

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Injexate 50 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää metotreksaattinatriumia määrän, joka vastaa 50 mg metotreksaattia.

- 1 esitäytetty 0,15 ml:n ruisku sisältää 7,5 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,20 ml:n ruisku sisältää 10 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,25 ml:n ruisku sisältää 12,5 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,30 ml:n ruisku sisältää 15 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,35 ml:n ruisku sisältää 17,5 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,40 ml:n ruisku sisältää 20 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,45 ml:n ruisku sisältää 22,5 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,50 ml:n ruisku sisältää 25 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,55 ml:n ruisku sisältää 27,5 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,60 ml:n ruisku sisältää 30 mg metotreksaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi esitäytetty ruisku sisältää < 1 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kirkas keltaruskea liuos.

pH: 7,0–9,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Injexate on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- aikuispotilaiden aktiivi nivelreuma
- vaikea aktiivinen juveniili idiopaattinen polyartriitti, kun vaste tulehduskipulääkkeisiin ei ole ollut riittävä
- aikuispotilaiden vaikea itse pintainen, vammauttava psoriaasi, johon ei ole saatu riittävä vastetta muilla hoitomuodoilla, esim. valohoidolla, PUVA-hoidolla ja retinoideilla, sekä vaikea nivelpsoriaasi
- lievä tai kohtalainen Crohnin tauti sellaisten aikuispotilaiden hoidossa, jotka eivät reagoi tiopuriineihin tai eivät siedä niitä, joko yksin tai yhdessä kortikosteroidien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Metotreksaattia saavat määrätä vain metotreksaatin käyttöön perehtyneet lääkärit, jotka ymmärtävät täysin metotreksaattihoitoon liittyvät riskit.

Injektion antaa yleensä terveydenhuollon ammattilainen. Jos kliininen tilanne sallii, hoitava lääkäri voi poikkeustapauksissa antaa potilaan itse injektoida valmisteen ihonsa alle. Metotreksaattia itse annosteleville potilaille täytyy antaa asianmukaista ohjausta ja neuvontaa lääkereinjektion pistämistavasta. Ensimmäinen Injexate-injektio on annettava terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Injexate annetaan injektiona **kerran viikossa**.

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

Metotreksaatin eliminaatio on vähäisempi, jos potilaalla on 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).

Tärkeä Injexate -valmisteen (metotreksaatti) annostukseen liittyvä varoitus

Injexate -valmistetta (metotreksaatti) saa ottaa vain kerran viikossa. Injexate -valmisteen (metotreksaatti) käyttöön liittyvät annostusvirheet voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, myös kuoleman. Lue tämä valmisteyhteenvedon kohta erittäin huolellisesti.

Annostus

Annostus nivelreumaa sairastaville aikuispotilaille

Suosittelun aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia **kerran viikossa** ihon alle annettuna. Taudin yksilöllisen aktiivisuuden ja potilaan sietokyvyn mukaan aloitusannosta voidaan suurentaa asteittain 2,5 mg viikossa. Viikkoannos ei yleensä saa ylittää 25 mg. Yli 20 mg:n viikkoannoksiin liittyy kuitenkin toksisuuden merkittävää lisääntymistä, erityisesti luuydinsuppressiota. Hoitovaste on yleensä odotettavissa noin 4–8 viikon kuluttua. Kun haluttu hoitovaste on saavutettu, annosta täytyy pienentää asteittain mahdollisimman pieneen tehokkaaseen ylläpitoannokseen.

Annostus juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastaville lapsille ja alle 16-vuotiaille nuorille:

Lapsia, joiden kehon pinta-ala on alle 0,75 m², ei voida hoitaa tällä tuotteella. Jos tarvitaan alle 7,5 mg:n annoksia, on käytettävä jotakin toista lääkevalmistetta.

Suositteluannos on 10–15 mg/m² kehon pinta-alan mukaan **kerran viikossa**. Itsepinta-annoksissa, hoitoon vastaamattomissa tapauksissa viikoittaista annosta voidaan suurentaa korkeintaan 20 mg:aan/m² kehon pinta-alan mukaan **kerran viikossa**. Seuranta-aiheutta on kuitenkin syytä lisätä, jos annosta suurennetaan.

Juveniilia idiopaattista polyartriittia (JIA) sairastavat lapset ja nuoret potilaat on aina lähetettävä lastenreumatologin vastaanotolle

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

Annostus tavallista psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastaville potilaille

Idiosynkraattisten haittavaikutusten selvittämiseksi on suositeltavaa antaa koeannoksena 5–10 mg parenteraalisesti yksi viikko ennen hoidon aloittamista. Suositeltu aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia

kerran viikossa ihon alle annettuna. Annosta suurennetaan asteittain, mutta yleensä metotreksaatin viikkoannos ei saa olla enempää kuin 25 mg. Yli 20 mg:n viikkoannoksiin voi liittyä toksisuuden merkittävää lisääntymistä, erityisesti luuydinsuppressiota. Hoitovaste on yleensä odotettavissa noin 2–6 viikon kuluttua. Kun haluttu hoitovaste on saavutettu, annosta täytyy pienentää asteittain mahdollisimman pieneen tehokkaaseen ylläpitoannokseen.

