoliintumisaika voi normaaliin nähden nelinkertaistua potilailla, joilla on kolmas jakautumistila (pleuraalinen effuusio, askites).

Biotransformaatio

Noin 10 % metotreksaattiannoksesta metaboloituu maksassa. Päämetaboliitti on 7-hydroksimetotreksaatti.

Eliminaatio

Metotreksaatti erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa ensisijaisesti munuaisten kautta glomerulussuodatuksen avulla ja aktiivisena proksimaalisissa tiehyissä. Metotreksaatista noin 5 - 20 % ja 7-hydroksimetotreksaatista 1 - 5 % eliminoituu sapen kautta. Enterohepaattinen verenkierto on huomattava.

Munuaisten vajaatoiminnassa eliminoituminen on huomattavasti hitaampaa. Eliminaation heikentymisestä maksan vajaatoiminnassa ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet osoittavat, että metotreksaatti heikentää hedelmällisyyttä ja on embryo- ja fetotoksinen sekä teratogeeninen. Metotreksaatti on mutageeninen *in vivo* ja *in vitro*. Koska tavanomaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu ja tulokset jyräjöillä tehdyistä kroonista toksisuutta koskevista kokeista ovat ristiriitaisia, katsotaan, että metotreksaatin karsinogeenisuus ihmiselle **ei ole luokiteltavissa**.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Vesi injektioita varten

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa. Pidä esitötetyt kynät ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Esitötetty kynä, jonka sisällä on väritön (lasinen) esitötetty ruisku, jossa on männän pysäytin (klooributyylimia) ja istutettu injektioneula. Ruisku on varustettu ulkoisella injektointilaitteella (kynä).

Pakkauskoot:

Esitötetyt kynät sisältävät joko 0,15 ml (7,5 mg), 0,2 ml (10 mg), 0,25 ml (12,5 mg), 0,3 ml (15 mg), 0,35 ml (17,5 mg), 0,4 ml (20 mg), 0,45 ml (22,5 mg), 0,5 ml (25 mg), 0,55 ml (27,5 mg) tai 0,6 ml (30 mg) liuosta. 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 ja 24 esitötettyä kynää/pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen käsittelyssä ja hävittämisessä tulee noudattaa paikallisia ohjeita. Raskaana olevat terveydenhuoltohenkilöt eivät saa käsitellä ja/tai annostella Metoject PEN-valmistetta.

Metotreksaatti ei saa joutua kosketukseen ihon tai limakalvon kanssa. Kontaminaation sattuessa kyseinen alue täytyy huuhdella välittömästi runsaalla vedellä.

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohje ihon alle injektointiin

Parhaita injektioalueita ovat:

- Reisien yläosa
- Vatsan alue (mutta ei navan ympäritys)

1. Puhdista injektio kohta ja sitä ympäröivä alue.
2. Vedä korkki irti suorassa.
3. Purista injektio kohtaa niin, että sormien väliin muodostuu ihopoimu.
4. Ihopoimua pitää puristaa niin kauan, kunnes Metoject PEN on vedetty pois ihosta injektioinnin jälkeen.

5. Paina Metoject PEN tukevasti ihoa vasten 90 asteen kulmassa, jotta painikkeen lukitus vapautuu. Paina painike alas (kynästä kuuluu napsahdus injektion alkamisen merkiksi).
6. Pidä Metoject PEN -kynää iholla niin pitkään, kunnes olet injektoinut kynän koko sisällön. Jos kynä poistetaan iholta liian aikaisin, osa lääkkeestä jää injektoimatta. Injektointi kestää korkeintaan 5 sekuntia.
7. Vedä Metoject PEN pois ihosta samassa 90 asteen kulmassa.
8. Neulansuojus laskeutuu automaattisesti neulan ympärille ja lukittuu paikalleen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa
Puh: +49 4103 8006-0
Faksi: +49 4103 8006-100

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

7.5 mg 30734
10 mg 30735
12.5 mg 30736
15 mg 30737
17.5 mg 30738
20 mg 30739
22.5 mg 30740
25 mg 30741
27.5 mg 30742
30 mg 30743

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14 heinäkuu 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18 syyskuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Metoject PEN 7,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Metoject PEN 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Metoject PEN 12,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Metoject PEN 15 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Metoject PEN 17,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Metoject PEN 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Metoject PEN 22,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Metoject PEN 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Metoject PEN 27,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Metoject PEN 30 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 förfylld injektionspenna med 0,15 ml lösning innehåller 7,5 mg metotrexat.
1 förfylld injektionspenna med 0,20 ml lösning innehåller 10 mg metotrexat.
1 förfylld injektionspenna med 0,25 ml lösning innehåller 12,5 mg metotrexat.
1 förfylld injektionspenna med 0,30 ml lösning innehåller 15 mg metotrexat.
1 förfylld injektionspenna med 0,35 ml lösning innehåller 17,5 mg metotrexat.
1 förfylld injektionspenna med 0,40 ml lösning innehåller 20 mg metotrexat.
1 förfylld injektionspenna med 0,45 ml lösning innehåller 22,5 mg metotrexat.
1 förfylld injektionspenna med 0,50 ml lösning innehåller 25 mg metotrexat.
1 förfylld injektionspenna med 0,55 ml lösning innehåller 27,5 mg metotrexat.
1 förfylld injektionspenna med 0,60 ml lösning innehåller 30 mg metotrexat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna.
Klar, gulbrun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Metoject PEN är indicerat för behandling av

- aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter,
- polyartritiska former av svår, aktiv juvenil idiopatisk artrit, när behandling med NSAID-preparat (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) gett inadekvat svar,
- måttlig till svår psoriasis hos vuxna patienter som är kandidater för systemisk behandling, och svår psoriasisartrit hos vuxna,
- lindrig till måttlig Crohns sjukdom, antingen ensamt eller i kombination med kortikosteroider, hos vuxna patienter refraktära eller intoleranta mot tiopuriner.

