

Nordimet

R F

Nordic Drugs

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 20 mg
(Klar, gul lösning)

Antineoplastiska och immunmodulerande medel, övriga
immunsuppressiva medel.

Aktiv substans:

Metotrexat

ATC-kod:

L04AX03

Läkemedel från Nordic Drugs omfattas av Läkemedelsförsäkringen
.

Texten nedan gäller för:

Nordimet injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 7,5 mg
, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg och 25 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-10-18

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska
läkemedelsmyndighetens webbplats (<http://www.ema.europa.eu>).

Indikationer

Nordimet är indicerat för behandling av:

- aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter
- polyartritiska former av svår, aktiv juvenil idiopatisk artrit, när behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) har gett inadekvat behandlingssvar
- måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som är aktuella för systemisk behandling och svår psoriasisartrit hos vuxna patienter
- induktion av remission vid måttlig, steroidberoende Crohns sjukdom hos vuxna patienter, i kombination med kortikosteroider och för underhåll av remission, som monoterapi, hos patienter som har svarat på metotrexat.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Gravyt nedsatt leverfunktion om bilirubin i serum är $> 5 \text{ mg/dl}$ ($85,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$) (se avsnitt Dosering).
- Alkoholmissbruk.
- Gravyt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).
- Befintliga bloddyskrasier såsom benmärgshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi.
- Immunbrist.
- Allvarliga, akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos och hiv.
- Stomatit, sår i munhålan och känd aktiv magsårssjukdom.
- Graviditet och amning (se avsnitt Graviditet).
- Samtidig vaccination med levande vacciner.

Dosering

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.

Patienterna måste utbildas och tränas i rätt injektionsteknik vid självadministrering av metotrexat. Den första injektionen av Nordimet bör utföras under direkt medicinsk övervakning.

Viktig varning angående doseringen av Nordimet (metotrexat)

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

Vid övergång från oral till subkutan användning kan en dosreduktion vara nödvändig på grund av den variabla biotillgängligheten för metotrexat efter oral administrering.

Tilläggsbehandling med folsyra eller folinsyra kan övervägas enligt nuvarande behandlingsriktlinjer.

Behandlingens totala längd avgörs av läkaren.

Dosering

Dosering till vuxna patienter med reumatoid artrit

Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat en gång i veckan som administreras subkutant. Beroende på den individuella sjukdomsaktiviteten och patientens tolerabilitet kan startdosen

ökas. Veckodosen får i allmänhet inte överstiga 25 mg. Doser som överstiger 20 mg/vecka associeras med påtagligt ökad toxicitet, särskilt benmargssuppression. Behandlingssvar kan förväntas efter cirka 4–8 veckor. När önskat behandlingsresultat har uppnåtts ska dosen gradvis minskas till lägsta möjliga effektiva underhållsdos. Symtomen kan återkomma efter behandlingsavbrott.

Behandling av reumatoid artrit med metotrexat är en långvarig behandling.

Dosering till patienter med plackpsoriasis och psoriasisartrit

Det rekommenderas att en testdos på 5–10 mg administreras subkutant en vecka före behandlingsstart, så att eventuella idiosynkratiska biverkningar kan upptäckas. Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat en gång i veckan. Dosen ska ökas gradvis, men ska i allmänhet inte överskrida 25 mg metotrexat per vecka. Doser som överstiger 20 mg/vecka associeras med signifikant ökad toxicitet, särskilt benmargssuppression. Behandlingssvar kan i allmänhet förväntas efter cirka 2–6 veckor. Beroende på den kliniska bilden och förändringar av laboratorieparametrar kan behandlingen sedan fortsätta eller avbrytas.

När önskat behandlingsresultat har uppnåtts ska dosen gradvis minskas till lägsta möjliga effektiva underhållsdos. I några få sällsynta fall kan en högre dos än 25 mg eventuellt vara kliniskt motiverad, men en sådan dos får inte överstiga en maximal veckodos på 30 mg metotrexat eftersom toxiciteten ökar påtagligt.

Metotrexatbehandling av måttlig till svår plackpsoriasis och svår psoriasisartrit är en långvarig behandling.

Dosering hos vuxna patienter med Crohns sjukdom:

Induktionsbehandling

25 mg/vecka administrerat subkutant.

När patienterna har svarat adekvat på kombinationsbehandlingen ska kortikosteroiderna trappas ned. Behandlingssvar kan förväntas efter 8 till 12 veckor.

Underhållsbehandling

15 mg/vecka administrerat subkutant, som monoterapi, om patienten är i remission.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Dosreduktion bör övervägas till äldre patienter eftersom lever- och njurfunktion samt folatnivåer minskar med ökande ålder (se avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner, Biverkningar och Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Metotrexat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). Dosen ska justeras enligt följande:

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Metotrexat ska ges med stor försiktighet, om överhuvudtaget, till patienter med betydande pågående eller tidigare leversjukdom, speciellt om den är alkoholbetingad. Vid bilirubinvärden $> 5 \text{ mg/dl}$ ($85,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$) är metotrexat kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).