Maksimi 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.

Annostus Crohnin tautia sairastaville potilaille

- Aloitushoito:

25 mg viikossa ihon alle annettuna.

Hoitovaste on yleensä odotettavissa noin 8–12 viikon kuluttua.

- Ylläpitohoito:

15 mg viikossa ihon alle annettuna.

Kokemukset pediatrien potilaiden hoidosta ovat riittämättömät metotreksaatin suosittelemiseksi Crohnin taudin hoitoon näille potilaille.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Injexate-valmistetta on käytettävä varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon. Annos on säädettävä seuraavasti:

| Kreatiniinipuhdistuma (ml/min) | Annos |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| > 60 | 100 % |
| 30–59 | 50 % |
| < 30 | Injexate-valmistetta ei saa käyttää |

Ks. kohta 4.3.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Injexate-valmistetta on käytettävä erittäin varoen tai ei ollenkaan, jos potilaalla on merkittävä nykyinen tai aiempi maksasairaus, etenkin jos se on alkoholiperäinen. Jos bilirubiinitaso on > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotreksaatti on vasta-aiheinen.

Täydellinen vasta-aiheiden luettelo, ks. kohta 4.3.

Käyttö iäkkäille potilaille

Annoksen pienentämistä tulee harkita iäkkäille potilaille, sillä iän myötä maksan ja munuaisten toiminta heikentyvät ja folaattivarastot pienenevät.

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 annon lopettaminen olla välttämätöntä (ks. kohdat 5.2 ja 4.4).

Annon kesto ja antotapa

Esitetyt ruiskut ovat kertakäyttöisiä.

Injexate-injektioneste annetaan ihon alle.

Lääkäri päättää hoidon kokonaisuudesta.

Ohjeet ihonalaiseen käyttöön, ks. kohta 6.6.

Huomautus:

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

Foolihappolisää voidaan harkita nykyisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Injexate 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 (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min, ks. kohdat 4.2 ja 4.4)
- olemassa olevat veridyskrasiat, esim. luuydinhyppoplasia, leukopenia, trombosytopenia tai merkittävä anemia
- vaikeat, akuutit tai krooniset infektiot, kuten tuberkuloosi ja HIV tai muu immuunikato-oireyhtymä
- 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 on annettava **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 antaa metotreksaattia, tai annon täytyy tapahtua tällaisten lääkärin valvonnassa. Vakavien tai jopa kuolemaan johtavien toksisten vaikutusten mahdollisuuden takia lääkärin tulee ehdottomasti selvittää potilaalle hoitoon liittyvät riskit ja suositeltavat turvatoimet.

Suosittelvat tutkimukset ja turvatoimet

Ennen metotreksaattihoidon aloittamista tai hoitotauon jälkeen tapahtuvaa hoidon uudelleenaloittamista:

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

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

Tiheämpää seurantaatulee harkita myös silloin, kun annosta suurennetaan.

1. Suun ja nielun tutkiminen limakalvomuutosten varalta
2. Täydellinen verenkuvaja 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 tukihoito. Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan mahdollisista infektiioon viittaavista merkeistä ja oireista. Hematotoksisia valmisteita (esim. leflunomidi) samanaikaisesti käyttäviä potilaita tulee tarkkailla huolella verenkuvan ja verihiutaleiden suhteen.
3. Maksan toimintakokeet:
Hoitoa ei saa aloittaa tai se on lopetettava, jos maksan toimintakokeissa, muissa maksafibroosin ei-invasiivisissa tutkimuksissa tai maksabiopsiassa ilmenee pysyviä tai merkittäviä poikkeavuuksia.

Transaminaasiarvojen on raportoitu suurentuneen tilapäisesti kaksin- tai kolminkertaisiksi suhteessa normaaliarvojen ylärajaan 13–20 %:lla potilaista. Pysyvä maksaentsyymipitoisuuden suurentuminen ja/tai seerumin albumiinipitoisuuden pienentyminen voi olla merkki vaikeasta maksatoksisuudesta. Jos maksan entsyymipitoisuus suurenee pysyvästi, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Histologisia muutoksia, fibroosia ja harvinaisissa tapauksissa maksakirroosia saattaa ilmetä, vaikka maksan toimintakokeissa ei todettaisi poikkeavuuksia. Joissakin kirroositapauksissa transaminaasiarvot ovat normaalit. Tästä syystä maksan toimintakokeiden lisäksi pitää harkita maksan toiminnan seurantaat ei-invasiivisin diagnostisin menetelmin. Maksabiopsiaa pitää harkita yksilöllisesti potilaan muiden samanaikaisten sairauksien ja sairaushistorian sekä biopsiaan liittyvien riskien perusteella. Maksatoksisuuden riskitekijöitä ovat aiempi alkoholin liikakäyttö, maksaentsyymipitoisuuden pysyvä suureneminen, aiemmat maksasairaudet, suvussa esiintyneet perinnölliset maksasairaudet, diabetes mellitus, liikalihavuus ja aiempi altistuminen maksatoksiksille lääkkeille tai kemikaaleille sekä pitkittynyt metotreksaattihoito.