4.2 Dosering och administreringsätt

Viktig varning angående doseringen av Metoject PEN (metotrexat)

Vid behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasis, psoriasisartrit och Crohns sjukdom får Metoject PEN (metotrexat) **endast användas en gång i veckan**. Doseringsfel vid användning av Metoject PEN (metotrexat) kan medföra allvarliga biverkningar och även leda till dödsfall. Läs detta avsnitt i produktresumén mycket noga.

Metotrexat får endast förskrivas av läkare som har expertkunskap gällande användande av metotrexat och som har full kännedom om de risker som föreligger vid behandling med metotrexat. Patienter måste utbildas och tränas i rätt injektionsteknik när de självadministrerar metotrexat. Den första injektionen med Metoject PEN ska ges under direkt medicinsk övervakning. Metoject PEN injiceras **en gång per vecka**.

Patienten måste uttryckligen informeras om att Metoject PEN administreras **endast en gång per vecka**. Det är tillrådligt att bestämma en lämplig fast veckodag för injektion.

Metotrexatelimineringen är reducerad hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (ascites, pleurautgjutningar). Sådana patienter måste övervakas särskilt noga avseende toxicitet och kräver dosreduktion eller i vissa fall att metotrexatadministreringen avbryts (se avsnitt 5.2 och 4.4).

Dosering

Dosering till vuxna patienter med reumatoid artrit

Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat **en gång per vecka**, administrerad subkutant. Beroende på sjukdomens individuella aktivitet och patientens tolerans kan startdosen eventuellt ökas gradvis med 2,5 mg per vecka. En veckodos på 25 mg bör i allmänhet inte överskridas. Doser som överskrider 20 mg/vecka associeras med signifikant ökning av toxicitet, särskilt benmärgshämning. Behandlingssvar kan förväntas efter cirka 4 – 8 veckor. När det terapeutiskt önskvärda resultatet uppnåtts ska dosen sänkas gradvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Pediatrik population

Dosering hos barn och ungdomar under 16 år med polyartritiska former av juvenil idiopatisk artrit

Rekommenderad dos är 10 – 15 mg/m² kroppsytta (BSA)/**en gång per vecka**. För behandlingsrefraktära fall kan veckodosen ökas upp till 20 mg/m² kroppsytta/**en gång per vecka**. Ökad övervakningsfrekvens krävs dock om dosen ökas.

Då det finns mycket begränsade uppgifter om intravenös administrering av läkemedlet till barn och ungdomar får parenteral administrering endast ske via subkutan injektion.

Patienter med juvenil idiopatisk artrit ska alltid remitteras till en reumatologexpert med inriktning på behandling av barn och ungdomar.

Metoject PEN rekommenderas inte till barn under 3 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna population (se avsnitt 4.4).

Dosering till patienter med psoriasis vulgaris och psoriasisartrit

Det rekommenderas att en testdos på 5 – 10 mg administreras parenteralt en vecka före behandling så att man kan upptäcka idiosynkratiska biverkningar. Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat **en gång per vecka**, administrerad subkutant. Dosen ska ökas gradvis men ska i allmänhet inte överskrida en veckodos på 25 mg metotrexat. Doser som överskrider 20 mg/vecka kan associeras med signifikant ökning av toxicitet, särskilt benmärgshämning. Behandlingssvar kan i allmänhet förväntas efter cirka 2 – 6 veckor. När det terapeutiskt önskvärda resultatet uppnåtts ska dosen sänkas gradvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Maximal veckodos

Dosen ska ökas efter behov, men bör i allmänhet inte överstiga den maximalt rekommenderade veckodosen på 25 mg. I några få sällsynta fall kan en högre dos eventuellt vara kliniskt motiverad,

men en sådan dos får inte överstiga en maximal veckodos på 30 mg metotrexat då toxiciteten ökar påtagligt.

Dosering till patienter med Crohns sjukdom

- Induktionsbehandling:
25 mg/vecka administreras subkutant.
Behandlingssvar kan förväntas efter cirka 8 till 12 veckor.
- Underhållsbehandling:
15 mg/vecka administreras subkutant.

Det finns inte tillräcklig erfarenhet hos den pediatrika populationen för att rekommendera Metoject PEN för behandling av Crohns sjukdom hos den här populationen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Metoject PEN bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen bör ställas in på följande sätt:

Kreatininclearance (ml/min)	Dos
≥ 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Metoject PEN får inte användas

Se avsnitt 4.3.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Metotrexat bör administreras med stor försiktighet, om det alls ska administreras, till patienter med signifikant nuvarande eller tidigare leversjukdom, särskilt om den beror på alkohol. Om bilirubin är > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) är metotrexat kontraindicerat.

