
OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

TREXAN 25 MG/ML INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING, FÖRFYLLED SPRUTA

ORION CORPORATION

DATUM: 12-01-2015, VERSION 1.2

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

Metotrexat är avsett för behandling av

- aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter där behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) är indicerad
- polyartritiska former av svår, aktiv juvenil idiopatisk artrit (JIA), när behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat) varit otillräcklig
- svår form av psoriasis vulgaris, särskilt av placktyp, som inte kan behandlas tillräckligt med traditionell behandling såsom ljusterapi, PUVA, och retinoider, samt svår psoriasisartrit.

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Reumatoid artrit (RA) är en vanlig kronisk inflammatorisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i lederna som medför ledsador och vävnadssönderfall runt lederna, samt olika symtom i vävnader utanför lederna. RA är förknippad med betydande sjuklighet, smärta och funktionsnedsättning.

- Förekomsten ligger mellan 0,5–1,5 % av befolkningen i industriländerna.
- Incidensen av sjukdomen är låg; cirka 1,5 män och 3,6 kvinnor utvecklar RA per 10 000 personer och år.
- Sjukdomen förekommer 2–4 gånger oftare hos kvinnor än hos män.
- Högsta incidensen för båda könen är vid 70 års ålder, men individer i alla åldrar kan utveckla reumatoid artrit.

Juvenil idiopatisk artrit (JIA) kallas ledinflammation som förekommer hos barn under 16 år och som pågått längre än sex veckor och där annan känd orsak till artrit exkluderats.

Totalprevalensen beräknas vara 1–2 per 1 000 barn, och incidensen 1 per 10 000 barn. JIA är vanligare hos flickor, men det finns skillnader beroende på subgruppen. Sjukdomen förekommer i alla geografiska områden men variationerna är stora.

Psoriasis vulgaris är en vanlig kronisk återkommande inflammatorisk hudsjukdom med stark genetisk bakgrund.

- Förekomsten beräknas vara cirka 1,3–2,2 %. Förekomsten är högst hos befolkningen av europeiskt ursprung.
- Sjukdomen drabbar kvinnor och män lika.
- Insjuknandet kan ske i vilken ålder som helst, men största delen insjuknar innan 35 års ålder. Sjukdomen är mindre vanlig hos barn.
- Plackpsoriasis står för 90 procent av alla psoriasisfall.

- Ledsjukdom är förknippad med psoriasis hos en signifikant andel av patienterna (andelen var 13,8 % i en studie).

Psoriasis är förknippad med psoriasisartrit - en seronegativ (utan reumafaktor i blodet) inflammatorisk artrit som drabbar 7–40 % av personerna med psoriasis.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Reumatoid artrit (RA) är en vanlig kronisk inflammatorisk autoimmun sjukdom. Sjukdomsförloppet kan avsevärt förbättras genom att dämpa inflammation i ett tidigt skede av sjukdomen. Utvecklad användning av tillgängliga sjukdomsmodifierande läkemedel är viktigt för att minska sjuklighet och dödlighet i RA.

Vid juvenil idiopatisk artrit (JIA) kan obehandlad kronisk inflammation leda till tillväxtrubbning eller tillväxtavvikelser, osteoporos och försenad pubertet.

Metotrexat är förstahands systemiskt (som påverkar hela kroppen) medel för personer som lider av psoriasis och som uppfyller kriterierna för systemisk behandling, men ciklosporin ska föreslås som förstahands systemiskt medel för personer som kräver snabb eller kortvarig behandling (t.ex. psoriasis flare-up), har pustulosis palmoplantaris (där utslagen sitter i handflator eller fotsulor) eller tänker skaffa barn (både män och kvinnor) och där systemisk behandling inte kan undvikas.

Metotrexat kan användas vid omfattande kronisk plackpsoriasis hos patienter som inte tillräckligt bra kan kontrolleras med endast lokal behandling eller som samtidigt lider av psoriasisartrhopati. Metotrexat kan orsaka en kliniskt signifikant ökning av transaminaser, och långvarig behandling kan vara förknippad med leverfibros.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Behandlingsnyttan av metotrexat är väl fastställd.

Referenser:

Adib N, Silman A, Thomson W; Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: I. frequency of different outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Aug;44(8):995-1001. Epub 2005 Apr 12.

Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al; International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2.

Psoriasis, NICE Clinical Guideline (Oct 2012)

Rheumatoid arthritis: the management of rheumatoid arthritis in adults, NICE Clinical Guideline (February 2009)

Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al; Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1989-99.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Medicineringsfel/dosrelaterad toxicitet	Metotrexat får endast användas en gång per vecka vid behandling av reumatiska sjukdomar eller hudsjukdomar. Felaktig dosering kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive fall med dödlig utgång.	Patienten måste uttryckligen informeras om att Trexan ges en gång per vecka . Det rekommenderas att en särskild dag i veckan avsätts som injektionsdag. Förekomst och svårighetsgrad av biverkningar beror på dosnivån