Metotreksaattihoidon aikana ei pidä antaa muita maksatoksisia lääkevalmisteita, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Alkoholin käyttöä on vältettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Maksaentsyymejä on seurattava tarkoin potilailta, jotka käyttävät samanaikaisesti muita maksatoksisia lääkevalmisteita.

Insuliinista riippuvaista diabetesta sairastavien potilaiden hoito edellyttää erityistä varovaisuutta, koska yksittäisissä tapauksissa metotreksaattihoidon aikana on kehittynyt maksakirroosi ilman, että transaminaasiarvot olisivat suurentuneet.

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 lisääntyä hoidettaessa potilaita, 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 annetaan metotreksaatin eliminoitumiseen vaikuttavia lääkkeitä, jotka aiheuttavat munuaisvaurioita (esim. 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 metotreksaattihoidon keskeyttämistä. Keuhko-oireet (etenkin kuiva, limaa tuottamaton yskä) tai epäspesifinen pneumoniitti metotreksaattihoidon aikana saattavat viitata mahdollisesti vaaralliseen leesioon ja vaatia hoidon keskeyttämistä ja huolellista tutkimista. Akuuttia tai kroonista interstiaalista keuhkotulehdusta, usein liittyneenä 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 infektio mahdollisuus poissuljettava. Tämä leesio voi esiintyä kaikilla annostasoilla.

Lisäksi on raportoitu keuhkojen alveolaarisesta verenvuodosta käytettäessä metotreksaattia reumatologisissa ja niihen liittyvissä 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. Metotreksaattihoidon aikana ei saa antaa eläviä rokotteita.

Pahanlaatuisia lymfoomia saattaa esiintyä pieniannoksista metotreksaattihoidoa saavilla potilailla, ja tällöin hoito on keskeytettävä. Ellei lymfooma häviä spontaanisti, potilaalle on aloitettava solunsalpaajahoido.

Folaattiantagonistien, esim. trimetopriimin/sulfametoksatsolin, samanaikaisen annon on harvoissa tapauksissa ilmoitettu aiheuttavan akuuttia megaloblastista pansytopeniaa.

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

Metotreksaatin eliminaatio on vähäisempi, jos potilaalla on kolmas jakautumistila (askites, pleuraaliset effuusiöt). Näitä potilaita täytyy tarkkailla erityisen huolellisesti toksisuuden varalta, ja heidän annostaan tulee pienentää tai joissakin tapauksissa metotreksaatin anto lopettaa. Pleuraaliset effuusiöt ja askites tulee dreenerata 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 vaikeaan itsepintaiseen, vammauttavaan psoriaasiin, johon ei ole saatu riittävää vastetta muilla hoitomuodoilla, mutta vasta kun diagnoosi on varmistettu biopsialla ja/tai ihotautilääkärin konsultaation jälkeen.

Enkefalopatiaa/leukoencefalopatiaa on ilmoitettu esiintyneen 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 erotusdiagnosissa 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 vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin annostelun aikana, ja se voi vähentää hedelmällisyyttä – kuitenkin niin, että vaikutukset saattavat olla palautuvia, kun hoito päättyy.

Teratogeenisuus – ja 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 Injexate -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) annosta kohti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Pediatriset potilaat

Käyttöä alle 3-vuotiailla lapsilla 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

Alkoholi, hepatotoksiset lääkevalmisteet, hematotoksiset lääkevalmisteet

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

Typpioksiduuli

Typpioksiduulin käyttö voimistaa metotreksaatin vaikutusta folaattiin aiheuttaen lisääntynyttä toksisuutta, kuten vaikeaa ennakkoimatonta myelosuppressiota ja stomatiittia. Vaikka tätä vaikutusta voidaankin

heikentää antamalla kalsiumfolinaattia, dityppioksidin ja metotreksaatin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Yhdessä metotreksaattihoidon kanssa annettavat retinoidit, esim. asitreiini tai etretinaatti, lisäävät hepatotoksisuuden 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, hypoglykemia-lääkkeet, diureetit, sulfonamidit, difenyylihydantoinit, tetrasykliinit, kloramfenikoli ja p-aminobensoihappo ja happamat tulehduslääkkeet, jotka siksi samanaikaisesti käytettyinä voivat lisätä toksisuutta.

Probenesidi, heikot orgaaniset hapot, pyratsolit ja tulehduskipulääkkeet

Probenesidi, heikot orgaaniset hapot kuten loop-diureetit sekä pyratsolit (fenyylibutatsoni) voivat heikentää metotreksaatin eliminaatiota ja suurentaa seerumipitoisuuksia ja siten lisätä hematologista toksisuutta. Toksisuus saattaa myös lisääntyä, kun pieniannoksiseen metotreksaattiin yhdistetään 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 anto voi lisätä metotreksaatin toksisuutta. Erityistä huomiota tulee sen vuoksi kiinnittää olemassa olevan foolihapon puutoksen esiintymiseen.

Foolihappoa tai foliinihappoa sisältävät valmisteet

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

Muut reumalääkkeet

Metotreksaatin toksisten vaikutuksien ei yleensä odoteta lisääntyvän, kun Injexate-valmistetta annetaan 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 suurentaa merkaptopuriinin plasmatasoja. Annoksen säätäminen saattaa sen takia olla tarpeen, kun käytetään metotreksaatin ja merkaptopuriinin yhdistelmää.