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

Eftersom halveringstiden för metotrexat kan vara fyra gånger längre än normalt hos patienter med ett tredje distributionsutrymme kan en dosreduktion krävas och i vissa fall kan metotrexatbehandlingen behöva avbrytas (se avsnitt Farmakokinetik och Varningar och försiktighet).

Pediatrik population

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

Den rekommenderade dosen är $10\text{--}15 \text{ mg/m}^2$ kroppsytan (BSA) per vecka.

I behandlingsrefraktära fall kan veckodosen ökas till 20 mg/m^2 kroppsytan per vecka. Ökad övervakningsfrekvens krävs dock om dosen ökas. Parenteral administrering får endast ske via subkutan injektion. Patienter med juvenil idiopatisk artrit ska alltid remitteras till en reumatologisk avdelning som är specialiserad på behandling av barn och ungdomar.

Nordimet rekommenderas inte till barn under 3 år, eftersom data avseende effekt och säkerhet inte har fastställts för denna åldersgrupp (se avsnitt Varningar och försiktighet). Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Patienten måste uttryckligen informeras om att Nordimet endast administreras en gång per vecka. Det rekommenderas att en särskild dag i veckan avsätts som "injektionsdag".

Nordimet är till för subkutan användning (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.).

Läkemedlet är endast för engångsbruk. Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar och partikelfri lösning ska användas.

Metotrexat bör inte komma i kontakt med hud eller slemhinnor. Vid eventuell kontamination ska det berörda området sköljas omedelbart med rikligt med vatten (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Bipacksedeln innehåller instruktioner om användning av den förfyllda pennan eller förfyllda sprutan.

Varningar och försiktighet

Patienterna måste uttryckligen informeras om att behandlingen ska ges en gång per vecka, inte varje dag. Felaktigt intag av metotrexat kan leda till allvarliga, inklusive potentiellt dödliga, biverkningar. Sjukvårdspersonal och patienter ska få tydliga instruktioner.

Patienter som genomgår terapi bör övervakas på lämpligt sätt så att tecken på eventuella toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och utvärderas så snabbt som möjligt. Därför bör behandling med metotrexat endast administreras av, eller

övervakas av, läkare med kunskap om och erfarenhet av behandling med antimetaboliter.

På grund av risken för svåra eller till och med dödliga toxiska reaktioner ska patienterna informeras ingående om riskerna (inklusive tidiga tecken och symtom på toxicitet) och rekommenderade säkerhetsåtgärder. De ska informeras om vikten av att omedelbart kontakta läkare om symtom på intoxikation uppträder, liksom om den efterföljande nödvändiga övervakningen av symtom på intoxikation (inklusive regelbundna laborietester).

Doser som överstiger 20 mg/vecka förknippas med påtagligt ökad toxicitet, speciellt benmärgssuppression.

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

Fertilitet och reproduktion

Fertilitet

Metotrexat har rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsstörningar och amenorré hos människa under den tid det administreras och en kort period efter avslutad behandling, samt leda till minskad fertilitet genom påverkan på spermatogenesen och oogenesen under administreringsperioden. Dessa effekter verkar gå tillbaka om behandlingen avbryts.

Teratogenicitet – reproduktionsrisk

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fosterskador hos människa. Därför ska risken för möjliga effekter på reproduktionen, graviditetsförlust och medfödda missbildningar diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder (se avsnitt Graviditet). Innan Nordimet används måste det bekräftas att patienten ej är gravid. Om fertila kvinnor behandlas måste en effektiv preventivmetod användas under behandling och i minst sex månader efter behandling.

Se avsnitt Graviditet för råd angående preventivmetoder för män.

Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder

Innan behandling påbörjas eller återupptas efter en viloperiod

Fullständig blodstatus med differentialräkning av blodkroppar och trombocyter, leverenzymtest, bilirubintest, serumalbumintest, lungröntgen och njurfunktionstester ska utföras. Om det är kliniskt indicerat ska tuberkulos och hepatit uteslutas.

Under behandling

Nedanstående tester måste utföras varje vecka under de två första veckorna; under nästkommande månad en gång varannan vecka; därefter beroende på leukocyttal och patientens stabilitet minst en gång per månad under nästkommande sex månaderna och därefter minst var tredje månad.

En ökad kontrollfrekvens bör övervägas även vid ökning av dosen. I synnerhet äldre patienter bör undersökas med korta intervall för att upptäcka tidiga tecken på toxicitet.

Undersökning av munhålan och svalg avseende slemhinneförändringar.