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	<p>Doser som överstiger 20 mg/vecka kan förknippas med signifikant ökning av toxicitet, speciellt benmärgssuppression.</p>	<p>och hur ofta läkemedlet ges. Eftersom svåra biverkningar kan uppkomma även vid låga doser, är det absolut nödvändigt att läkaren kontrollerar patienten regelbundet med korta intervall.</p> <p>De flesta biverkningarna är reversibla om de upptäcks tidigt. Om sådana biverkningar uppkommer ska dosen minskas eller behandlingen avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas. Behandling med metotrexat ska endast återupptas med försiktighet och efter noggrann bedömning av behovet av behandling, och med ökad uppmärksamhet beträffande eventuellt återkommande biverkningar.</p>
<p>Nedsatt leverfunktion/levertoxicitet</p>	<p>Metotrexat kan ha skadliga effekter på levern. Regelbundet alkoholintag och administrering av ytterligare levertoxiska läkemedel ökar sannolikheten för levertoxiska effekter av metotrexat.</p>	<p>Metotrexat ska ges med stor försiktighet, om det alls ska ges, till patienter med betydande pågående eller tidigare leversjukdom, speciellt om den beror på alkohol. Metotrexat ska inte användas om bilirubinnivåerna är >5 mg/dl (85,5 mikromol/l).</p> <p>Metotrexat ska inte användas om patienten har svårt nedsatt leverfunktion.</p> <p>Leverenzymerna, bilirubin och serumalbumin ska kontrolleras innan behandlingen inleds. Om det är kliniskt indicerat, ska hepatit uteslutas.</p> <p>Övervakning av leverfunktionen under behandlingen.</p> <p>Vid kvarstående förhöjning av leverenzymerna ska man överväga att minska dosen eller avsluta behandlingen.</p> <p>Patienter som tar eventuellt levertoxiska läkemedel under behandling med metotrexat (t.ex. leflunomid och retinoider)</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
		<p>ska kontrolleras noggrant med avseende på eventuell ökad levertoxicitet.</p> <p>Alkoholintag ska undvikas under behandling med metotrexat.</p>
Nedsatt njurfunktion	<p>Eftersom metotrexat huvudsakligen utsöndras via njurarna kan förhöjda koncentrationer förväntas vid nedsatt njurfunktion, vilket kan ge svåra biverkningar.</p>	<p>Metotrexat ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion och dosen ska justeras.</p> <p>Metotrexat ska inte användas om patienten lider av svårt nedsatt njurfunktion.</p> <p>Njurfunktionen ska kontrolleras före och under behandlingen.</p> <p>Vid eventuellt nedsatt njurfunktion (t.ex. hos äldre) krävs noggrannare övervakning. Detta gäller speciellt vid samtidig administrering av läkemedel som påverkar utsöndringen av metotrexat, orsakar njurskador (t.ex. NSAID-medel) eller som eventuellt kan leda till störningar i blodbildningen.</p> <p>Uttorkning kan också förstärka toxiciteten hos metotrexat. Därför är det viktigt att dricka mycket vätska.</p>
Immunosuppression/ Immunotoxicitet	<p>Immunosuppression (hämning av immunförsvaret), sepsis, opportunistiska infektioner (kan i vissa fall vara dödliga) och infektioner orsakade av cytomegalovirus är eventuella biverkningar av metotrexat.</p> <p>Enstaka fall av lymfom (förstorade lymfkörtlar), som minskade i ett antal fall när behandlingen med metotrexat hade avslutats, har rapporterats. I en nyligen genomförd studie var det dock inte möjligt att fastställa att behandling med metotrexat ökar förekomsten av lymfom.</p>	<p>Metotrexat ska inte användas om patienter har allvarliga, akuta eller kroniska infektioner, t.ex. tuberkulos eller HIV.</p> <p>Vid behandling med metotrexat får samtidig vaccination med levande vacciner inte utföras.</p> <p>Patienterna bör uppmanas att rapportera alla tecken och symtom som tyder på infektion.</p> <p>Behandlingen måste avslutas om elakartade lymfom förekommer.</p>
Toxicitet på matsmältningskanalen	Diarré och ulcerös stomatit (muninflammation med sår) kan	Metotrexat ska inte användas om patienten har sår i munhålan och