Protonipumpun estäjät

Protonipumpun estäjien, kuten omepratsolin tai pantopratsolin, samanaikaisella annolla 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 pieniannokselle 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 pieniannokselle 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 metotreksaattihoido 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, Injexate 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

Koska hoidon aikana voi esiintyä keskushermosto-oireita, kuten väsymystä ja heitehuimausta, Injexate-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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 ja ruokahaluttomuus, ja epänormaalit maksan toimintakokeet, esim. kohonnut ALAT, ASAT, bilirubiini ja alkalinen fosfataasi. Muita usein havaittuja (yleisiä) haittavaikutuksia ovat leukopenia, anemia, trombopenia, päänsärky, väsymys, uneliaisuus, keuhkokuume, interstiaalinen 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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: Joitakin yksittäisiä lymfoomatapauksia on raportoitu, mutta yleensä ne ovat hävinneet metotreksaattihoidon päätyttyä. Lymfooman esiintyvyyden lisääntymistä metotreksaattihoidon aikana ei ole voitu osoittaa tuoreessa tutkimuksessa.

Veri ja imukudos

Yleinen: leukopenia, anemia, trombositopenia

Melko harvinainen: pansytopenia

Hyvin harvinainen: agranulosytoosi, vakava luuydindepressio, Lymfoproliferatiiviset sairaudet (katso alla oleva ”kuvaus”)

Tuntematon: eosinofilia.

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki, hypogammaglobulinemia.

Aineenvaihdunta ja ravitus

Melko harvinainen: diabeteksen eteneminen

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: masennus, sekavuus.

Harvinainen: mielialan muutokset.

Hermosto

Yleinen: päänsärky, väsymys, uneliaisuus

Melko harvinainen: heitehuimaus

Hyvin harvinainen: kipu, lihasheikkous 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 (interstitiaalinen pneumoniitti) viittaavia oireita ovat kuiva, limaa tuottamaton yskä, hengenahdistus ja kuume.
Harvinainen: keuhkofibroosi, *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume, hengenahdistus ja keuhkoastma, pleuraalinen effuusio
Tuntematon: Nenäverenvuoto, keuhkojen alveolaarinen verenvuoto

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: stomatiitti, dyspepsia, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, vatsakipu.
Yleinen: suun haavaumat, 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 rasvamaksa, seerumin albumiinipitoisuuden lasku
Harvinainen: akuutti hepatiitti
Hyvin harvinaiset: maksan vajaatoiminta

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: eksanteema, eryteema, pruritus
Melko harvinainen: valoherkistyneisyys, hiustenlähtö, reumakyhmyjen lisääntyminen, ihon haavaumat, herpes zoster, vaskuliitti, herpetiforminen ihottuma, urtikaria
Harvinainen: lisääntynyt pigmentaatio, akne, petekiat, ekkymoosi, allerginen vaskuliitti
Hyvin harvinainen: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), lisääntyneet pigmenttimuutokset kynsissä, akuutti paronychia, furunkuloosi, telangiectasia
Tuntematon: Ihon kesiminen / eksfoliativinen dermatiitti.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: artralgia, myalgia, 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, haavan paranemisoongelmat.

Hyvin harvinainen: lihakseen tai ihon alle annostelun jälkeen injektiopaikan paikallinen vaurio (steriilin absessin muodostuminen, lipodystrofia).

Tuntematon: astenia, injektiokohdan nekroosi, turvotus.

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

Metotreksaatin anto ihon alle on paikallisesti hyvin siedetty. Vain lieviä paikallisia ihoreaktioita (kuten polttava tunne, eryteema, turvotus, värjäytyminen, kutina, vaikea kutina, kipu) havaittiin, ja ne vähenivät hoidon aikana.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Lymfooma / lymfoproliferatiiviset sairaudet: joistakin yksittäisistä lymfooman ja muiden lymfoproliferatiivisten sairauksien tapauksista on ilmoitettu, mutta yleensä ne ovat hävinneet metotreksaattihoidon päätyttyä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia 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

a) Yliannostusoireet

Metotreksaatin toksisuus kohdistuu lähinnä hematopoieettiseen järjestelmään.

b) 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 alkalisaatio 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 immunosuppressantit, 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 dihydrofolaatin reduktasia 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 suureneminen tulehduskohdissa edistää näitä vaikutuksia.

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

Crohnin tautia sairastaville potilaille kumulatiivisina annoksina annettavan metotreksaatin vaikutuksia selvittämissä tutkimuksissa 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Oraalisen annostelun jälkeen metotreksaatti imeytyy maha-suolikanavasta. Pieninä annoksina annosteltuna (annokset 7,5 mg – 80 mg / kehon pinta-alan m^2), 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 ja ovat lähes 100 %.

Jakautuminen

Noin 50 % metotreksaatista sitoutuu plasman proteiineihin. Kudoksiin jakautumisen jälkeen korkeita polyglutamaatin muodossa olevia pitoisuuksia löytyy erityisesti maksasta, munuaisista ja pernasta, joissa

ne säilyvät viikkoja tai kuukausia. Pieninä annoksina annettuna hyvin pieniä metotreksaattimääriä kulkeutuu aivo-selkäydinnesteseen.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Terminaalinen puoliintumisaika on keskimäärin 6–7 tuntia ja siinä esiintyy huomattavaa vaihtelua (3–17 tuntia). Puoliintumisaika voi normaaliin nähden nelinkertaistua hoidettaessa potilaita, joilla on kolmas jakautumistila (pleuraalinen effuusio, askites).