För fullständig förteckning över kontraindikationer, se avsnitt 4.3.

Användning till äldre patienter

Dosreduktion bör övervägas till äldre patienter eftersom lever- och njurfunktion samt folatnivåer minskar med ökande ålder.

Användning till patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutningar, ascites)

Eftersom halveringstiden för metotrexat kan förlängas till 4 gånger den normala längden hos patienter som har ett tredje distributionsutrymme kan det krävas dosreduktion eller i vissa fall att metotrexatadministreringen avbryts (se avsnitt 5.2 och 4.4).

Administreringsätt

Injektionspennan med läkemedel är endast avsedd för engångsbruk.

Metoject PEN injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna kan endast ges subkutant.

Behandlingens totala längd bestäms av läkaren.

Vägledning för hur Metoject PEN injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna ska användas finns i avsnitt 6.6.

Observera att allt innehåll måste användas.

Observera:

Om den orala appliceringen ändras till parenteral administrering kan det krävas en dosreduktion på grund av den variabla biotillgängligheten för metotrexat efter oral administrering.

Folsyratillskott kan övervägas enligt nuvarande behandlingsriktlinjer.

4.3 Kontraindikationer

Metoject PEN är kontraindicerat vid

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2),
- alkoholmissbruk,
- gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min., se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4),
- befintliga blodyskrasier såsom benmärgshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi,
- allvarliga, akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos, HIV eller andra immunbristsyndrom,
- sår i munhålan och känd aktiv sjukdom med sår i mag-tarmkanalen,
- graviditet och amning (se avsnitt 4.6),
- samtidig vaccination med levande vacciner.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna måste informeras tydligt om att behandlingen ska ges **en gång per vecka**, inte varje dag. Patienter som genomgår terapi bör övervakas på lämpligt sätt så att tecken på eventuella toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och utvärderas så snabbt som möjligt. Därför bör behandling med metotrexat endast initieras och övervakas av läkare med kunskaper om och erfarenhet av användningen av behandling med antimetaboliter. På grund av risken för allvarliga eller till och med dödliga toxiska reaktioner bör patienten få fullständig information av läkaren om de inneboende riskerna och de rekommenderade säkerhetsåtgärderna.

Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder

Innan metotrexatterapi inleds eller återupptas efter en viloperiod

Fullständig blodstatus med differentialräkning av blodceller och trombocyter, leverenzymtest, bilirubintest, serumalbumintest, lungröntgen och njurfunktionstester. Om det är kliniskt indicerat, uteslut tuberkulos och hepatit.

Under terapin (minst en gång per månad under de första sex månaderna och sedan var tredje månad)

En ökad övervakningsfrekvens bör övervägas även när dosen höjs.

1. Undersökning av mun och svalg avseende **slemhinneförändringar**
2. **Fullständig blodstatus** med differentialräkning av blodceller och trombocyter. Hematopoetisk hämning orsakad av metotrexat kan uppkomma plötsligt och vid till synes säkra doser. Vid uttalad sänkning av antalet vita blodceller eller trombocyter bör läkemedlet omedelbart utsättas och lämplig stödjande terapi inledas. Patienterna bör uppmanas att rapportera alla tecken och symtom som tyder på infektion. Patienter som får hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) samtidigt bör övervakas noga med blodkroppsräkning och trombocyter.
3. **Leverfunktionstester:** Behandling bör inte inledas, eller behandling bör avbrytas, vid ihållande eller signifikanta avvikelser på leverfunktionstester, andra icke-invasiva undersökningar av leverfibros eller leverbiopsier.

Tillfälliga ökning av transaminaser till två eller tre gånger den övre normalgränsen har rapporterats hos patienter med en frekvens på 13 – 20 %. Ihållande ökning av leverenzym och/eller minskning av serumalbumin kan vara tecken på svår hepatotoxicitet. Vid ihållande ökning av leverenzym bör man överväga att reducera dosen eller avbryta terapin.

Histologiska förändringar, fibros och i mer sällsynta fall levercirros kanske inte föregås av avvikande leverfunktionstester. Det finns tillfällen vid cirros då transaminaser är normala.

Därför bör icke-invasiva diagnostiska metoder för kontroll av leversjukdom övervägas, i tillägg till leverfunktionstester. Leverbiopsi ska övervägas individuellt med hänsyn till patientens samtidiga sjukdomar, anamnes och riskerna i samband med biopsi. Riskfaktorer för hepatotoxicitet inkluderar omfattande tidigare alkoholkonsumtion, ihållande ökning av leverenzymerna, anamnes på leversjukdom, familjeanamnes på ärftliga leversjukdomar, diabetes mellitus, fetma och tidigare kontakt med hepatotoxiska läkemedel eller kemikalier och långvarig metotrexatbehandling.

Ytterligare hepatotoxiska läkemedel ska inte ges under behandling med metotrexat *om det inte är helt nödvändigt*. Alkoholkonsumtion bör undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.5). Leverenzymerna ska övervakas närmare hos patienter som samtidigt tar andra hepatotoxiska läkemedel.

