
OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

METHOTREXATE ORION 2,5 MG OCH 10 MG TABLETTER

(METOTREXATDINATRIUM)

ORION CORPORATION

DATUM: 23.6.2016, VERSION 1.2

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

Metotrexat är avsett för:

- aktiv reumatoid artrit (ledgångsreumatism) hos vuxna patienter
- allvarlig svårbehandlad, handikappande psoriasis som inte svarar tillräckligt på andra terapiformer såsom ljusterapi, psoralen-ultraviolett A (PUVA) och retinoider och svår psoriasisartrit hos vuxna patienter
- underhållsterapi vid akut lymfatisk leukemi (ALL).

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Reumatoid artrit (ledgångsreumatism)

Reumatoid artrit (ledgångsreumatism, RA) är en vanlig kronisk inflammatorisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i lederna vilket leder till att lederna och vävnaden runt lederna förstörs, därtill kan flera olika system i kroppen påverkas (extra-artikulära symtom). Reumatoid artrit är förknippat med betydande sjuklighet, inklusive smärta och funktionshinder. Utbredningen av sjukdomen sträcker sig från 0,5 % till 1,5 % av befolkningen i industrialiserade länder. Förekomsten av tillståndet är lågt med omkring 1,5 män och 3,6 kvinnor som får ledgångsreumatism per 10 000 personer årligen. Den totala förekomsten av reumatoid artrit är två till fyra gånger så hög hos kvinnor som hos män. Om man ser till åldersfördelningen finns den högsta förekomsten hos 70-åringar hos båda könen, men personer i alla åldrar kan utveckla sjukdomen.

Psoriasis

Psoriasis är en vanlig, kronisk, återkommande inflammatorisk hudsjukdom med stark genetisk grund. Utbredningen av psoriasis uppskattas till omkring 1,3–2,2 %, med den största förekomsten hos vita personer. Män och kvinnor påverkas lika. Den förekommer i alla åldrar men majoriteten av fallen uppkommer första gången före 35-års ålder. Den är sällsynt hos barn. Plackpsoriasis står för 90 % av alla psoriasisfall. Ledsjukdom förknippas med psoriasis hos en betydande del av patienterna (har rapporterats vara 13,8 % i en studie). Psoriasis förknippas med psoriasisartrit, en seronegativ inflammatorisk artrit som 7-40 % av personer med psoriasis kommer att utveckla.

Akut lymfatisk leukemi

Akut lymfatisk leukemi är en typ av cancer i blodet och benmärgen, den svampliknande vävnaden inuti benen där blodkroppar produceras. Sjukdomen påverkar de vita blodkropparna som kallas lymfocyter. Sjukdomen har ett snabbt förlopp och omogna blodkroppar bildas istället för mogna. Det är den vanligaste formen av cancer hos barn och står för 26 % av alla cancerfall hos barn upp till 14-års ålder, och för 75 % av alla leukemifall hos barn. Tecken och symtom kan innefatta blödningar från tandköttet, benvärk, feber, ofta förekommande infektioner, ofta förekommande och svårt näsblod, bulor som orsakats av svullna lymfkörtlar i och runt nacken, under armarna, buken eller ljumsken, blek hy, andnöd och svaghet, svindel eller allmänt minskad energi.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Reumatoid artrit (ledgångsreumatism)

Reumatoid artrit (ledgångsreumatism) är en vanlig kronisk inflammatorisk autoimmun sjukdom. Att hämma inflammationen i ett tidigt skede av sjukdomen kan leda till att det långsiktiga resultatet avsevärt förbättras. Förbättrad användning av existerande sjukdomsmodifierande läkemedel är viktigt med tanke på att minska sjukligheten och dödligheten i reumatoid artrit.

Psoriasis

Metotrexat är användbart för allvarlig svårbehandlad, handikappande psoriasis som inte svarar tillräckligt på andra terapiformer såsom ljusterapi, psoralen-ultraviolett A (PUVA) och retinoider och svår psoriasisartrit hos vuxna patienter. Metotrexat kontrollerar psoriasisprocessen av ökad proliferation (förökning genom celledelning) av epitelcellsproduktion i huden.

Akut lymfoblastleukemi

Metotrexat är användbart som underhållsterapi vid akut lymfoblastleukemi. Metotrexat hämmar dihydrofolatreduktas vilket ger upphov till att deoxyribonukleinsyra (DNA) syntesen och reparationen samt celledelningen hämmas.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Användning av metotrexat hos barn under 3 år rekommenderas inte på grund av otillräckliga data över effekt och säkerhet av metotrexat i denna befolkningsgrupp.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