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 jyrsijöillä 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 säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä esitötetyt ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Pakkaustyyppi:

Esitötetty väritön lasinen (tyyppi I) tilavuudeltaan 1 ml ruisku, jossa on kiinteä jäykällä neulansuojuksella suojattu neula. Lisäksi esitötettyjä ruiskuja, joissa on valmiiksi kiinnitetty neulan turvasuoja. Ruiskun mäntä muodostuu männänvarresta ja klooributyylilikumitulpasta.

Pakkauskoot:

- 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml ja 0,40 ml: pakkaukset sisältävät 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 ja 24 esitäytettyä ruiskua, joissa on kiinteä jäykällä neulansuojuksella suojattu neula. Lisäksi esitäytettyjä ruiskuja, joissa on valmiiksi kiinnitetty neulan turvasuoja.
- 0,25 ml, 0,35 ml, 0,45 ml, 0,55 ml ja 0,60 ml: pakkaukset sisältävät 1, 4, 5, 6, 8 ja 12 esitäytettyä ruiskua, joissa on kiinteä jäykällä neulansuojuksella suojattu neula. Lisäksi esitäytettyjä ruiskuja, joissa on valmiiksi kiinnitetty neulan turvasuoja.
- 0,50 ml: pakkaukset sisältävät 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10 ja 12 esitäytettyä ruiskua, joissa on kiinteä jäykällä neulansuojuksella suojattu neula. Lisäksi esitäytettyjä ruiskuja, joissa on valmiiksi kiinnitetty neulan turvasuoja.

Kaikkia pakkauskojoja on saatavana ilman asteikkomerkkejä. Pakkaukset sisältävät esitäytetyn ruiskun (esitäytettyjä ruiskuja), joko läpipainopakkauksessa tai ilman sitä, sekä alkoholipyyhkeitä. Läpipainopakkaukset ovat yksittäisille ruiskuille, joissa on valmiiksi kiinnitetty neulan turvasuoja.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen käsittelyssä ja hävittämisessä tulee noudattaa paikallisia sytotoksisista valmisteista annettuja ohjeita. Raskaana olevat terveydenhuoltohenkilöt eivät saa käsitellä ja/tai antaa Injexate-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.

Ohjeet ihon alle injektointiin

Parhaita injektointialueita ovat

- reisien yläosat
- vatsa, paitsi navan ympäryks.

1. Puhdista injektio kohta (esim. mukana toimitetulla alkoholipyyhkeellä).
2. Vedä neulansuojus suoraan irti.
3. Purista injektio kohtaa kevyesti niin, että sormien väliin muodostuu ihopoimu.
4. Ihopoimua pitää puristaa niin kauan, kunnes ruisku on vedetty pois ihosta injektoinnin jälkeen.
5. Paina neula kokonaan ihon sisään 90 asteen kulmassa.
6. Paina ruiskun mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu ja mäntää ei voi painaa enempää. Poista ruisku ihosta samassa 90 asteen kulmassa samalla kun painat edelleen mäntää. Neulan turvasuoja peittää neulan, kun mäntä vapautetaan. Se peittää neulan pistoksen jälkeen neulanpistovamman ehkäisemiseksi. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan.

Koko ruiskun sisältö tulee antaa; valmistetta ei ole tarkoitettu vain osittain annettavaksi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

MTnr: 32263

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. lokakuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.01.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Injexate 50 mg/ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 50 mg metotrexat (som metotrexatdinatrium).

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

Hjälpämne med känd effekt:

En förfylld spruta innehåller <1 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

Klar, gul till brun lösning.

pH: mellan 7,0 och 9,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Injexate är avsett 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
- svår terapiresistent handikappande psoriasis som inte svarar adekvat på andra terapiformer såsom fototerapi, PUVA och retinoider, och svår psoriasisartrit hos vuxna patienter
- 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

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.

Administreringen ska rutinemässigt göras av hälso- och sjukvårdspersonal. Om den kliniska situationen tillåter det kan den behandlande läkaren, i utvalda fall, överlåta den subkutana administreringen till patienten. Patienter måste utbildas och tränas i rätt injektionsteknik när de självadministrerar metotrexat. Den första injektionen med Injexate ska ges under direkt medicinsk övervakning. Injexate injiceras **en gång per vecka**.

Patienten måste uttryckligen informeras om att läkemedlet administreras endast **en gång per vecka**. En fast, lämplig veckodag som injektionsdag bör fastställas.

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

Viktig varning angående doseringen av Injexate (metotrexat)

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

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 successivt ökas 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 bencmærgshämning. Behandlings svar kan förväntas efter cirka 4-8 veckor. När det terapeutiskt önskvärda resultatet uppnåtts ska dosen successivt sänkas till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

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

Barn med en kroppsytta under 0,75 m² kan inte behandlas med detta läkemedel. Om lägre doser än 7,5 mg krävs ska ett annat läkemedel användas.

