

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methotrexate Cipla 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Methotrexate Cipla 2,5 mg tablett

Hver tablett inneholder 2,5 mg metotreksat.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 12,50 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Methotrexate Cipla 2,5 mg tablett

Gul, rund, bikonveks udrasjert tablett med en størrelse på 4,50 mm ±0,20 mm, slett på begge sider.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter.
- Alvorlig, behandlingsresistent og invalidiserende psoriasis, som ikke responderer tilstrekkelig på andre former for behandling som f.eks. fototerapi, PUVA og retinoider, samt alvorlig psoriasisartritt hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Viktig advarsel om dosering av Methotrexate Cipla 2,5 mg tabletter (metotreksat):

Ved behandling av revmatisme eller hudsykdommer som krever dosering én gang i uken, skal Methotrexate Cipla tabletter (metotreksat) **tas kun én gang i uken**. Feil dosering ved bruk av Methotrexate Cipla tabletter (metotreksat) kan gi alvorlige bivirkninger, inkludert dødsfall. Les dette punktet i preparatomtalen svært nøye.

Metotreksat bør kun forskrives av leger med ekspertise innen bruk av metotreksat og grundig forståelse av risikoene ved behandling med metotreksat. Methotrexate Cipla skal tas én gang ukentlig.

Det skal understrekes spesifikt overfor pasienten at metotreksat **kun** skal benyttes **én gang ukentlig**.

Forskrivende lege skal angi på resepten hvilken ukedag dosen skal tas.

Forskrivende lege bør påse at pasientene eller omsorgspersonene deres er i stand til å overholde behandlingsplanen med ukentlig dosering.

Revmatoid artritt

Vanlig dose er 7,5–15 mg én gang ukentlig. Doseringsplanen kan gradvis justeres for å oppnå optimal respons, men bør ikke overstige en samlet ukentlig dose på 20 mg. Deretter bør dosen reduseres til lavest mulige effektive dose som vanligvis oppnås i løpet av 6 uker.

Psoriasis

Før behandlingsstart tilrådes det å gi pasienten en testdose på 2,5–5,0 mg for å utelukke uventede toksiske effekter. Én uke senere, hvis hensiktsmessige laboratorieprøver er normale, kan behandlingen innledes. Vanlig dose er 7,5–15 mg én gang ukentlig. Den samlede ukentlige dosen kan økes til 25 mg, hvis nødvendig. Deretter bør dosen reduseres til lavest mulige effektive dose i henhold til terapeutisk respons, som vanligvis oppnås i løpet av 4 til 8 uker.

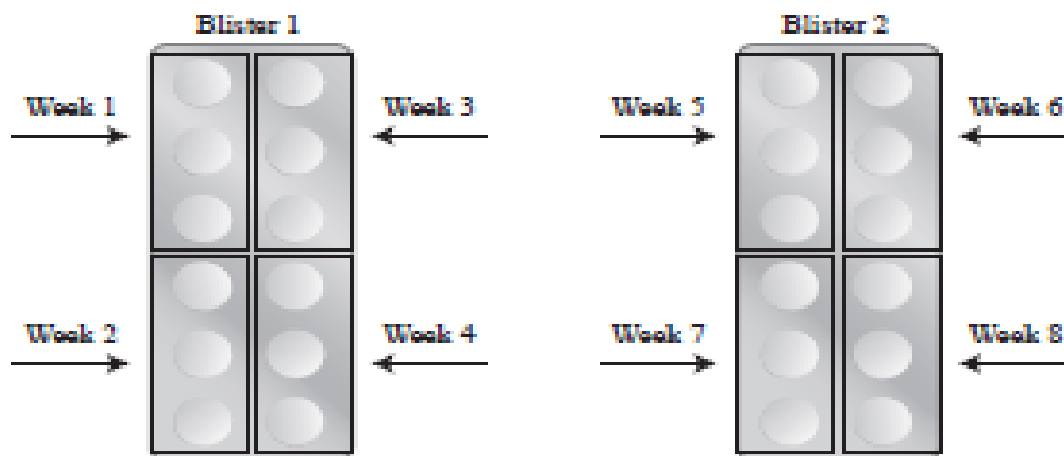
Pasienten bør informeres grundig om risikoen, og legen bør være særlig oppmerksom på levertoksisiteten. Leverfunksjonsprøver bør tas før oppstart av behandling med metotreksat, og disse bør gjentas med 2 til 4 måneders mellomrom under behandlingen. Målet med behandlingen bør være å redusere dosen til lavest mulige nivå med lengst mulig hvileperiode. Bruk av metotreksat kan gjøre det mulig å gå tilbake til konvensjonell topikal behandling, hvilket det bør oppmuntres til.