Fullständig blodstatus med differentialräkning av blodkroppar och trombocyter

Hematopoetisk hämning orsakad av metotrexat kan uppkomma plötsligt och vid till synes säkra doser. Vid uttalad sänkning av antalet vita blodceller eller trombocyter bör läkemedlet omedelbart sättas ut och lämplig stödjande behandling inledas. Patienterna bör uppmanas att rapportera alla tecken och symtom som tyder på infektion. Patienter som samtidigt får hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) bör övervakas noga med blodkropps- och trombocyträkning.

Leverfunktionstester

Behandling bör inte inledas alternativt avbrytas, vid ihållande eller signifikant onormala resultat på leverfunktionstester, icke-invasiva undersökningar av leverfibros eller leverbiopsier förekommer..

Tillfälliga ökningar av transaminaser till två eller tre gånger den övre normalgränsen har rapporterats hos patienter med en frekvens på 13–20 %. Ihållande förhöjning av leverrenzymer och/eller sänkt serumalbumin kan tyda på allvarlig levertoxicitet. Vid ihållande ökning av leverrenzymer bör läkaren överväga att minska dosen eller avbryta behandlingen.

Histologiska förändringar, fibros och i sällsynta fall levercirros får inte föregås av onormala resultat på leverfunktionstester. Det finns fall av cirros där transaminaserna är normala. Därför bör man överväga icke-invasiva diagnostiska metoder, utöver leverfunktionstester, för att övervaka leverns tillstånd. Leverbiopsi bör övervägas individuellt baserat på patientens komorbiditeter, sjukdomshistoria och risker i samband med biopsi. Riskfaktorer för

hepatotoxicitet inkluderar alltför hög alkoholkonsumtion, kvarstående förhöjning av leverenzymmer, leversjukdom i anamnesen, ärftlig leversjukdom i familjen, diabetes mellitus, fetma och tidigare exponering för hepatotoxiska läkemedel eller kemikalier och långvarig metotrexatbehandling.

Patienterna bör inte ta ytterligare hepatotoxiska läkemedel under behandling med metotrexat om det inte är helt nödvändigt. Konsumtion av alkohol bör undvikas (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner). Leverenzymmer ska övervakas närmare hos patienter som tar andra hepatotoxiska läkemedel samtidigt.

Ökad försiktighet bör iakttas hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus, eftersom levercirros i sällsynta fall har utvecklats under metotrexatbehandling utan någon förhöjning av transaminaserna.

Njurfunktion

Njurfunktionen bör övervakas med njurfunktionstester och urinanalys (se avsnitt Dosering och Kontraindikationer). Om serumkreatininet är förhöjt bör dosen reduceras. Eftersom metotrexat huvudsakligen utsöndras via njurarna kan förhöjda koncentrationer förväntas vid nedsatt njurfunktion, vilket kan ge allvarliga biverkningar. Om njurfunktionen kan vara försämrad (t.ex. hos äldre) bör övervakning ske oftare. Detta gäller i synnerhet vid samtidig administrering av läkemedel som påverkar utsöndringen av metotrexat, orsakar njurskador (t.ex. NSAID-preparat) eller som eventuellt kan leda till hematopoetiska störningar. Hos patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas inte samtidig administrering av NSAID-preparat. Även dehydrering kan förstärka toxiciteten av metotrexat.

Bedömning av andningssystemet

Utfrågning av patienten om eventuell nedsatt lungfunktion och vid behov ett lungfunktionstest. Akut eller kronisk interstitiell pneumonit, ofta associerad med blodeosinofili, kan uppkomma och dödsfall har rapporterats. Till symtomen hör vanligen dyspné, hosta (särskilt torr, icke-produktiv hosta), bröstsmärta och feber. Vid varje uppföljningsbesök ska patienten undersökas med avseende på dessa symtom. Patienter ska informeras om risken för pneumonit och uppmanas att omedelbart kontakta läkare om de utvecklar ihållande hosta eller dyspné.

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.

Metotrexat ska sättas ut hos patienter med lungsymtom och en noggrann utredning (inklusive bröstströntgen) ska göras för att utesluta infektion och tumörer. Om det finns misstanke om metotrexatinducerad lungsjukdom, ska behandling med kortikosteroider sättas in och behandling med metotrexat får inte återupptas.

Lungsjukomar inducerade av metotrexat har inte alltid varit fullt reversibla.

Lungsymtom kräver snabb diagnos och utsättning av metotrexatbehandlingen. Lungsjukomar inducerade av

metotrexat, såsom pneumonit, kan uppträda akut när som helst under behandlingen. De har inte alltid varit fullt reversibla och har redan rapporterats vid alla doser (inklusive låga doser på 7,5 mg/vecka).