| Risk | Vad är känt | Förebyggbarhet |
|---|--|--|
| Medicineringsfel/dosrelaterad toxicitet | <p>Metotrexat för behandling av reumatoid artrit eller psoriasis ska bara användas en gång i veckan.</p> <p>Felaktig dosering kan leda till allvarliga, inklusive dödliga biverkningar. Symtom på överdosering innefattar att lättare få blåmärken eller blödning, onormal svaghet, munsår, illamående, kräkning, svart eller blodig avföring, blodiga upphostningar eller kräkning som liknar kaffesump och minskad urinering.</p> | <p>Patienterna ska alltid ta metotrexat exakt så som läkare eller apotekspersonal har sagt. Patienterna ska tydligt informeras om att vid reumatoid artrit eller psoriasis ska metotrexat tas en gång i veckan. Det rekommenderas att man på receptet särskilt uppger en dag i veckan när man ska ta Methotrexate Orion.</p> <p>Förekomsten och allvarlighetsgraden av biverkningar beror på doseringen och hur ofta man tar metotrexat, administreringsmetod och hur länge man utsetts för behandlingen. Eftersom allvarliga biverkningar kan förekomma även vid låga doser är det nödvändigt att läkaren övervakar patienten regelbundet med korta intervaller.</p> |

| Risk | Vad är känt | Förebyggbarhet |
|--|---|--|
| | | <p>De flesta biverkningar är reversibla om de upptäcks tidigt. Om biverkningar uppstår ska dosen minskas eller behandlingen avbrytas och nödvändiga terapeutiska åtgärder vidtas såsom administrering av kalciumfolinat.</p> <p>De olika tablettstyrkorna har olika form och märkning. Därtill är styrkorna märkta med olika färg på förpackningen.</p> |
| Försämrad leverfunktion/levertoxicitet (hepatotoxicitet) | <p>Metotrexat kan eventuellt ha levertoxiska effekter.</p> <p>Regelbunden alkoholkonsumtion och administrering av andra levertoxiska läkemedel ökar risken för levertoxiska effekter av metotrexat.</p> | <p>Metotrexat ska ges med stor försiktighet, om överhuvudtaget, till patienter med betydande pågående eller tidigare leversjukdom, speciellt om den är alkoholbetingad.</p> <p>Metotrexat ska inte användas om patienten har svår leversvikt.</p> <p>Leverenzymmer, bilirubin och serum albumin ska kontrolleras före behandlingen inleds. Om det är kliniskt motiverat ska hepatit uteslutas.</p> <p>Kontroll av leverfunktion under behandlingen.</p> <p>I de fall där konstant ökning av leverenzymmer ses, bör en sänkning av dosen eller avslutande av behandlingen övervägas.</p> <p>Patienter som tar andra potentiellt levertoxiska läkemedel under behandling med metotrexat (t.ex. leflunomid och retinoider) ska övervakas noggrant för eventuell ökad levertoxicitet.</p> <p>Alkoholkonsumtion ska undvikas under behandling med metotrexat.</p> |
| Försämrad njurfunktion (njur- eller urintoxicitet) | Eftersom metotrexat huvudsakligen elimineras via | Metotrexat ska användas med försiktighet hos patienter med |

| Risk | Vad är känt | Förebyggbarhet |
|--|---|---|
| | <p>njurarna kan man förvänta sig ökade metotrexatkoncentrationer i serum vid njursvikt. Detta kan ge upphov till allvarliga biverkningar.</p> | <p>nedsatt njurfunktion och dosen ska anpassas.</p> <p>Metotrexat ska inte användas om patienten har svår njursvikt.</p> <p>Njurfunktionen ska kontrolleras före och under behandlingen.</p> <p>Om njurfunktionen kan äventyras (t.ex. hos äldre) ska övervakning ske oftare. Detta gäller särskilt när läkemedel som påverkar utsöndringen av metotrexat, orsakar njurskada (t.ex. icke-steroidala antiinflammatoriska läkemedel) eller eventuellt leder till försämrad blodbildning administreras samtidigt.</p> <p>Uttorkning kan också öka toxiciteten av metotrexat så det är viktigt att dricka tillräckligt mycket vätska.</p> |
| <p>Immunosuppression / immunotoxicitet</p> | <p>Immunosuppression, sepsis (blodförgiftning), opportunistiska infektioner (kan i vissa fall vara dödliga) och bältros (<i>herpes zoster</i>) betecknas som eventuella biverkningar för metotrexat.</p> <p>Malignt lymfom kan uppstå hos patienter som får metotrexat i låg dos, behandlingen måste i dessa fall avbrytas.</p> | <p>Metotrexat ska inte användas om patienten har svåra, akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos och HIV.</p> <p>Vaccination med levande vacciner ska inte ges under behandling med metotrexat.</p> <p>Patienterna ska rådas att rapportera alla symtom eller tecken på infektion.</p> |
| <p>Matspjälkningskanal toxicitet</p> | <p>Diarré och ulcerös stomatit (sårig muninflammation) är möjliga toxiska effekter som kräver att behandlingen avbryts så att inte blödande tarminflammation och dödsfall på grund av intestinal perforering uppstår.</p> | <p>Läkare ska kontaktas så fort som möjligt och behandlingen avbrytas om patienten har sår i munnen eller diarré.</p> |
| <p>Lungtoxicitet</p> | <p>Akut eller kronisk interstitiell pneumonit (lunginflammation), vilket ofta förknippas med blodeosinofili (høgt antal av en viss typ av vita blodkroppar), kan uppstå och dödsfall har rapporterats.</p> | <p>En lungröntgen rekommenderas före behandlingen med metotrexat inleds eller när man återupptar behandling efter en viloperiod.</p> <p>Patienterna ska informeras om riskerna för pneumonit och</p> |