Grafisk fremstilling av inntak av tabletter ved inflammatorisk sykdom hos voksne.

Revmatoid artritt og psoriasis

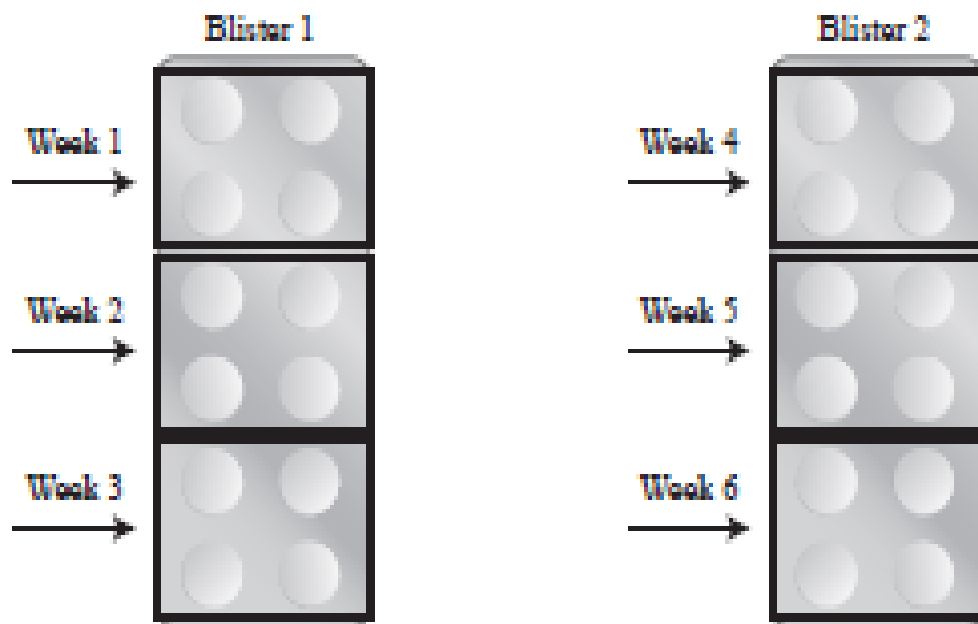
Startdose hos voksne er 3 x 2,5 mg tabletter (7,5 mg) **én gang per uke**. Pakningen med Methotrexate 2,5 mg tabletter som inneholder 24 tabletter dekker dermed behandling i 8 uker, og fordelingen er vist under:

Startdose: 3 x 2,5 mg tabletter per uke (7,5 mg per uke)



Dersom dosen må økes, vil det legges til en ekstra tablett (2,5 mg) per uke, det vil si 4 x 2,5 mg tabletter per uke. I dette tilfellet vil pakningen med Methotrexate 2,5 mg tabletter som inneholder 24 tabletter dekke behandling i 6 uker, og fordelingen er vist under:

Økt dose: 4 x 2,5 mg tabletter per uke (10 mg per uke)



Eldre

Metotreksat bør brukes med ekstrem forsiktighet hos eldre pasienter, en dosereduksjon bør vurderes på grunn av nedsatt lever- og nyrefunksjon samt lavere folatreserver som oppstår ved stigende alder.

Nedsatt nyrefunksjon

Metotreksat skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4). Dosen bør justeres på følgende måte:

Kreatininclearance (ml/min)	Dose
≥ 60	100 %
30–59	50 %
< 30	metotreksat må ikke brukes

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med eksisterende eller tidligere alvorlig leversykdom, spesielt sykdom som er forårsaket av alkohol, skal metotreksat administreres med stor forsiktighet, hvis i det hele tatt (se pkt. 4.3 og 4.4).