Under metotrexatbehandling kan opportunistiska infektioner uppträda, inklusive pneumocystis jiroveci-pneumoni, som kan leda till döden. Om en patient uppvisar lungsymtom ska man ha i åtanke att patienten kan ha drabbats av pneumocystis jiroveci-pneumoni.

Särskild försiktighet krävs vid behandling av patienter med nedsatt lungfunktion.

Allmänna försiktighetsåtgärder

Eftersom metotrexat påverkar immunsystemet, kan svaret på vaccinationer försämrats och resultatet av immunologiska tester påverkas. Vaccination med levande vacciner får inte utföras under metotrexatbehandling.

Särskild försiktighet bör också iakttas vid förekomst av inaktiva, kroniska infektioner (t.ex. herpes zoster, tuberkulos, hepatit B eller C) på grund av eventuell aktivering.

Maligna lymfom kan uppkomma hos patienter som får metotrexat i låg dos och i dessa fall måste metotrexatbehandlingen sättas ut. Om lymfomen inte går tillbaka spontant måste cytotoxisk behandling sättas in.

Hos patienter med patologisk ansamling av vätska i kroppshålor ("tredje rummet") som ascites eller pleurautgjutningar, är

halveringstiden för metotrexat i plasma förlängd.
Pleurautgjutningar och ascites bör dräneras innan metotrexatbehandling inleds.

Tillstånd som medför dehydrering (emes, diarré, stomatit) kan öka toxiciteten av metotrexat, på grund av förhöjda halter av den aktiva substansen. I dessa fall ska metotrexatbehandlingen avbrytas tills symtomen upphör.

Diarré och ulcerös stomatit kan vara toxiska effekter och kräva behandlingsavbrott, annars kan hemorragisk enterit och dödsfall till följd av tarmperforation inträffa.

Om hematemes, svart missfärgning av avföringen eller blod i avföringen uppträder, ska behandlingen avbrytas.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

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

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

Användning hos barn < 3 års ålder rekommenderas inte, eftersom tillgängliga data för effekt och säkerhet är otillräckliga för denna population (se avsnitt Dosering).

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

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

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) natrium per dos, det vill säga är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

NSAID, inklusive salicylsyra

I djurstudier orsakade NSAID, inklusive salicylsyra, minskning av tubulär metotrexatsekretion och följaktligen ökning av dess toxiska effekt. I kliniska studier där NSAID och salicylsyra gavs samtidigt med metotrexat till patienter med reumatoid artrit observerades emellertid ingen ökning av biverkningar. Behandling av reumatoid artrit med sådana läkemedel kan fortsätta under lågdosbehandling med metotrexat, men endast under strikt medicinsk övervakning.

Hepatotoxicitet

Sannolikheten för metotrexatrelaterade hepatotoxiska effekter ökar vid regelbunden alkoholkonsumtion och om andra hepatotoxiska läkemedel ges samtidigt. Alkoholkonsumtion måste undvikas under behandling med metotrexat.

Patienter som tar potentiellt hepatotoxiska och hematoxiska läkemedel under metotrexatbehandling (t.ex. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin och retinoider) bör övervakas noggrant med avseende på eventuellt ökad levertoxicitet.

Hematotoxiska läkemedel

Administrering av ytterligare hematotoxiska läkemedel (t.ex. metamizol) ökar sannolikheten för svåra hematotoxiska biverkningar av metotrexat.

Farmakokinetiska interaktioner

Det är viktigt att vara medveten om farmakokinetiska interaktioner mellan metotrexat, antikonvulsiva läkemedel (minskad metotrexathalt i blodet) och 5-fluorouracil (ökad halveringstid för 5-fluorouracil).

Förändringar i biotillgängligheten av metotrexat

Salicylater, fenylbutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, orala preventivmedel, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra undantränger metotrexat från serumalbuminbindningen och ökar därmed biotillgängligheten (indirekt dosökning).

Probenicid och milda organiska syror kan också minska den

tubulära sekretionen av metotrexat och därmed orsaka indirekta dosökningar.

Antibiotika, såsom penicillin, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin och cefalotin, kan i enstaka fall minska renal clearance av metotrexat, så att ökade koncentrationer av metotrexat i serum med samtidig hematologisk och gastrointestinal toxicitet kan uppträda.

Orala antibiotika, såsom tetracyklin, kloramfenikol och icke-absorberbara bredspektrumantibiotika, kan minska den intestinala absorptionen av metotrexat eller påverka den enterohepatiska cirkulationen genom att hämma tarmfloran och därmed den bakteriella metabolismen.

Kolestyramin kan öka den icke-renala elimineringen av metotrexat genom att avbryta den enterohepatiska cirkulationen. Fördröjd metotrexatclearance bör beaktas vid kombination med andra cytostatiska medel.