Ökad försiktighet ska iakttas hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus eftersom levercirros utan någon ökning av transaminaser i enstaka fall har utvecklats under metotrexatbehandling.

4. **Njurfunktionen** bör övervakas med njurfunktionstester och urinanalys (se avsnitt 4.2 och 4.3). Eftersom metotrexat huvudsakligen elimineras via njurarna kan man förvänta sig höjda serumkoncentrationer vid nedsatt njurfunktion, vilket kan leda till allvarliga oönskade effekter. Om njurfunktionen kan vara försämrad (t.ex. hos äldre) bör övervakning ske oftare. Detta gäller i synnerhet vid samtidig administrering av läkemedel som påverkar elimineringen av metotrexat, orsakar njurskador (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska medel) eller som potentiellt skulle kunna leda till försämrad blodbildning. Även dehydrering kan förstärka metotrexatotoxiciteten.
5. Bedömning av det **respiratoriska systemet**: Beredskap för symtom på nedsatt lungfunktion och vid behov lungfunktionstest. Lungpåverkan kräver en snabb diagnos och utsättning av metotrexat. Lungsymtom (särkilt en torr, improduktiv hosta) eller en icke-specifik pneumonit som uppkommer under metotrexatterapi kan tyda på en potentiellt farlig lesion och kräva behandlingsavbrott och noggrann undersökning. Akut eller kronisk interstitiell pneumonit, ofta associerad med blodeosinofili, kan uppkomma och dödsfall har rapporterats. Även om den kliniska bilden varierar måste infektion uteslutas hos den typiska patienten med metotrexatinducerad lungsjukdom med feber, hosta, dyspné, hypoxemi och ett infiltrat på lungröntgen. Denna lesion kan uppkomma vid alla doser. Dessutom har pulmonell alveolär blödning rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och reumatologiskt relaterade indikationer. Denna biverkning kan också vara associerad med vaskulit och andra komorbiditeter. En omgående utredning bör övervägas när pulmonell alveolär blödning misstänks för att bekräfta diagnosen.
6. På grund av metotrexats effekt på **immunsystemet** kan det försämra svaret på vaccinationer och påverka resultatet av immunologiska tester. Särskild försiktighet behövs dessutom vid förekomst av inaktiva, kroniska infektioner (t.ex. herpes zoster, tuberkulos, hepatit B eller C) på grund av möjlig aktivering. Vaccination med levande vacciner får inte utföras under metotrexatterapi.

Maligna lymfom kan uppkomma hos patienter som får metotrexat i låg dos, i vilket fall behandlingen måste avbrytas. Om lymfomet inte visar tecken på spontan tillbakagång måste cytotoxisk terapi sättas in.

Samtidig administrering av folatantagonister såsom trimetoprim/sulfametoxazol har rapporterats orsaka akut megaloblastisk pancytopeni i sällsynta fall.

Strålningsinducerad dermatit och ökad solkänslighet med risk för brännskador i huden kan uppkomma igen under metotrexatterapi ("recall"-reaktion). Psoriasislesioner kan förvärras under UV-strålning och samtidig administrering av metotrexat.

Metotrexatelimineringen är reducerad hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (ascites, pleurautgjutningar). Sådana patienter måste övervakas särskilt noga avseende toxicitet och kräver dosreduktion eller i vissa fall att metotrexatadministreringen avbryts. Pleurautgjutningar och ascites bör dräneras innan metotrexatbehandling inleds (se avsnitt 5.2).

Diarré och ulcerativ stomatit kan vara toxiska effekter och kräva att terapin avbryts, i annat fall kan blödande enterit och dödsfall på grund av tarmperforation inträffa.

Vitaminpreparat eller andra produkter som innehåller folsyra, folinsyra eller deras derivat kan minska effekten av metotrexat.

För behandling av psoriasis bör metotrexat begränsas till måttlig till svår psoriasis som inte svarar adekvat på topikal behandling, men inte förrän diagnosen har fastställts med biopsi och/eller efter konsultation hos dermatolog.

Encefalopati/leukoencefalopati har rapporterats hos onkologiska patienter som behandlas med metotrexat och kan inte uteslutas vid metotrexatbehandling för icke-onkologiska indikationer.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som får metotrexat, främst i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. PML kan vara dödlig och ska övervägas som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med nydebuterade eller förvärrade neurologiska symtom.

Fertilitet och reproduktion

Fertilitet

Metotrexat har rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbingar och amenorré hos människa, under behandlingen och en kort tid efter utsättning av behandling, samt orsaka nedsatt fertilitet, vilket påverkar spermatogenesisen och oogenesisen under administreringen – effekter som verkar vara reversibla vid utsatt behandling.

Teratogenicitet –reproduktionsrisk

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fosterskador hos människa. De möjliga riskerna för effekter på reproduktion, missfall och kongenitala missbildningar ska diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder (se avsnitt 4.6). Innan Metoject PEN används måste graviditet uteslutas. Vid behandling av kvinnor i sexuellt mogen ålder måste effektiva preventivmetoder användas under behandlingen och i minst sex månader efter avslutad behandling.