Bruk hos pasienter med et tredje distribusjonsområde (plevraleffusjoner, ascites)

Siden halveringstiden til metotreksat kan forlenges til 4 ganger normal lengde hos pasienter med et tredje distribusjonsområde kan dosereduksjon, eller i enkelte tilfeller seponering av metotreksatadministrasjon, være nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt.6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alkoholisme

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- Eksisterende bloddykrasier, som benmargssuppresjon, leukemi, trombocytopeni eller betydelig anemi
- Alvorlige akutte eller kroniske infeksjoner og immunsviktsyndromer
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6)
- Under metotreksatbehandling må pasienten ikke samtidig vaksineres med levende vaksiner
- Stomatitt, sår i munnhulen og kjent aktiv gastrointestinal ulcusykdom

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dosering i behandlingen av revmatoid artritt, psoriasis og psoriasisartritt:

Revmatoid artritt- og psoriasispatienter skal informeres nøye om at den anbefalte dosen skal tas én gang i uken, ikke hver dag.

Forskrivende lege skal angi på resepten hvilken ukedag dosen skal tas.

Forskrivende lege skal sørge for at pasientene forstår at Methotrexate Cipla tabletter (metotreksat) skal tas kun én gang i uken.

Pasientene skal få beskjed om hvor viktig det er å følge instruksene om inntak én gang i uken.

Advarsler

Metotreksat skal bare forskrives av leger med erfaring i kjemoterapi med antimetabolitter.

Pasienter må overvåkes nøye under behandling slik at tegn på mulige toksiske reaksjoner eller uønskede effekter kan oppdages og evalueres med minimal forsinkelse.

På grunn av muligheten for alvorlige eller til og med fatale toksiske reaksjoner, skal pasienter informeres grundig av behandlende lege om de involverte risikoene (inkludert tidlige tegn og symptomer på toksisitet) og anbefalte forsiktighetsregler. Pasienter skal informeres om at de straks må varsle legen dersom de får symptomer på overdosering og at symptomene på overdosering må overvåkes (inkluder vanlige laboratorietester).

Doser som overskrider 20 mg per uke, kan forbindes med en betydelig økning i toksisitet, spesielt benmargssuppresjon.

Som følge av forsinket utskillelse av metotreksat hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, skal de behandles med ekstra forsiktighet og kun med lave doser av metotreksat (se pkt. 4.2 og 4.3).

Metotreksat skal kun brukes med stor forsiktighet, om i det hele tatt, hos pasienter med signifikant leversykdom, spesielt hvis den er/var alkoholrelatert (se pkt. 4.2 og 4.3).

Samtidig administrasjon av hepatotoksiske eller hematotoksiske DMARDs (sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler, f.eks. leflunomid) tilrådes ikke.

Akutt eller kronisk interstitiell pneumonitt, ofte relatert til blod-eosinofili, kan forekomme, og dødsfall er rapportert. Typiske symptomer er dyspné, hoste (spesielt tørr, ikke-produktiv hoste), smerter i toraks og feber. I slike tilfeller skal pasienten undersøkes nøye ved hvert oppfølgingsbesøk. Pasientene skal informeres om risikoen for pneumonitt og rådes til å kontakte lege umiddelbart dersom de utvikler vedvarende hoste eller dyspné. Metotreksat skal seponeres hos pasienter med lungesyntomer, og det må foretas en grundig undersøkelse (inkludert røntgen av brystet) for å utelukke infeksjon og tumorer. Dersom man mistenker metotreksat-indusert lungesyntdom, bør behandling med kortikosteroider igangsettes, og behandlingen med metotreksat skal ikke gjenopptas.

Metotreksat-induserte lungesykdommer, som pneumonitt, kan oppstå akutt og når som helst under behandling. De er ikke alltid helt reversible og harer allerede blitt observert ved alle doser (inkludert lave doser på 7,5 mg/uke).

I tillegg har pulmonal alveolær blødning blitt rapportert når metotreksat har blitt brukt ved revmatologiske og relaterte indikasjoner. Denne bivirkningen kan også være relatert til vaskulitt og annen komorbiditet. Hvis pulmonal alveolær blødning mistenkes, bør umiddelbare undersøkelser vurderes for å bekrefte denne diagnosen.

Dødsfall har blitt rapportert ved bruk av metotreksatbehandling ved psoriasis.

Ved behandling av psoriasis bør metotreksat begrenses til alvorlig, vedvarende, invalidiserende psoriasis som ikke responderer adekvat på andre former for behandling, men bare etter at diagnosen er fastslått ved biopsi og/eller etter dermatologisk konsultasjon.