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.

Patienter med juvenil idiopatisk artrit ska alltid remitteras till en reumatolog som är specialist på behandling av barn och ungdomar.

Användning till barn < 3 år rekommenderas inte på grund av 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 för att upptäcka idiosynkratiska biverkningar. Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat **en gång per vecka**, administrerad subkutant. Dosen ska successivt ökas 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 har uppnåtts ska dosen successivt sänkas 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 undantagsfall kan en högre dos eventuellt vara kliniskt motiverad, men ska inte överstiga en maximal veckodos på 30 mg metotrexat eftersom toxiciteten ökar påtagligt.

Dosering till patienter med Crohns sjukdom

- Induktionsbehandling:

25 mg/vecka administrerat subkutant.

Behandlingssvar kan förväntas efter cirka 8 till 12 veckor.

- Underhållsbehandling:

15 mg/vecka administrerat subkutant.

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Metotrexat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen bör ställas in enligt följande:

| Kreatininclearance (ml/min) | Dos |
|-----------------------------|-------------------------|
| > 60 | 100 % |
| 30-59 | 50 % |
| < 30 | Metotrexat får inte ges |

Se avsnitt 4.3.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Metotrexat bör ges med stor försiktighet, om det alls ges, till patienter med signifikant aktuell eller tidigare leversjukdom, speciellt 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 stigande ålder.

Användning till patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutningar)

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

Varaktighet och administreringssätt

Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk.
Observera att allt innehåll ska användas.

Injexate injektionsvätska, lösning administreras subkutan.

Behandlingens totala längd bestäms av läkaren.

Anvisningar för subkutan användning (se avsnitt 6.6)

Observera:

Vid byte från oral till parenteral administrering kan det krävas en dosreduktion på grund av att biotillgängligheten för metotrexat varierar efter oral administrering.

Folsyratillskott kan övervägas enligt aktuella behandlingsriktlinjer.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.2)
- alkoholmissbruk
- svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min, se avsnitt 4.2 och 4.4)
- befintlig blod dyskrasi, t.ex. benmärgshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni, eller signifikant anemi
- allvarliga akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos, hiv eller andra immunbristsyndrom
- sår i munhålan och känd aktiv magsårssjukdom
- graviditet och amning (se avsnitt 4.6)
- samtidig vaccinering med levande vacciner.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter måste få tydlig information om att behandlingen ska administreras **en gång i veckan**, inte varje dag.

Patienter som får behandling bör övervakas på lämpligt sätt så att tecken på toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och bedömas med minsta tänkbara dröjsmål. Därför bör metotrexat endast administreras av, eller under överinseende av, läkare med kunskaper om och erfarenhet av användning 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 risker som finns och de rekommenderade säkerhetsåtgärderna.

Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder

Innan behandling med metotrexat påbörjas eller återupptas efter en viloperiod:

Fullständig blodstatus med differentialräkning och trombocyter, leverenzym, bilirubin, serumalbumin, lungröntgen och njurfunktionstester. Om kliniskt indicerat ska tuberkulos och hepatit uteslutas.

Under behandling (minst en gång i månaden under de första sex månaderna och var tredje månad därefter):

En ökad övervakningsfrekvens bör även övervägas vid dosökning.

1. Undersökning av mun och svalg för slemhinneförändringar
2. Fullständig blodstatus med differentialräkning av blodkroppar och trombocyter. Hematopoetisk suppression av metotrexat kan uppkomma plötsligt och vid till synes säkra doser. Vid uttalad minskning av antalet vita blodkroppar eller trombocyter bör läkemedlet sättas ut omedelbart och lämplig stödjande behandling sättas in. Patienterna bör rådask att rapportera alla tecken och symtom som tyder på infektion. Patienter som samtidigt får hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) bör kontrolleras noggrant med blodkroppantal och trombocyter.
3. Leverfunktionstester:

Behandling ska inte påbörjas eller ska avbrytas om det finns kvarstående eller signifikant avvikande leverfunktionstester, andra icke-invasiva undersökningar av leverfibros eller leverbiopsier.

Tillfälliga öknings av transaminaser till två eller tre gånger den övre normalgränsen har rapporterats hos patienter med en frekvens på 13-20 %. Ihållande ökning av leverenzymerna och/eller minskning av serumalbumin kan vara tecken på svår hepatotoxicitet. Vid en kvarstående ökning av leverenzymerna bör man överväga att minska dosen eller sätta ut behandlingen.

Histologiska förändringar, fibros och i mycket sällsynta fall levercirros kanske inte föregås av avvikande leverfunktionstester. Det finns tillfällen vid cirros då transaminaser är normala. Således ska icke-invasiva diagnostiska metoder för kontroll av leverns tillstånd övervägas, i tillägg till leverfunktionstester. Leverbiopsi ska övervägas på individuell basis och med hänsyn till patientens samtidiga sjukdomar, anamnes och risker relaterade till biopsi. Riskfaktorer för hepatotoxicitet inkluderar tidigare högt alkoholintag, kvarstående ökning av leverenzymerna, anamnes på leversjukdom, ärftliga leversjukdomar i familjen, 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 absolut nödvändigt. Alkoholintag ska undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.5). Noggranna kontroller av leverenzymerna ska ske hos patienter som samtidigt tar andra hepatotoxiska läkemedel.