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	<p>ha toxiska effekter och kräva att behandlingen avbryts. I annat fall kan tarminflammation med blödningar och dödsfall på grund av tarmperforation inträffa.</p>	<p>känt aktivt sår i mag-tarmkanalen.</p> <p>Under behandlingen (minst en gång per månad under de första sex månaderna och minst var tredje månad därefter) ska munhålan och svalget undersökas med avseende på slemhinneförändringar.</p>
Lungtoxicitet	<p>Akut eller kronisk interstitiell pneumonit (lunginflammation), ofta förknippad med högt antal eosinofiler i blodet (vissa vita blodkroppar), kan uppstå och dödsfall har rapporterats. Vid varje uppföljningsbesök ska patienterna kontrolleras med avseende på symtomen, som vanligtvis omfattar andnöd, hosta (särskilt torr ickeproduktiv hosta) och feber.</p> <p>Lung- och andningssymtom kräver en snabb diagnos och utsättning av behandlingen med metotrexat. Pneumonit kan förekomma vid alla doser.</p>	<p>Före behandling med metotrexat inleds eller återupptas efter en viloperiod ska en lungröntgen tas.</p> <p>Patienterna ska informeras om risken för lunginflammation och rådas att omedelbart kontakta läkare om de utvecklar ihållande, torr, irriterande hosta, allmän sjukdomskänsla, andnöd, bröstsmärta eller feber.</p> <p>Patienter med lungsymtom ska avsluta behandlingen med metotrexat och en noggrann undersökning (inklusive lungröntgen) ska göras för att utesluta infektion. Om metotrexatinducerad lungsjukdom misstänks ska behandling med kortikosteroider inledas och behandlingen med metotrexat ska inte påbörjas igen.</p>
Blodtoxicitet	<p>Minskad blodcellsbildning orsakad av metotrexat kan uppkomma plötsligt och vid till synes säkra doser.</p> <p>Vid (för-)behandling med substanser som kan ge oönskade effekter på benmärgen (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin), bör man vara uppmärksam på risken för uttalat försämrad blodcellsbildning under behandling med metotrexat.</p> <p>Samtidig administrering av metotrexat och leflunomid kan öka risken för pancytopeni (minskning av antalet av</p>	<p>Vid betydande minskning av vita blodkroppar eller blodplättar, måste behandlingen avbrytas omedelbart och lämplig stödjande behandling sättas in.</p> <p>Metotrexat ska inte användas om patienten har befintliga blodsjukdomar, såsom ofullständigt utveckling av benmärgen (benmärgshypoplasi), brist på blodplättar eller vita blodkroppar, eller betydande anemi.</p> <p>Innan behandlingen med metotrexat påbörjas eller när behandlingen återupptas efter ett uppehåll och under behandlingen</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	<p>samtliga blodkroppar).</p>	<p>(minst en gång per månad under de första sex månaderna och minst var tredje månad därefter) ska man ta fullständigt blodstatus med differentialräkning och blodplättar.</p> <p>Hos patienter som samtidigt tar blodtoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) ska blodstatus och blodplättar kontrolleras noggrant.</p>
Användning under graviditet och amning	<p>Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fosterskador hos människa.</p> <p>Djurstudier har visat att metotrexat har reproduktionstoxiska effekter, speciellt under den första trimestern (de första tre månaderna av graviditeten). Metotrexat har visat sig ge fosterskador för människa; substansen har rapporterats leda till fosterdöd och/eller medfödda missbildningar.</p> <p>Exponering av ett begränsat antal gravida kvinnor (n=42) ledde till en ökad incidens (1:14) av missbildningar (i skallen, hjärt-kärlsystemet och extremiteter). Om metotrexat sätts ut före befruktning har normala graviditeter rapporterats.</p> <p>Metotrexat går över i bröstmjolk och kan leda till toxicitet hos ammade barn.</p>	<p>Metotrexat ska inte användas under graviditet och amning. Om behandling med metotrexat blir nödvändig, ska amningen avbrytas innan behandlingen påbörjas.</p> <p>Den eventuella risken för reproduktionseffekter ska diskuteras med patienter i fertil ålder.</p> <p>Hos kvinnor i fertil ålder måste graviditet uteslutas med t.ex. ett graviditetstest innan behandlingen inleds.</p> <p>Kvinnor får inte bli gravida under behandling med metotrexat och könsmogna patienter (kvinnor och män) måste använda effektiva preventivmedel under behandling med Trexan och minst 6 månader därefter.</p> <p>Om graviditet trots det inträffar under den här perioden, ska patienten få råd avseende risken för behandlings-relaterade skador på barnet.</p>

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (även orsak varför det anses vara en eventuell risk)
Infertilitet	<p>Metotrexat har rapporterats leda till nedsatt fertilitet, minskat antal spermier, menstruationsrubbingar och bortfall av menstruation hos människa under behandling och en kort period efter avslutad behandling. Därutöver orsakar metotrexat embryotoxicitet, missfall och fosterskador hos människa. Den eventuella risken för reproduktionseffekter ska därför diskuteras med patienter i fertil</p>

Risk	Vad är känt (även orsak varför det anses vara en eventuell risk)
	ålder. Eftersom metotrexat kan skada DNA ska alla kvinnor som vill bli gravida rådats att kontakta en genetikmottagning, om möjligt, redan innan de påbörjar behandlingen, och män ska söka råd om möjligheten att spara spermier innan behandlingen påbörjas.
Oavsiktlig exponering/kontakt med hud	Metotrexat får inte komma i kontakt med hud eller slemhinnor. I händelse av kontamination ska utsatta områden omedelbart sköljas med rikligt med vatten. Gravid sjukvårdspersonal får inte hantera och/eller administrera metotrexat.
Användning hos äldre	Dosminskning ska övervägas till äldre patienter på grund av nedsatt lever- och njurfunktion samt låga folatreserver som uppkommer med stigande ålder.

Information som saknas

Risk	Vad är känt
Användning för barn under tre år	Användning för barn under 3 år rekommenderas inte eftersom data avseende effekt och säkerhet är otillräckliga för denna population.

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 bipackssedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipackssedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

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

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.