Fullstendig blodstatus bør overvåkes nøye før, under og etter behandling. Hvis det utvikler seg signifikante fall i verdiene for hvite blodceller eller blodplatene, skal metotreksat seponeres umiddelbart. Pasientene må anmodes om å rapportere alle tegn og symptomer på infeksjon.

Metotreksat kan være hepatotoksisk, særlig i høye doser eller ved langtidsbehandling. Leveratrofi, nekrose, cirrhose, fettendringer og periportal fibrose er rapportert. Da endringer kan oppstå uten forutgående tegn på gastrointestinal eller hematologisk toksisitet, er det svært viktig at leverfunksjonen bestemmes før oppstart av behandling og at den overvåkes regelmessig under behandlingen.

Leverfunksjonsprøver

Behandlingen bør ikke igangsettes eller bør seponeres dersom man får vedvarende eller signifikante unormale resultater på leverfunksjonsprøver, andre ikke-invasive undersøkelser av hepatisk fibrose eller leverbiopsier.

Det er rapportert om en forbigående økning i transaminasenivå til to eller tre ganger øvre normalverdi, med en forekomst på 13–20 %. Vedvarende økning av leverenzymer og/eller reduksjon i serumalbumin kan være en indikasjon på alvorlig hepatotoksitet. Ved vedvarende økning av leverenzymer bør det vurderes dosereduksjon eller seponering av behandlingen. Histologiske endringer, fibrose og i sjeldne tilfeller levercirrhose vil ikke nødvendigvis vises med unormale leverfunksjonsprøver. Ved cirrhose kan det av og til forekomme normale transaminasenivåer. Derfor bør ikke-invasive diagnostiske metoder for overvåking av leversykdom vurderes i tillegg til leverfunksjonsprøver. Leverbiopsi bør vurderes tatt på individuell basis tatt i betraktning pasientens komorbiditeter, anamnese og risikoene knyttet til biopsi. Risikofaktorer for levertoksitet inkluderer tidligere høyt alkoholforbruk, vedvarende forhøyet nivå av leverenzymer, tidligere leversykdom, familiehistorikk av arvelig leversykdom, diabetes mellitus, fedme og tidligere eksponering for levertoksiske legemidler eller kjemikalier og langvarig metotreksat-behandling.

Ytterligere levertoksiske legemidler skal ikke gis under behandling med metotreksat med mindre det er helt nødvendig. Inntak av alkohol skal unngås (se pkt. 4.3 og 4.5). Leverenzymer skal overvåkes nøye hos pasienter som bruker andre levertoksiske legemidler samtidig.

Det bør utvises ekstra forsiktighet hos pasienter med insulin-avhengig diabetes mellitus, fordi det i isolerte tilfeller har forekommet utvikling av levercirrhose under metotreksat-behandling, uten økning i transaminasenivå.

Nyrefunksjon bør overvåkes nøye før, under og etter behandling med nyrefunksjonsprøver og urinanalyser. Ved forhøyet serumkreatinin skal dosen reduseres. Siden metotreksat hovedsakelig skilles ut via nyrene, kan forhøyet konsentrasjoner forventes ved nedsatt nyrefunksjon, noe som kan gi alvorlige bivirkninger. Ved nedsatt nyrefunksjon (f.eks. hos eldre pasienter) er det nødvendig med tettere overvåking. Dette gjelder spesielt ved samtidig administrasjon av legemidler som påvirker

utskillelsen av metotreksat, som forårsake nyreskader (f.eks. NSAIDer) eller som potensielt kan føre til hematopoietiske sykdommer. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales ikke samtidig administrasjon av NSAIDer. Dehydrering kan også forsterke toksisiteten til metotreksat.

Diaré og ulcerøs stomatitt er hyppige toksiske effekter. I slike tilfeller må behandlingen seponeres siden det kan forekomme blødende enteritt og fatal tarmperforasjon. Behandling må seponeres ved hematemese, sort avføring eller blod i avføringen.

I tillegg kan andre lidelser som gir dehydrering, som emese, diaré eller stomatitt, øke toksisiteten til metotreksat som følge av forhøyede nivåer av det aktive virkestoffet. I slike tilfeller bør bruken av metotreksat seponeres inntil symptomene opphører. Det er viktig å oppdage forhøyede nivåer av det aktive virkestoffet innen 48 timers behandling, for ellers kan det oppstå irreversibel metotreksat-toksitet.