För rådgivning om preventivmetoder till män, se avsnitt 4.6.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Pediatrik population

Metoject PEN rekommenderas inte till barn under 3 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna population (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lustgas

Användningen av lustgas förstärker effekten av metotrexat på folatmetabolismen, vilket leder till ökad toxicitet såsom svår oförutsebar myelosuppression och stomatit. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat, ska samtidig användning av lustgas och metotrexat undvikas.

Alkohol, hepatotoxiska läkemedel, hematotoxiska läkemedel

Sannolikheten för att metotrexat ska uppvisa en hepatotoxisk effekt ökar vid regelbunden alkoholkonsumtion och när andra hepatotoxiska läkemedel tas samtidigt (se avsnitt 4.4). Patienter som tar andra hepatotoxiska läkemedel samtidigt (t.ex. leflunomid) bör övervakas med särskild omsorg. Samma sak bör tas med i beräkningen vid samtidig administrering av hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid, azatioprin, retinoider, sulfasalazin). Incidensen av pancytopeni och hepatotoxicitet kan öka när leflunomid kombineras med metotrexat.

Kombinerad behandling med metotrexat och retinoider såsom acitretin eller etretinat ökar risken för hepatotoxicitet.

Orala antibiotika

Orala antibiotika såsom tetracykliner, kloramfenikol och icke-absorberbara bredspektrumantibiotika kan störa den enterohepatiska cirkulationen genom att inhibera tarmfloran eller hämma den bakteriella metabolismen.

Antibiotika

Antibiotika såsom penicilliner, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin och cefalotin kan i enskilda fall reducera njurclearance av metotrexat, så att höjda serumkoncentrationer av metotrexat med samtidig hematologisk och gastrointestinal toxicitet kan uppkomma.

Läkemedel med hög plasmaproteinbindning

Metotrexat är plasmaproteinbundet och kan förskjutas av andra proteinbundna läkemedel såsom salicylater, hypoglykemika, diuretika, sulfonamider, difenylhydantoiner, tetracykliner, kloramfenikol och p-aminobensoesyra, och sura antiinflammatoriska medel, vilket kan leda till ökad toxicitet om de används samtidigt.

Probenecid, svaga organiska syror, pyrazoler och icke-steroida antiinflammatoriska medel

Probenecid, svaga organiska syror såsom loop-diuretika, och pyrazoler (fenylbutazon) kan reducera elimineringen av metotrexat och högre serumkoncentrationer kan antas inducera högre hematologisk toxicitet. Det finns även en risk för ökad toxicitet när metotrexat i låg dos och icke-steroida antiinflammatoriska medel eller salicylater kombineras.

Läkemedel med oönskade effekter på benmärgen

I fall av medicinering med läkemedel som kan ha oönskade effekter på benmärgen (t.ex. sulfonamider, trimetoprim-sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin); var uppmärksam på risken för uttalat försämrad blodbildning.

Läkemedel som orsakar folatbrist

Samtidig administrering av produkter som orsakar folatbrist (t.ex. sulfonamider, trimetoprim-sulfametoxazol) kan leda till ökad metotrexatotoxicitet. Därför är det tillrådligt att vara särskilt försiktig vid befintlig folsyrebrist.

Produkter som innehåller folsyra eller folinsyra

Vitaminpreparat eller andra produkter som innehåller folsyra, folinsyra eller deras derivat kan minska metotrexats effekt.

Andra antireumatiska läkemedel

En ökning av de toxiska effekterna av metotrexat förväntas i allmänhet inte när Metoject PEN administreras samtidigt med andra antireumatiska läkemedel (t.ex. guldföreningar, penicillamin, hydroxiklorokin, sulfasalazin, azatioprin, cyklosporin).

Sulfasalazin

Även om kombinationen av metotrexat och sulfasalazin kan orsaka en ökning av effekten av metotrexat och till följd av detta fler biverkningar på grund av inhibering av folsyrasyntesen via sulfasalazin, har sådana biverkningar endast observerats i sällsynta enskilda fall i åtskilliga studier.

Merkaptopurin

Metotrexat höjer plasmanivåerna av merkaptopurin. Kombinationen av metotrexat och merkaptopurin kan därför kräva en dosjustering.

Protonpumpshämmare

Samtidig administrering av protonpumpshämmare såsom omeprazol eller pantoprazol kan leda till interaktioner: Samtidig administrering av metotrexat och omeprazol har lett till fördröjd renal eliminering av metotrexat. I kombination med pantoprazol rapporterades hämmad renal eliminering av metabolit 7-hydroximetotrexat tillsammans med myalgi och frossa i ett fall.

Teofyllin

Metotrexat kan minska clearance av teofyllin; teofyllinnivåerna bör övervakas när det används samtidigt med metotrexat.