| Risk | Vad är känt | Förebyggbarhet |
|--|---|--|
| | <p>Typiska symtom inkluderar dyspné (andnöd), hosta (särskilt torr ickeproduktiv hosta) och feber, symtom som patienter ska kontrolleras för vid varje uppföljningsbesök.</p> <p>Lung-/andningssymtom kräver snabb diagnos och avbrytande av behandlingen med metotrexat. Lunginflammation kan förekomma med alla doser.</p> | <p>rådas att kontakta läkare omedelbart om de skulle utveckla bestående, torr, irriterande hosta, allmänt illamående, andnöd, bröstsmärta, feber.</p> <p>Behandlingen med metotrexat ska avslutas hos patienter med lungsymtom och en genomgående undersökning ska göras för att utesluta infektion. Om metotrexatinducerad lungsjukdom misstänks ska behandling med kortikosteroider påbörjas och behandling med metotrexat ska inte fortsätta.</p> |
| Blodtoxicitet | <p>Hämmad bildning av blodkroppar orsakad av metotrexat kan uppkomma plötsligt och med synbart säker dosering.</p> <p>Under (för)behandling med ämnen som kan ha biverkningar som påverkar benmärgen (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/ sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin) måste risken för uttalade störningar i bildningen av blodkroppar under behandling med metotrexat beaktas.</p> <p>Metotrexat i kombination med leflunomid kan öka risken för pancytopeni (allmän brist på blodkroppar).</p> | <p>En stor sänkning av antalet vita blodkroppar eller blodplättar antyder att behandlingen med läkemedlet genast ska avslutas och lämplig endamånsenlig behandling inledas.</p> <p>Metotrexat ska inte användas om patienten har befintliga blodsjukdomar såsom ofullständigt utvecklad benmärg (benmärgshypoplasi), brist på blodplättar eller vita blodkroppar eller betydande anemi.</p> <p>Fullständig blodbildskontroll samt mätning av relativt antal vita blodkroppar och blodplättar ska utföras före behandling med metotrexat inleds eller återupptas efter en viloperiod och under behandlingen.</p> <p>Samtidig användning av andra blodtoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) ska undvikas.</p> |
| Användning under graviditet och amning | <p>Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fosterskador hos människa.</p> <p>I djurstudier har det visat sig att metotrexat är reproduktionstoxiskt, särskilt under första trimestern (graviditetens första tre månader). Det har visat sig att</p> | <p>Metotrexat ska inte användas under graviditet och amning. Om användning under amningsperioden blir nödvändig ska amningen avbrytas före behandlingen.</p> <p>Den potentiella risken för biverkningar på reproduktionen</p> |

| Risk | Vad är känt | Förebyggbarhet |
|------|---|---|
| | <p>metotrexat är teratogent (ger upphov till fysiska defekter) hos människa och kan orsaka medfödda missbildningar, skada foster eller orsaka missfall.</p> <p>Metotrexat passerar över i bröstmjolk och kan orsaka toxicitet hos ammande spädbarn.</p> | <p>ska diskuteras med fertila patienter.</p> <p>Hos kvinnor i fertil ålder ska graviditet med säkerhet uteslutas genom att vidta lämpliga åtgärder, t.ex. graviditetstest innan behandlingen inleds.</p> <p>Kvinnor ska inte bli gravida under behandling med metotrexat och patienter i könsmogen ålder (kvinnor och män) måste använda effektiva preventivmedel under behandling med metotrexat och åtminstone sex månader efter behandlingen.</p> <p>Om graviditet ändå inträffar under denna period ska medicinsk rådgivning ges gällande risken för skadliga effekter för barnet på grund av behandlingen.</p> |

Viktiga eventuella risker

| Risk | Vad är känt |
|--------------------------------|--|
| Infertilitet | Det har rapporterats att metotrexat orsakar försämrad fertilitet, onormalt lågt antal spermier (oligospermi), menstruationsrubbningsar och utebliven menstruation (amenorre) under behandlingen och under en kort tid efter avslutad behandling. |
| Användning hos äldre patienter | Dosreduktion ska övervägas hos äldre patienter på grund av nedsatt lever- och njurfunktion såväl som låga folatreserver vilket inträffar med stigande ålder. |

Information som saknas

| Risk | Vad är känt |
|---------------------------------------|--|
| Användning hos barn under 3 års ålder | Användning hos barn under 3 års ålder rekommenderas inte eftersom tillgängliga data avseende effekt och säkerhet i denna grupp är otillräckliga. |

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipackssedeln kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 *Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning*

Ej relevant.

VI.2.7 *Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan*

Ej relevant.