Metotreksat har en viss immunsuppressiv aktivitet, og immunologiske responser på samtidig vaksinasjon kan reduseres. Vaksinasjon med levende vaksiner bør unngås under behandling.

De immunsuppressive effektene av metotreksat skal tas med i vurderingen når immunresponsen til pasienten er viktig eller essensiell. Særlig forsiktighet bør utvises ved inaktive, kroniske infeksjoner (f.eks. herpes zoster, tuberkulose, hepatitt B eller C) på grunn av mulig aktivisering.

Det anbefales å ta brystrøtgen før igangsetting av metotreksatbehandling.

Pleuraeffusjon og ascites bør dreneres før igangsetting av metotreksatbehandling.

Alvorlige bivirkninger, inkludert dødsfall, er rapportert ved samtidig administrasjon av metotreksat (vanligvis i høye doser) sammen med noen ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID).

Ved behandling av revmatoid artritt kan behandling med acetylsalisylsyre og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID) samt lave doser av steroider fortsette. Man må imidlertid ta med i vurderingen at samtidig administrasjon av NSAID og metotreksat kan medføre økt risiko for toksitet. Bruken av steroider kan reduseres gradvis hos pasienter som viser terapeutisk respons på behandling med metotreksat.

Interaksjoner mellom metotreksat og andre antirevmatiske midler som f.eks. gullpreparater, penicillin, hydroklorokin, sulfasalazin og andre cytotoxiske midler har ikke blitt nøye studert, og samtidig administrasjon kan medføre økt hyppighet av bivirkninger.

Det er rapportert at samtidig administrasjon av folatantagonister som f.eks. trimetoprim/sulfametoksazol i sjeldne tilfeller har forårsaket en akutt megaloblastisk pantocytopeni.

Hvis det oppstår akutt toksitet med metotreksat, skal pasienten få folinsyre. Hos pasienter med revmatoid artritt eller psoriasis kan tilskudd av folsyre eller folinsyre redusere toksisiteten til metotreksat, som gastrointestinale symptomer, stomatitt, alopeci og forhøyede nivåer av leverenzymmer.

Det anbefales å kontrollere vitamin B12-nivået før det gis tilskudd av folsyre, spesielt hos voksne over 50 år, ettersom folsyreinntak kan skjule vitamin B12-mangel. Siden tilfeller av encefalopati/leukoencefalopati har forekommet hos kreftpasienter som ble behandlet med metotreksat, kan dette heller ikke utelukkes for pasienter uten kreftindikasjoner.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert hos pasienter som har fått metotreksat, hovedsakelig i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. PML kan være fatalt og bør overveies i differensialdiagnostikken hos immunsupprimerte pasienter med nyoppståtte eller forverrede nevrologiske symptomer.

Fertilitet og reproduksjon

Fertilitet

Nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenoré hos mennesker er rapportert under behandling og i en kort periode etter seponering av metotreksatbehandling, noe som påvirker spermatogenese og oogenese under behandlingsperioden. Disse effektene synes å være reversible ved seponering av behandling.

Teratogenitet – reproduksjonsrisiko

Metotreksat forårsaker embryotoksisitet, spontanabort og fosterskader hos mennesker. De mulige effektene på reproduksjonen, spontanabort og medfødte misdannelser skal derfor diskuteres med fertile kvinnelige pasienter (se pkt. 4.6). Ved ikke onkologiske indikasjoner skal graviditet utelukkes før Metotreksat Cipla brukes. Ved behandling av kvinner i fertil alder, skal sikker prevensjon brukes under behandlingen og i minst seks måneder etter behandlingen.

Prevensjonsråd til menn, se pkt. 4.6.

Forsiktighetsregler

Før igangsetting av behandling med metotreksat eller ved gjenopptagelse av metotreksat etter en hvileperiode skal det foretas en vurdering av nyrefunksjon, leverfunksjon og benmargsfunksjon ved opptak av anamnese, fysisk undersøkelse og laboratorieprøver.

Systemisk toksisitet med metotreksat kan også forsterkes hos pasienter med renal dysfunksjon, ascites eller andre effusjoner på grunn av forlengelse av halveringstiden i serum.

Maligne lymfomer kan forekomme hos pasienter som behandles med metotreksat i lavere doser. I så fall må behandlingen seponeres. Dersom lymfomet ikke viser tegn til spontan regresjon, er det nødvendig med oppstart av cytotoksisk behandling.