Samtidig administrering av protonpumpshämmare, t.ex. omeprazol och pantoprazol, kan leda till interaktioner. Samtidig administrering av metotrexat och omeprazol har lett till fördröjd renal utsöndring av metotrexat. Vid kombination med pantoprazol har ett fall av hämmad renal eliminering av metaboliten 7-hydroximetotrexat, med myalgi och frossa, rapporterats.

Substanser som kan ge biverkningar på benmärgen

Under (för-)behandling med substanser som kan ha biverkningar som påverkar benmärgen (t.ex. sulfonamider,

trimetoprim/sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin) måste risken för uttalade hematopoetiska störningar under behandling med metotrexat beaktas.

Folatmetabolism

Samtidig administrering av läkemedel som orsakar folatbrist (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till ökad toxicitet av metotrexat. Därför måste särskild försiktighet iakttas hos patienter med befintlig folsyrabrist.

Å andra sidan kan samtidig administrering av läkemedel som innehåller folinsyra eller vitaminpreparat som innehåller folsyra eller derivat försämra effekten av metotrexat.

Användning av lustgas förstärker effekten av metotrexat på folatmetabolismen, vilket ger ökad toxicitet såsom svår oförutsägbar myelosuppression och stomatit. Även om detta kan minskas genom administrering av kalciumfolinat, bör samtidig användning av lustgas och metotrexat undvikas.

Även om kombinationen av metotrexat och sulfasalazin kan öka effekten av metotrexat (genom att sulfasalazin hämmar folsyrasyntesen) och därmed öka risken för biverkningar, har detta endast observerats hos enstaka patienter inom flera studier.

Andra antireumatiska läkemedel

I allmänhet förväntas inte någon ökad toxicitet av metotrexat när det ges tillsammans med andra antireumatiska läkemedel (t.ex. guldföreningar, penicillamin, hydroxiklorokin, sulfasalazin, azatioprin).

Ciklosporin

Ciklosporin kan förstärka effekten och toxiciteten hos metotrexat. Det finns en ökad risk för njurdysfunktion. Dessutom finns en biologisk sannolikhet för kraftig immunsuppression med associerade komplikationer.

Teofyllin och koffein

Metotrexat kan minska teofyllinclearance. Därför bör teofyllinnivåerna i blodet mätas under samtidig administrering av metotrexat.

Överdriven konsumtion av koffein- och teofyllinhaltiga drycker (kaffe, koffeinhaltiga läskedrycker, svart te) bör undvikas vid samtidig behandling med metotrexat, eftersom effekten av metotrexat kan minska på grund av eventuell interaktion mellan metotrexat och metylxantiner vid adenosinreceptorerna.

Leflunomid

Kombinationsbehandling med metotrexat och leflunomid kan öka risken för pancytopeni. Metotrexat medför ökade plasmanivåer av mercaptopuriner. Därför kan denna kombination kräva dosjustering.

Immunmodulerande läkemedel

Framför allt när det gäller ortopedisk kirurgi, där mottagligheten för infektion är hög, måste en kombination av immunmodulerande medel användas med försiktighet.

Strålbehandling

Strålbehandling vid användning av metotrexat kan öka risken för mjukdels- eller skelettnekros.

Vacciner

Med tanke på den eventuella effekten på immunsystemet kan metotrexat leda till falska vaccinations- och testresultat (immunologiska metoder för att registrera immunreaktion).

Vaccination med levande vacciner får inte utföras under metotrexatbehandling (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Graviditet

Fertila kvinnor/preventivmetod hos kvinnor

Kvinnor får inte bli gravida under metotrexatbehandling och effektiva preventivmetoder måste användas under behandling med metotrexat och i minst 6 månader efter behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet). Innan behandling påbörjas måste kvinnor i fertil ålder informeras om riskerna för missbildningar kopplade till metotrexat och graviditet måste uteslutas med säkerhet genom lämpliga metoder, t.ex. graviditetstest. Under behandling bör graviditetstest utföras på nytt då det föreligger kliniska skäl för det (t.ex. efter eventuella luckor i preventivmedelsanvändning). Kvinnliga patienter med reproduktiv potential måste informeras angående graviditetsprevention och -planering.

Preventivmetoder hos män

Det är inte känt om metotrexat förekommer i sperma. Metotrexat har visat sig vara genotoxiskt i djurstudier, så risken för

genotoxiska effekter på spermaceller kan inte fullständigt uteslutas. Begränsad klinisk evidens indikerar inte en ökad risk för missbildningar eller missfall efter att fadern exponerats för lågdosbehandling med metotrexat (mindre än 30 mg/vecka). Vad gäller högre doser är data otillräckliga för att bedöma risken för missbildningar eller missfall efter att fadern exponerats för metotrexat.