Drycker som innehåller koffein eller teofyllin

Överdriven konsumtion av drycker som innehåller koffein eller teofyllin (kaffe, koffeininnehållande läskedrycker, svart te) bör undvikas under metotrexatterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetoder för kvinnor

Kvinnor får inte bli gravida medan de behandlas med metotrexat och effektiva preventivmetoder måste användas under behandling med metotrexat och i minst 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Före behandlingsstart måste kvinnor i fertil ålder informeras om den risk för missbildningar som är förknippad med metotrexat, och eventuell graviditet måste med säkerhet uteslutas genom lämpliga åtgärder, t.ex. ett graviditetstest. Under behandlingen ska graviditetstester upprepas vid kliniskt behov (t.ex. efter avbrott i användningen av preventivmedel). Kvinnliga patienter i fertil ålder måste erbjudas rådgivning om preventivmetoder och planering av graviditet.

Preventivmetoder för män

Det är inte känt om metotrexat förekommer i sädesvätska. Metotrexat har visat sig vara genotoxiskt i djurstudier, vilket gör att risken för genotoxiska effekter på sädesceller inte helt kan uteslutas. Begränsade kliniska data tyder inte på någon ökad risk för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad för metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka). När det gäller högre doser saknas tillräckligt med data för att beräkna riskerna för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad.

Som försiktighetsåtgärd bör sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners använda tillförlitliga preventivmetoder under den manliga patientens behandling och i minst 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat. Män ska inte donera sperma under behandlingen eller under 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat.

Graviditet

Metotrexat är kontraindicerat under graviditet vid icke-onkologiska indikationer (se avsnitt 4.3). Om en kvinna blir gravid under behandling med metotrexat och upp till sex månader efter avslutad behandling ska medicinsk rådgivning ges om risken för skadliga effekter på barnet på grund av behandlingen. Ultraljudsundersökning ska genomföras för att bekräfta att fostret utvecklas normalt. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, särskilt under den första trimestern (se avsnitt 5.3). Metotrexat har visat sig vara teratogent hos människa; det har rapporterats orsaka fosterdöd, missfall och/eller medfödda missbildningar (t.ex. kraniofaciala och kardiovaskulära missbildningar, eller missbildningar relaterade till centrala nervsystemet och extremiteter). Metotrexat är en kraftfull human teratogen, med ökad risk för spontanaborter, intrauterin tillväxthämning och kongenitala missbildningar vid exponering under graviditet.

- Spontanaborter har rapporterats hos 42,5 procent av gravida kvinnor som exponerats för behandling med metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka), jämfört med 22,5 procent hos sjukdomsmatchade patienter som behandlades med andra läkemedel än metotrexat.
- Allvarliga medfödda missbildningar förekom hos 6,6 procent av levande födda till kvinnor som exponerats för behandling med metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka) under graviditet, jämfört med cirka 4 procent av levande födda till sjukdomsmatchade patienter som behandlats med andra läkemedel än metotrexat.

Det finns inte tillräckligt med data för högre metotrexat-exponering än 30 mg/vecka under graviditet, men högre frekvenser av spontanaborter och kongenitala missbildningar förväntas.

När behandling med metotrexat avbröts före befruktning har normala graviditeter rapporterats.

Amning

Metotrexat utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos spädbarn som ammas, är Metoject PEN kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Därför ska amning avbrytas före och under administrering.

Fertilitet

Metotrexat påverkar spermatogenesisen och oogenesisen och kan minska fertiliteten. Hos människa har metotrexat rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbingar och amenorré. Dessa effekter verkar i de flesta fall vara reversibla efter utsättning av behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metoject PEN har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Centralnervösa symtom såsom trötthet och yrsel kan förekomma under behandling.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna av metotrexat inkluderar benmärgshämning, lungtoxicitet, levertoxicitet, njurtoxicitet, neurotoxicitet, tromboemboliska händelser, anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons syndrom.

De oftast (mycket vanliga) observerade biverkningarna av metotrexat inkluderar magtarmbesvär, t.ex. stomatit, dyspepsi, buksmärta, illamående, förlorad aptit och avvikande leverfunktionsvärden, t.ex. förhöjt ALAT, ASAT, bilirubin, alkaliskt fosfat. Andra ofta (vanliga) förekommande biverkningar är leukopeni, anemi, trombopeni, huvudvärk, trötthet, dåsigheit, pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit ofta associerad med eosinofili, orala sår, diarré, exantem, erytem och pruritus.

Tabell över biverkningar

De mest relevanta biverkningarna är hämning av det hematopoetiska systemet och magtarmstörningar.

Följande rubriker används för att organisera biverkningarna efter frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: Faryngit.

Sällsynta: Infektion (inkl. reaktivering av inaktiv kronisk infektion), sepsis, konjunktivit.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Mycket sällsynta: Lymfom (se ”beskrivning” nedan).

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Leukopeni, anemi, trombopeni.

Mindre vanliga: Pancytopeni.

Mycket sällsynta: Agranulocytos, allvarliga förlopp av benmärgshämning, lymfoproliferativa störningar (se ”beskrivning” nedan).

Ingen känd frekvens: Eosinofili.

Immunsystemet

Sällsynta: Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock, hypogammaglobulinemi.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Påskyndande av diabetes mellitus.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Depression, konfusion.

Sällsynta: Stämningssvängningar.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, trötthet, dåsigheit.

Mindre vanliga: Yrsel.

Mycket sällsynta: Smärta, muskulär asteni eller parestesi/hypestesi, förändrat smaksinne (metallsmak), konvulsioner, meningism, akut aseptisk meningit, paralys.