Pasienter som gjennomgår behandling, bør overvåkes på hensiktsmessig måte slik at tegn og symptomer på mulige toksiske effekter eller bivirkninger kan bli oppdaget og undersøkt raskest mulig. Hematologiske undersøkelser før behandlingen og regelmessig under behandling er essensielt for sikker bruk av metotreksat i kjemoterapi på grunn av effekten på hematopoietisk suppresjon. Dette kan oppstå uten varsel mens pasienten står på en tilsynelatende sikker dose, og alle store fall i blodverdier angir at legemidlet skal seponeres og hensiktsmessig behandling skal igangsettes.

Generelt anbefales følgende laboratorieprøver som del av en viktig klinisk vurdering og hensiktsmessig overvåking av pasienter som skal få metotreksat: fullstendig hemogram, hematokrit, urinprøve, test av nyrefunksjon, leverfunksjonsprøver og brystrøntgen.

Formålet er å påvise eventuelle eksisterende dysfunksjoner i organer eller systemsvekkelser. Prøvene bør utføres før behandling, på egnede tidspunkt under behandlingen og etter avsluttet behandling.

Metotreksat binder seg delvis til serumalbumin etter absorpsjon, og toksisiteten kan øke på grunn av fortrengning av visse legemidler som f.eks. salisylater, sulfonamider, fenytoin og noen antibakterielle midler som tetrasyklin, kloramfenikol og para-aminobenzosyre. Disse legemidlene, særlig salisylater og sulfonamider, enten antibakterielle, hypoglykemiske eller diuretiske, bør ikke gis samtidig inntil betydningen av disse funnene er fastslått.

Vitaminpreparater som inneholder folinsyre eller derivater av denne kan endre responsen på metotreksat.

Metotreksat skal brukes med den største forsiktighet ved eksisterende/tidligere infeksjon, magesår, ulcerøs kolitt, debilitet og hos gamle pasienter. Bruk hos pasienter med aktiv gastrointestinal sårlidelse

er kontraindisert. Hvis det oppstår alvorlig leukopeni under behandling, kan bakterieinfeksjon oppstå eller bli en trussel. Seponering av legemidlet og hensiktsmessig antibiotikabehandling er vanligvis indisert. Ved alvorlig benmargssuppresjon kan det bli nødvendig med blod- eller blodplatetransfusjon.

Fotosensitivitet

Fotosensitivitet, som viser seg som en kraftig solbrenthet reaksjon, er observert hos enkelte individer som tar metotreksat (se pkt. 4.8). Eksposering for intenst sollys eller UV-stråler bør unngås med mindre det er medisinsk indisert. Pasienter bør bruke egnet solbeskyttelse for å beskytte seg mot sterkt sollys.

Strålingsindusert dermatitt og solskader kan gjenoppstå ved behandling med metotreksat (tilbakevendende reaksjon). Psoriasislesjoner kan forverres ved UV-stråling og samtidig administrasjon av metotreksat.

Alvorlige, til tider fatale, dermatologiske reaksjoner, inkludert toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) eller Stevens-Johnsons syndrom, er rapportert etter enkle eller flere doser med metotreksat.

Hjelpestoffer

Laktose

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose- galaktosemalabsorpsjon, må ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Etter absorpsjon binder metotreksat seg delvis til serumalbumin. Visse legemidler (f.eks. salisylater, sulfonamider, fenylobutazon, fenytoin, barbiturater, beroligende midler, orale prevensjonsmidler, amidopyrinderivater, p-aminobenzosyre, tiaziddiuretika, orale hypoglykemika og doksorubicin) reduserer denne bindingen. I slike tilfeller kan toksisiteten av metotreksat øke ved samtidig administrasjon. Siden probenecid og svake organiske syrer, slik som loop-diuretika samt pyrazoler reduserer tubulær sekresjon, skal det utvises stor forsiktighet når disse legemidlene administreres samtidig med metotreksat.

Antibiotika, som penicillin, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloksacin og cefalotin, kan hos enkelte redusere nyrenes utskillelse av metotreksat, og føre til at serumkonsentrasjoner av metotreksat øker med samtidig forekomst av hematologisk og gastrointestinal toksisitet.

Perorale antibiotika som tetrasykliner, kloramfenikol og ikke-absorberbare, bredspektrede antibiotika, kan redusere absorpsjonen av metotreksat i tarmen eller kan forstyrre den enterohepatiske sirkulasjonen ved å hemme tarmfloraen og undertrykke den bakterielle metabolismen av metotreksat.