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

4. Njurfunktion bör kontrolleras med hjälp av njurfunktionstester och urinanalys (se avsnitt 4.2 och 4.3)

Eftersom metotrexat i huvudsak elimineras via njurarna kan ökade serumkoncentrationer förväntas vid nedsatt njurfunktion, som kan leda till allvarliga biverkningar.

Om njurfunktionen kan vara nedsatt (t.ex. hos äldre) ska kontrollerna äga rum oftare. Detta gäller speciellt när läkemedel som administreras samtidigt påverkar utsöndringen av metotrexat, leder till njurskada (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) eller som eventuellt kan leda till nedsatt blodbildning. Dehydrering kan också intensifiera toxiciteten hos metotrexat.

5. Bedömning av andningsvägarna: Beredskap för symtom på nedsatt lungfunktion och vid behov lungfunktionstest. Lungpåverkan kräver en snabb diagnos och utsättning av metotrexat. Lungsymtom (särskilt en torr, icke-produktiv hosta) eller en icke-specifik pneumoni som uppkommer under behandling med metotrexat kan tyda på en potentiellt farlig lesion och kräva

behandlingsavbrott och noggrann undersökning. Akut eller kronisk interstitiell pneumonit, som ofta förknippas med blodeosinofili, kan uppstå 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 eventuell aktivering. Vaccination med levande vacciner får inte utföras under behandling med metotrexat.

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 behandling sättas in.

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

Strålningsinducerad dermatit och solskador kan återkomma under behandling med metotrexat ("recall"-reaktion). Psoriasislesioner kan förvärras under UV-strålning och samtidig administrering av metotrexat.

Elimineringen av metotrexat är nedsatt hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (ascites, pleurautgjutningar). Sådana patienter måste övervakas särskilt noga avseende toxicitet och kräver dosreduktion eller i vissa fall att administreringen av metotrexat avbryts. Pleurautgjutningar och ascites bör dräneras innan behandling med metotrexat påbörjas (se avsnitt 5.2).

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

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

Vid behandling av psoriasis bör metotrexat begränsas till svår behandlingsresistent, handikappande psoriasis som inte svarar adekvat på andra former av behandling, men inte förrän diagnosen har fastställts med biopsi och/eller efter konsultation hos dermatolog.

Encefalopati/leukoencefalopati har rapporterats hos onkologiska patienter som behandlats med metotrexat och kan inte uteslutas vid behandling med metotrexat 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 immunosupprimerade patienter med nydebuterade eller förvärrade neurologiska symtom.

Fertilitet och reproduktion

Fertilitet

Metotrexat har rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbningsar 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 Injexate 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”.

Pediatrisk population

Användning till barn < 3 år rekommenderas inte på grund av otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna population (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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 särskilt noga. Samma sak bör beaktas vid samtidig administrering av hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid, azatioprin, retinoider, sulfasalazin). Incidensen av pancytopeni och hepatotoxicitet kan öka när leflunomid kombineras med metotrexat.

Lustgas

Användningen av lustgas förstärker metotrexats effekt på folat, vilket leder till ökad toxicitet såsom allvarlig oföretsebar myelosuppression och stomatit. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat, ska samtidig användning av lustgas och metotrexat undvikas.

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

Perorala antibiotika

Perorala antibiotika som tetracyklin, kloramfenikol och icke absorberbara bredspektrumantibiotika kan påverka den enterohepatiska cirkulationen genom att inhibering av tarmfloran eller hämning av den bakteriella metabolismen.

Antibiotika

Antibiotika som 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 plasmaproteinbinding

Metotrexat är plasmaproteinbundet och kan förskjutas av andra proteinbundna läkemedel som salicylater, hypoglykemika, diuretika, sulfonamider, difenylhydantoiner, tetracykliner, kloramfenikol och p-aminobensoesyra, och de sura antiinflammatoriska medlen, 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 Injexate administreras samtidigt med andra antireumatiska läkemedel (t.ex. guldföreningar, penicillamin, hydroxiklorokin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin).

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 ökar plasmanivåerna av merkaptopurin. Kombination av metotrexat och merkaptopurin kan därför kräva dosanpassning.

Protonpumpshämmare

Samtidig administrering av protonpumpshämmare som 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 metotrexat.

Drycker som innehåller koffein eller teofyllin

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

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 teratogen 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 Injexate (metotrexat) 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

Symtom på centrala nervsystemet som trötthet och yrsel kan förekomma under behandling. Metotrexat har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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 magtarmsbesvär, 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, dåsighet, 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 mag-tarmsjukdomar.

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: Det har kommit rapporter om enskilda fall av lymfom vilka gick tillbaka i ett antal fall när behandling med metotrexat hade avbrutits. I en studie nyligen kunde man inte fastställa att behandling med metotrexat ökar incidensen av lymfom.

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: Eosinofli.

Immunsystemet

Sällsynta: Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock, hypogammaglobulinemi.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Påskyndande av diabetes mellitus.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Depression, förvirring.

Sällsynta: Humörförändringar.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, trötthet, dåsighet.

Mindre vanliga: Yrsel.