Som försiktighetsåtgärder rekommenderas att sexuellt aktiva patienter eller deras kvinnliga partner använder tillförlitliga preventivmedel under behandlingen av den manliga patienten och i minst tre månader efter att metotrexatbehandlingen avslutats. Män bör inte donera sperma under behandlingen eller inom tre månader efter avslutad metotrexatbehandling.

Graviditet

Metotrexat är kontraindicerat under graviditet för icke onkologiska indikationer (se Kontraindikationer). Om graviditet inträffar under behandling med metotrexat och upp till sex månader efter behandling måste medicinsk rådgivning ske avseende risken för skadliga effekter på barnet kopplade till behandlingen och ultraljudsundersökningar bör genomföras för att kontrollera normal fosterutveckling. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter). Metotrexat har visat sig vara teratogent hos människa; det har rapporterats orsaka fosterdöd och/eller medfödda missbildningar (t.ex. kraniofaciala, kardiovaskulära samt kopplade till centrala nervsystemet och extremiteterna).

Metotrexat är en kraftfull teratogen för människor som ger ökad risk för spontanaborter, intrauterin tillväxthämning och medfödda missbildningar om exponering sker under graviditet.

Spontanaborter har rapporterats hos 42,5 % av gravida kvinnor som exponerats för lågdosbehandling med metotrexat (mindre än 30 mg/vecka), jämfört med en frekvens på 22,5 % hos sjukdomsmatchade patienter som behandlades med andra läkemedel än metotrexat.

Större medfödda missbildningar förekom hos 6,6 % av levandefödda barn till kvinnor som exponerats för en lågdosbehandling av metotrexat (mindre än 30 mg/vecka) under graviditeten, jämfört med ungefär 4 % hos levandefödda barn hos sjukdomsmatchade patienter som behandlades med andra läkemedel än metotrexat.

Vad gäller metotrexatexponering under graviditet i högre doser än 30 mg/vecka är tillgängliga data otillräckliga, men högre frekvens av spontanabort och medfödda missbildningar förväntas.

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

Amning

Metotrexat utsöndras i bröstmjolk och kan orsaka toxicitet hos ammande barn. Därför är behandling med metotrexat kontraindicerad under amning (se avsnitt Kontraindikationer). Om användning av metotrexat är nödvändig under amningsperioden, ska amningen avbrytas före behandlingen.

Fertilitet

Metotrexat påverkar spermatogensen och oogenesen och kan minska fertiliteten. Metotrexat har rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsstörningar och amenorré hos människa. Dessa effekter verkar i de flesta fall gå tillbaka efter att behandlingen avslutas.

Trafik

Nordimet har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Centralnervösa symtom, såsom trötthet och yrsel, kan förekomma under behandling.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

De mest relevanta biverkningarna är hämning av det hematopoetiska systemet och mag-tarmstörningar.

Lista över biverkningar

Biverkningarna är uppräknade efter frekvenser:

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). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: Faryngit.

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

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

Mycket sällsynta: lymfom (se beskrivningen nedan).

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Leukopeni, anemi, trombopeni.

Mindre vanliga: Pancytopeni.

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

Ingen känd frekvens: Eosinofili.

Immunsystemet

Sällsynta: Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock, hypogammaglobulinemi.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Påskyndande av diabetes mellitus.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Depression, förvirring.

Sällsynta: Humörsvängningar.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, trötthet, dåsighet.

Mindre vanliga: Yrsel.

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

Ingen känd frekvens: Encefalopati/leukoencefalopati.

Ögon

Sällsynta: Synstörningar.

Mycket sällsynta: Nedsatt syn, retinopati.

Hjärtat

Sällsynta: Perikardit, perikardiell effusion, perikardiell tamponad.

Blodkärl

Sällsynta: Hypotoni, tromboemboliska händelser.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

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

Sällsynta: Lungfibros, *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni, andnöd och bronkialastma, pleurautgjutning.

Ingen känd frekvens: Epistaxis, Pulmonell alveolär blödning.

Magtarmkanalen

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

Vanliga: Orala sår, diarré.

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

Sällsynta: Gingivit.

Mycket sällsynta: Hematemes, hematorré, toxisk megakolon.

Lever och gallvägar (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Mycket vanliga: Avvikande leverfunktionsvärden (förhöjt 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, herpetiforma huderuptioner, 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, telangiektasi.

Ingen känd frekvens: Hudexfoliering/exfoliativ dermatit.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Artralgi, myalgi, osteoporos.

Sällsynta: Stressfraktur.

Ingen känd frekvens: Benvävsdöd i käke (sekundärt till lymfoproliferativa sjukdomar).

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: Minskad libido, impotens, gynekomasti, oligospermi, störd menstruation, vaginal flytning.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: Feber, försämrad sårhäkning.