Samtidig administrasjon av andre potensielt nefro-, hemato- og hepatotoksiske midler (f.eks. sulfasalazin, leflunomid og alkohol) og metotreksat bør unngås. Det skal utvises særlig forsiktighet ved observasjon av pasienter som får behandling med metotreksat i kombinasjon med azatioprin og retinoider.

Metotreksat i kombinasjon med leflunomid kan øke risikoen for pancytopeni.

NSAID bør ikke administreres før eller samtidig med metotreksat i høye doser. Det er rapportert at samtidig bruk av noen NSAID og metotreksat i høye doser øker og forlenger konsentrasjonen av

metotreksat i serum og øker gastrointestinal og hematologisk toksisitet. I dyrestudier er det vist at disse legemidlene reduserer tubulær utskillelse av metotreksat og muligens øker dets toksisitet, når metotreksat brukes i lavere doser. Pasienter med revmatoid artritt har imidlertid blitt behandlet med NSAID i tillegg til metotreksat, uten noen problemer. Det skal imidlertid bemerkes at dosene med metotreksat som brukes til behandling av revmatoid artritt (7,5–15 mg/uke) er litt lavere enn dosene som brukes ved psoriasis, og at høyere doser kan medføre uventet toksisitet.

Vitaminpreparater eller andre produkter som inneholder folinsyre eller derivater av denne kan hindre effekten av metotreksat.

Ved (for-)behandling med virkestoffer som kan gi bivirkninger for benmargen (f.eks. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoksazol, kloramfenikol, pyrimetamin), bør muligheten for hemotopoietiske lidelser vurderes.

Samtidig administrasjon av legemidler som forårsaker folatmangel (f.eks. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoksazol) fører til økt toksisitet av metotreksat. Det skal derfor utvises ekstra forsiktighet ved eksisterende folsyremangel.

Det er rapportert benmargssuppresjon og reduserte folatkonsentrasjoner når triamteren og metotreksat ble administrert samtidig.

Administrasjon av andre hematotoksiske legemidler øker sannsynligheten for alvorlige hematotoksiske bivirkninger av metotreksat. Samtidig administrasjon av metamizol og metotreksat kan øke den hematotoksiske effekten av metotreksat, spesielt hos eldre pasienter. Samtidig administrasjon bør derfor unngås.

Det er dokumentert at samtidig administrasjon av metotreksat og omeprazol forlenger eliminasjonen av metotreksat via nyrene. Samtidig administrasjon av protonpumpehemmere, som f.eks. omeprazol og pantoprazol, kan forårsake interaksjoner. I kombinasjon med pantoprazol ble det rapportert ett tilfelle av hemmet nyreeliminering av 7-hydroksymetotreksatmetabolitt med myalgi og skjelvinger.

Metotreksat kan redusere clearance av teofyllin, og derfor skal teofyllinnivåene overvåkes når det brukes samtidig med metotreksat. Overdrevent inntak av drikke som inneholder koffein eller teofyllin (kaffe, koffeinholdig brus, sort te) skal unngås ved behandling med metotreksat siden effekten av metotreksat kan reduseres som følge av mulig interaksjon mellom metotreksat og metylxantiner ved adenosinreseptorer.

Det er viktig å være oppmerksom på farmakokinetiske interaksjoner mellom metotreksat, antiepileptika (reduserte metotreksat-blodverdier) og 5-fluorouracil (forhøyet $t_{1/2}$ av 5-fluorouracil).

Samtidig administrasjon av levetiracetam og metotreksat er imidlertid rapportert å redusere metotreksat clearance, noe som gir forhøyede/langvarige metotreksatkonsentrasjoner i blodet opp til potensielt toksiske nivåer. Nivåene av metotreksat og levetiracetam i blodet skal nøye overvåkes hos pasienter som behandles samtidig med de to legemidlene.

Metotreksat øker plasmanivåene av merkaptopurin. Dosejustering kan derfor være nødvendig ved kombinasjonen av metotreksat og merkaptopurin.

Metotreksat kan gi feilaktige vaksine- og prøveresultater (immunologiske prosedyrer for å registrere immunreaksjonen) som følge av dens mulige effekt på immunsystemet. Ved behandling med metotreksat må det ikke gis samtidig vaksinasjon med levende vaksiner (se pkt. 4.3 og 4.4).