Ingen känd frekvens: Encefalopati/leukoencefalopati.

Ögon

Sällsynta: Synstörningar.

Mycket sällsynta: Nedsatt syn, retinopati.

Hjärtat

Sällsynta: Perikardit, perikardiell utgjutning, perikardiell tamponad.

Blodkärl

Sällsynta: Hypotoni, tromboembolihändelser.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: Pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit ofta associerad med eosinofili. Symtom som tyder på potentiellt allvarlig lungskada (interstitiell pneumonit) är: torr, improduktiv hosta, andnöd och feber.

Sällsynta: Lungfibros, *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, andnöd och bronkialastma, pleurautgjutning. Ingen känd frekvens: Epistaxis, pulmonell alveolär blödning.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Stomatit, dyspepsi, illamående, förlorad aptit, buksmärta.

Vanliga: Orala sår, diarré.

Mindre vanliga: Gastrointestinala sår och blödning, enterit, kräkning, pankreatit.

Sällsynta: Gingivit.

Mycket sällsynta: Hematemes, hematorré, toxisk megakolon.

Lever och gallvägar (se avsnitt 4.4)

Mycket vanliga: Avvikande leverfunktionsvärden (förhöjt ALAT, ASAT, alkaliskt fosfat och bilirubin).

Mindre vanliga: Cirros, fibros och fettdegeneration av levern, sänkt serumalbumin.

Sällsynta: Akut hepatit.

Mycket sällsynta: Leversvikt.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Exantem, erytem, pruritus.

Mindre vanliga: Ljussensibilisering, håravfall, ökning av reumatoida noduli, hudsår, herpes zoster, vaskulit, herpesliknande eruptioner i huden, urticaria.

Sällsynta: Ökad pigmentering, akne, petekier, ekkymos, allergisk vaskulit.

Mycket sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom), ökade pigmentförändringar på naglarna, akut paronyki, furunkulos, telangiectasi.

Ingen känd frekvens: Hudexfoliation/exfoliativ dermatit.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Artralgi, myalgi, osteoporos.

Sällsynta: Stressfraktur.

Ingen känd frekvens: Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar).

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Inflammation och sår i urinblåsan, nedsatt njurfunktion, störd miktion.

Sällsynta: Njursvikt, oliguri, anuri, elektrolytstörningar.

Ingen känd frekvens: Proteinuri.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Inflammation och sår i vagina.

Mycket sällsynta: Förlust av libido, impotens, gynekomasti, oligospermi, störd menstruation, vaginal flytning.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: Feber, försämrad sårhäkning.

Ingen känd frekvens: Asteni, nekros på injektionsstället, ödem.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Uppkomsten och allvarlighetsgraden av biverkningar beror på dosnivån och administreringsfrekvensen. Eftersom allvarliga biverkningar kan uppkomma även vid lägre doser måste dock patienterna övervakas regelbundet av läkaren med korta intervall.

Lymfom/lymfoproliferativa störningar: det har förekommit rapporter om enskilda fall av lymfom och andra lymfoproliferativa störningar som i flera fall avtog efter avslutad behandling med metotrexat.

Subkutan applicering av metotrexat tolereras väl lokalt. Endast lindriga hudreaktioner (såsom brännande känsla, erytem, svullnad, missfärgning, pruritus, svår klåda, smärta) har observerats, vilka avtar under terapin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Toxicitet av metotrexat påverkar främst det hematopoetiska systemet.

Behandlingsåtgärder i fall av överdosering

Kalciumfolinat är den specifika antidoten för att neutralisera de toxiska biverkningarna av metotrexat.

I fall av oavsiktlig överdosering bör en dos kalciumfolinat likvärdig med eller högre än den skadliga dosen metotrexat administreras intravenöst eller intramuskulärt inom en timme och doseringen ska fortsätta tills serumnivåerna av metotrexat ligger under 10^{-7} mol/l.

I fall av massiv överdosering kan det bli nödvändigt med vätsketillförsel och urinalkalisering för att förhindra att metotrexat och/eller dess metaboliter fälls ut i njurtubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visats förbättra metotrexateliminerings. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats med akut, intermittent hemodialys med en dialysapparat med hög flödes hastighet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga immunsuppressiva medel; ATC-kod: L04AX03

Antireumatiskt läkemedel för behandling av kroniska, inflammatoriska reumatiska sjukdomar och polyartritiska former av juvenil idiopatisk artrit. Immunmodulerande och antiinflammatoriska medel för behandling av Crohns sjukdom.

Verkningsmekanism

Metotrexat är en folsyraantagonist som tillhör klassen cytotoxiska medel som kallas antimetaboliter. Det verkar genom kompetitiv inhibition av enzymet dihydrofolatreduktas och hämmar sålunda DNA-syntesen. Det har ännu inte klarlagts om effekten av metotrexat vid behandling av psoriasis, psoriasisartrit, kronisk polyartrit och Crohns sjukdom beror på en antiinflammatorisk eller en immunsuppressiv effekt och i vilken omfattning en metotrexatinducerad ökning av extracellulär adenosinkoncentration vid inflammerade ställen bidrar till dessa effekter.