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

Beskrivning av valda biverkningar

Lymfom/lymfoproliferativa sjukdomar

Enstaka fall av lymfom och andra lymfoproliferativa sjukdomar, som minskade i ett antal fall när behandlingen med metotrexat hade avslutats, har rapporterats.

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

Vid subkutan administrering observerades endast lindriga hudreaktioner (t.ex. en brännande känsla, erytem, svullnad, missfärgning, pruritus, svår klåda, smärta). Dessa biverkningar avtog under behandlingen.

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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom på överdosering

Toxiska biverkningar av metotrexat påverkar främst det hematopoetiska och gastrointestinala systemet. Symtomen omfattar leukopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, benmärgsdepression, mukosit, stomatit, munsår, illamående, kräkningar samt sår och blödningar i magtarmkanalen. Vissa patienter visade inga tecken på överdosering. Det finns rapporter om dödsfall på grund av sepsis, septisk chock, njursvikt och aplastisk anemi.

Behandling vid överdos

Kalciumfolinat är en specifik antidot som motverkar de toxiska biverkningarna av metotrexat. Vid oavsiktlig överdosering ska samma dos av kalciumfolinat eller högre än den tillförda metotrexatdosen ges intravenöst eller intramuskulärt inom en timme och fortsätta tills serumnivåerna av metotrexat ligger under 10^{-7} mol/l.

Vid kraftig överdosering kan vätsketillförsel och alkalisering av urinen krävas för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i renala tubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visats påskynda elimineringen av metotrexat. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats vid akut intermittent hemodialys med en dialysapparat med hög flödes hastighet.

Hos patienter med reumatoid artrit, polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit eller plackpsoriasis kan administrering av folsyra eller folinsyra minska toxiciteten av metotrexat (gastrointestinala symtom, inflammation i munslemhinnan, håravfall och ökning av leverenzymen), se avsnitt Interaktioner. Innan folsyrapreparat används rekommenderas mätning av vitamin B12-nivåer eftersom folsyra kan maskera vitamin B12-brist, särskilt hos vuxna över 50 år.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Metotrexat är en folsyraantagonist som tillhör den klass av cytotoxiska medel som kallas antimetaboliter. Det verkar genom kompetitiv inhibition av enzymet dihydrofolatreduktas och hämmar därmed 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.

Klinisk effektoch säkerhet

En studie av veckoinjektioner av metotrexat hos en grupp patienter med kroniskt aktiv Crohns sjukdom (trots minst tre månaders prednisonbehandling) visade att metotrexat var effektivare än placebo för att förbättra symtomen och minska behovet av prednison. Totalt 141 patienter randomiserades i en kvot på 2:1 till metotrexat (25 mg i veckan) eller placebo. Efter 16 veckor var 37 patienter (39,4 %) i klinisk remission i metotrexatgruppen jämfört med 9 patienter (19,4 %, $P=0,025$;) i placebogrupper. Patienterna i metotrexatgruppen fick sammanlagt mindre prednison och deras medelpoäng för Crohn's Disease Activity Index var betydligt lägre än för de i placebogrupper ($P=0,026$ respektive $P=0,002$) [Feagan et al. (1995)].

En studie av patienter, som gått i remission efter 16 till 24 veckors behandling med 25 mg metotrexat, visade att en låg dos metotrexat underhåller remission. Patienterna randomiserades till att få antingen metotrexat i en dos på 15 mg *i.m.* en gång i veckan eller placebo i 40 veckor. I vecka 40 var 26 patienter (65 %) i remission i metotrexatgruppen och färre behövde prednison för återfall (28 %) jämfört med placebogrupper (39 %, $P=0,04$ respektive 58 %; $P=0,01$) [Feagan et al. (2000)].

Biverkningarna som observerades i studierna av metotrexat för Crohns sjukdom i kumulativa doser har inte visats ha en annan säkerhetsprofil för metotrexat än den profil som redan är känd. Därför måste ungefär samma försiktighetsåtgärder vidtas vid användning av metotrexat för behandling av Crohns sjukdom som för andra reumatiska eller icke-reumatiska indikationer för metotrexat (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet).

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral administrering absorberas metotrexat från mag-tarmkanalen. Vid administrering i låga doser (mellan 7,5 mg/m² och 80 mg/m² kroppsyta) är den genomsnittliga biotillgängligheten cirka 70 %, men avsevärda avvikelser hos samma individ och mellan individer är möjliga (25-100 %). Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1-2 timmar. Subkutan, intravenös och intramuskulär administrering uppvisade liknande biotillgänglighet.