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

Ingen känd frekvens: Encefalopati/leukoencefalopati

Ögon

Sällsynta: Synstörningar.

Mycket sällsynta: Försämrad syn, retinopati.

Hjärtat

Sällsynta: Perikardit, perikardiell utgjutning, perikardiell tamponad.

Blodkär

Sällsynta: Hypotoni, tromboembolihändelser.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: Pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit ofta associerad med eosinofli. 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: Epitaxi, pulmonell alveolär blödning

Magtarmkanalen

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

Vanliga: Orala sår, diarré.

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

Sällsynta: Gingivit.

Mycket sällsynta: Hematemes, hematorré, toxisk megakolon.

Lever och gallvägar (se avsnitt 4.4)

Mycket vanliga: Onormala leverfunktionsvärden (förhöjda nivåer av ALAT/ASAT, alkaliskt fosfatas 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, urtikaria.

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

Mycket sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (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: Stressfrakturer.

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.

Mycket sällsynta: Lokal skada (bildande av steril abscess, lipodystrofi) vid injektionsstället efter intramuskulär eller subkutan administrering.

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

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

a) Symtom på överdosering

Toxicitet av metotrexat påverkar främst det hematopoetiska systemet.

b) 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 vara nödvändigt med vätsketillförsel och urinalkalisering för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i renala tubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visat sig förbättra elimineringen av metotrexat. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats med akut intermitterande hemodialys med dialysapparat med hög flödes hastighet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra immunsuppressiva medel

ATC-kod: L04AX03

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

Verkningsmekanism

Metotrexat är en folsyreantagonist som tillhör klassen cytotoxiska medel som kallas antimetaboliter. Det verkar genom kompetitiv hämning 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 iaktas 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 kroppsytan) 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 läkemedel distribueras till kroppens vävnader återfinns höga koncentrationer i form av polyglutamater i framför allt lever, njure och mjälte, vilka kan dröja kvar i veckor eller månader. Administrerat i små doser passerar metotrexat ut i cerebrospinalvätskan i minimala mängder.

Metabolism

Cirka 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras i levern. Huvudmetaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Eliminering

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

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

Den terminala halveringstiden är i genomsnitt 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).

Vid nedsatt njurfunktion är elimineringen signifikant fördröjd. Nedsatt eliminering i samband med nedsatt leverfunktion är inte känd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier har visat att metotrexat minskar fertiliteten, är embryo- och fostertoxiskt och teratogent. Metotrexat är mutagent *in vivo* och *in vitro*. Eftersom inga konventionella karcinogenicitetsstudier 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-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning:

Förfyllda sprutor av färglöst glas (typ I) som rymmer 1 ml och har en fast nål med ett styvt nålskydd. Ytterligare förfyllda sprutor med fast nålskydd. Sprutkolv består av kolvstång med propp av klorbutylgummi.

Förpackningsstorlekar

- För 0,15 ml; 0,20 ml; 0,30 ml och 0,40 ml: förpackningsstorlekar innehållande 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 och 24 förfyllda sprutor med fast nål och styvt nålskydd. Ytterligare förfyllda sprutor med fast nålskydd.
- För 0,25 ml, 0,35 ml, 0,45 ml, 0,55 ml och 0,60 ml: förpackningsstorlekar innehållande 1, 4, 5, 6, 8 och 12 förfyllda sprutor med fast nål och styvt nålskydd. Ytterligare förfyllda sprutor med fast nålskydd.
- För 0,50 ml: förpackningsstorlekar innehållande 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10 och 12 förfyllda sprutor med fast nål och styvt nålskydd. Ytterligare förfyllda sprutor med fast nålskydd.

Alla förpackningsstorlekar finns utan graderingsmarkeringar. Förfyllda sprutor med eller utan blisterförpackning och sprittorkar. Blisterförpackningarna är för individuella sprutor med fast nålskydd.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering och kassering måste överensstämja med den för andra cytotoxiska preparat i enlighet med lokala krav. Gravid sjukvårdspersonal ska inte hantera och/eller administrera Injexate.

Metotrexat får inte komma i kontakt med hud eller slemhinnor. Vid kontaminering ska det drabbade området omedelbart sköljas med stora mängder vatten.

Endast för engångsbruk. Observera att allt innehåll ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar för subkutan användning

De bästa injektionsställena är:

- övre delen av låren
- buken, utom runt naveln

1. Rengör området runt det valda injektionsstället (t.ex. med en sprittork)
2. Dra skyddslocket rakt ut.
3. Skapa ett hudveck genom att varsamt nypa ihop området vid injektionsstället.
4. Vecket måste hållas hopklämt tills sprutan tagits bort från huden efter injektionen.
5. Tryck in nålen helt i huden i 90 graders vinkel.
6. Tryck ned kolven långsamt och jämnt tills hela dosen har administrerats och kolven inte kan tryckas ned längre. Håll kvar trycket på kolven, ta bort sprutan från huden i samma 90-gradiga vinkel. Nålskyddet täcker nålen efter injektion för att förhindra nålsticksskada. Detta påverkar inte normal användning av sprutan.

Observera att allt innehåll i sprutan måste användas. Läkemedlet är inte avsett för administrering av partiella doser.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 32263

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.10.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.01.2023