Internationella riktlinjer reflekterar användningen av metotrexat som ett andrahandsval hos patienter med Crohns sjukdom som är intoleranta eller inte har svarat på förstahandsbehandling med immunmodulerande medel som azatioprin (AZA) eller 6-merkaptopurin (6-MP).

De biverkningar som observerats i de studier som utförts med metotrexat för Crohns sjukdom vid kumulativa doser har inte visat en annan säkerhetsprofil för metotrexat än den profil som redan är känd. Därför måste liknande försiktighet iakttas vid användning av metotrexat för behandling av Crohns sjukdom som vid andra reumatiska och icke-reumatiska indikationer för metotrexat (se avsnitt 4.4 och 4.6).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas metotrexat från mag-tarmkanalen. Vid lågdoserad administrering (doser mellan 7,5 mg/m² och 80 mg/m² kroppsyta) är den genomsnittliga biotillgängligheten cirka 70 %, men avsevärda avvikelser hos samma individ och mellan individer är möjliga (25 - 100 %). Maximala serumkoncentrationer uppnås efter 1 - 2 timmar.

Biotillgängligheten för subkutan, intravenös och intramuskulär injektion är jämförbar och nästan 100 %.

Distribution

Cirka 50 % av metotrexat är bundet till serumproteiner. När läkemedlet distribueras till kroppens vävnader återfinns höga koncentrationer i form av polyglutamater särskilt i lever, njurar och mjälte, vilka kan dröja kvar i veckor eller månader. Administrerat i små doser passerar metotrexat ut i cerebrospinalvätska i minimala mängder. Den terminala halveringstiden är i medeltal 6 - 7 timmar och uppvisar avsevärd variation (3 - 17 timmar). Halveringstiden kan förlängas till 4 gånger den normala längden hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutning, ascites).

Metabolism

Cirka 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras i levern. Den huvudsakliga metaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Eliminering

Utsöndring sker, främst i oförändrad form, primärt renalt via glomerulär filtrering och aktiv sekretion i proximala tubuli.

Cirka 5 - 20 % metotrexat och 1 - 5 % 7-hydroximetotrexat elimineras biliärt. Uttalad enterohepatisk cirkulation äger rum.

I fall av nedsatt njurfunktion fördröjs elimineringen avsevärt. Uppgift saknas om försämrad eliminering när det gäller nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier visar att metotrexat försämrar fertiliteten, samt är embryo- och fetotoxiskt och teratogent. Metotrexat är mutagent *in vivo* och *in vitro*. Eftersom inga konventionella karcinogenitetsstudier har utförts och data från studier av kronisk toxicitet på gnagare är inkonsekventa betraktas metotrexat som **icke klassificerbart** avseende sin karcinogenitet för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-reglering)

Saltsyra (för pH-reglering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfyllda injektionspennor innehållande en färglös, förfylld spruta (glas) med kolvpropp (klorbutylgummi) och inbäddad injektionsnål. Sprutan är utvändigt utrustad med enheten för självadministrering (injektionspenna).

Förpackningsstorlekar:

Förfyllda injektionspennor innehållande 0,15 ml (7,5 mg), 0,2 ml (10 mg), 0,25 ml (12,5 mg), 0,3 ml (15 mg), 0,35 ml (17,5 mg), 0,4 ml (20 mg), 0,45 ml (22,5 mg), 0,5 ml (25 mg), 0,55 ml (27,5 mg) eller 0,6 ml (30 mg) lösning finns i förpackningar med 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 och 24 förfyllda injektionspennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering och destruktion måste ske i enlighet med gällande anvisningar. Gravid hälso- och sjukvårdspersonal bör inte hantera och/eller administrera Metoject PEN.

Metotrexat bör inte komma i kontakt med hud eller slemhinnor. Om det sker måste det berörda området sköljas omedelbart med rikligt med vatten.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Instruktioner för subkutan användning

De lämpligaste områdena för injektionen är:

- övre delen av låren,
 - buken, utom runt naveln.
1. Rengör området på och runt det valda injektionsstället.
 2. Dra skyddshättan rakt ut.
 3. Gör ett hudveck genom att försiktigt klämma ihop området vid injektionsstället.
 4. Vecket måste hållas hopklämt tills Metoject PEN förfylld injektionspenna avlägsnats från huden efter injektionen.
 5. Tryck Metoject PEN förfylld injektionspenna hårt mot huden i 90 graders vinkel för att låsa upp knappen. Tryck sedan på knappen (ett klick indikerar att injektionen börjar).
 6. Avlägsna inte Metoject PEN förfylld injektionspenna från huden innan injektionen är avslutad för att undvika ofullständig injektion. Detta kan ta upp till 5 sekunder.
 7. Avlägsna Metoject PEN förfylld injektionspenna från huden i samma 90-gradiga vinkel.
 8. Skyddet skjuts automatiskt ut över nålen och låses därefter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
Telefon: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7.5 mg 30734
10 mg 30735
12.5 mg 30736
15 mg 30737
17.5 mg 30738
20 mg 30739
22.5 mg 30740
25 mg 30741
27.5 mg 30742
30 mg 30743

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 juli 2014
Datum för förnyat godkännande: 18 september 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.01.2022