Distribution

Cirka 50 % av metotrexatet är bundet till serumproteiner. När läkemedlet distribueras till kroppens vävnader återfinns höga koncentrationer i form av polyglutamater särskilt i lever, njurar och mjälte. Dessa kan dröja kvar i veckor eller månader. Vid administrering i små doser passerar metotrexat in i kroppsvätskorna i minimala mängder; vid höga doser (300 mg/kg kroppsvikt) har koncentrationer mellan 4 och 7 µg/ml uppmätts i kroppsvätskor. Den genomsnittliga terminala halveringstiden är 6-7 timmar och uppvisar stor variation (3-17 timmar). Halveringstiden kan förlängas till 4 gånger den normala längden

hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutning, ascites).

Metabolism

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

Eliminering

Utsöndring sker, främst i oförändrad form, primärt renalt via glomerulär filtrering och aktiv sekretion i proximala tubuli. Cirka 5–20 % metotrexat och 1– 5 % 7-hydroximetotrexat elimineras biliärt. Uttalad enterohepatisk cirkulation äger rum.

Vid nedsatt njurfunktion fördröjs elimineringen avsevärt. Det är inte känt om nedsatt leverfunktion ger försämrad eliminering.

Metotrexat passerar placentabarriären hos råttor och apor.

Prekliniska uppgifter

Kronisk toxicitet

Studier av kronisk toxicitet på mus, råtta och hund visade toxiska effekter i form av gastrointestinala lesioner, myelosuppression och levertoxicitet.

Mutagen och karcinogen potential

Långtidsstudier på råtta, mus och hamster visade inga tecken på karcinogenicitet av metotrexat. Metotrexat inducerar gen- och

kromosommutationer både *in vitro* och *in vivo*. En mutagen effekt misstänks hos människa.

Reproduktionseffekter

Teratogena effekter har visats hos fyra arter (råtta, mus, kanin, katt). Hos rhesusapor inträffade inte några missbildningar relevanta för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml injektionsvätska, lösning, innehåller 25 mg metotrexat.

Nordimet 7,5 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje injektionspenna innehåller 7,5 mg metotrexat i 0,3 ml.

Nordimet 10 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje injektionspenna innehåller 10 mg metotrexat i 0,4 ml.

Nordimet 12,5 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje injektionspenna innehåller 12,5 mg metotrexat i 0,5 ml.

Nordimet 15 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje injektionspenna innehåller 15 mg metotrexat i 0,6 ml.

Nordimet 17,5 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje injektionspenna innehåller 17,5 mg metotrexat i 0,7 ml.

Nordimet 20 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje injektionspenna innehåller 20 mg metotrexat i 0,8 ml.

Nordimet 22,5 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje injektionspenna innehåller 22,5 mg metotrexat i 0,9 ml.

Nordimet 25 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje injektionspenna innehåller 25 mg metotrexat i 1,0 ml.

Nordimet 7,5 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Varje spruta innehåller 7,5 mg metotrexat i 0,3 ml.

Nordimet 10 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Varje spruta innehåller 10 mg metotrexat i 0,4 ml.

Nordimet 12,5 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Varje spruta innehåller 12,5 mg metotrexat i 0,5 ml.

Nordimet 15 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Varje spruta innehåller 15 mg metotrexat i 0,6 ml.

Nordimet 17,5 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Varje spruta innehåller 17,5 mg metotrexat i 0,7 ml.

Nordimet 20 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Varje spruta innehåller 20 mg metotrexat i 0,8 ml.

Nordimet 22,5 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Varje spruta innehåller 22,5 mg metotrexat i 0,9 ml.

Nordimet 25 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Varje spruta innehåller 25 mg metotrexat i 1,0 ml.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-reglering)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

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

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara den förfyllda injektionspennan eller den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

Särskilda anvisningar för destruktion

Hantering och destruktion ska ske enligt lokala riktlinjer för cytotoxiska läkemedel. Gravid sjukvårdspersonal ska inte hantera och/eller administrera metotrexat.

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

Nordimet är endast för engångsbruk och använd lösning måste kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala riktlinjer för cytotoxiska medel.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska)

Klar, gul lösning med ett pH-värde på 8,0–9,0 och en osmolalitet på cirka 300 mOsm/kg.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 7,5 mg Klar, gul lösning

4 x 1 styck förfylld injektionspenna, 544:56, F

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 10 mg Klar, gul lösning

4 x 1 styck förfylld injektionspenna, 589:49, F

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 12,5 mg Klar, gul lösning

4 x 1 styck förfylld injektionspenna, 594:30, F

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 15 mg Klar, gul lösning

4 x 1 styck förfylld injektionspenna, 601:63, F

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 17,5 mg Klar, gul lösning

4 x 1 styck förfylld injektionspenna, 627:42, F

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 20 mg Klar, gul lösning

4 x 1 styck förfylld injektionspenna, 651:35, F

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 22,5 mg Klar, gul lösning

4 x 1 styck förfylld injektionspenna, 669:73, F

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 25 mg Klar, gul lösning

4 x 1 styck förfylld injektionspenna, 690:-, F