Risiko for forverring av kramper som følge av reduksjon av intestinal absorpsjon av fenytoin på grunn av det cytotoxiske legemidlet, eller risiko for forsterket eller redusert effekt av det cytotoxiske legemidlet på grunn av økt hepatisk metabolisme forårsaket av fenytoin.

Ciklosporin kan forsterke effekt og toksisitet av metotreksat. Det er en risiko for utstrakt immunsuppresjon med fare for lymfoproliferasjon når kombinasjonen brukes.

Bruk av dinitrogenoksid forsterker effekten av metotreksat på folatmetabolismen og gir økt toksisitet, som alvorlig, uforutsigbar myelosuppresjon og stomatitt. Selv om effekten kan reduseres ved å administrere kalsiumfolinat, skal samtidig bruk av dinitrogenoksid og metotreksat unngås.

Kolestyramin kan øke utskillelsen utenom nyrene av metotreksat ved å forstyrre det enterohepatiske kretsløpet.

Forsinket metotreksat clearance skal vurderes i kombinasjon med andre cytostatiske legemidler.

Stråling ved bruk av metotreksat kan øke risikoen for nekrose i bløtvevet eller skjelettet.

Spesielt ved ortopediske inngrep der det er stor infeksjonsfare, må en kombinasjon av metotreksat med immunmodulerende legemidler brukes med forsiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos kvinner

Kvinner skal ikke bli gravide under behandling med metotreksat, og sikker prevensjon skal brukes under behandling med metotreksat og deretter i minst 6 måneder etter (se pkt. 4.4). Før behandlingen starter, skal kvinner i fertil alder informeres om risikoen for misdannelser forbundet med metotreksat og graviditet skal utelukkes med sikkerhet, f.eks. med graviditetstest. Under behandlingen skal bruk av graviditetstester gjentas der det er klinisk nødvendig (f.eks. etter et opphold i bruk av prevensjon). Kvinner pasienter i fertil alder skal veiledes om prevensjon og familieplanlegging.

Prevensjon hos menn

Det er ikke kjent om metotreksat forekommer i sæd. Metotreksat har vist seg å være gentoksisk i dyrestudier, slik at risikoen for gentoksisk påvirkning på sædceller ikke kan utelates fullstendig. Begrenset klinisk dokumentasjon angir ikke en økt risiko for misdannelser eller spontanabort dersom far er eksponert for lave doser av metotreksat (under 30 mg/uke). For høyere doser finnes det ikke tilstrekkelig data til å beregne risikoen for misdannelser eller spontanabort etter far eksponering.

Som forholdsregel anbefales seksuelt aktive menn eller deres kvinnelige partnere å bruke sikker prevensjon under behandling av den mannlige pasienten, og i minst 3 måneder etter seponering av metotreksat. Menn skal ikke donere sæd under behandling eller i 3 måneder etter seponering av metotreksat.

Graviditet

Metotreksat er kontraindisert ved graviditet ved ikke-onkologiske indikasjoner (se pkt. 4.3). Hvis graviditet forekommer under behandling med metotreksat og i opptil seks måneder etterpå, skal pasienten få medisinsk rådgivning om risikoen for skadelige effekter på fosteret forbundet med behandling. Det skal utføres ultralydundersøkelser for å bekrefte normal fosterutvikling.

I dyrestudier har metotreksat vist reproduksjonstoksitet, særlig i første trimester (se pkt. 5.3). Metotreksat har vist seg å være teratogen hos mennesker; det har blitt rapportert fosterdød, spontanabort og/eller medfødte misdannelser (f.eks. kraniofasialt, kardiovaskulært, i sentralnervesystemet og ekstremiteter).

Metotreksat har en kraftig teratogen effekt på mennesker, med økt risiko for spontanabort, svekket fostervekst og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet.

- Spontanabort er rapportert hos 42,5 % av gravide som ble behandlet med lave doser av metotreksat (under 30 mg/uke), sammenlignet med 22,5 % hos pasienter med samme sykdom som ble behandlet med andre legemidler enn metotreksat.
- Alvorlige fosterskader forekom hos 6,6 % av levendefødte hos kvinner som ble behandlet med lave doser av metotreksat (under 30 mg/uke) under graviditet, sammenlignet med ca. 4 % av levendefødte hos kvinner med samme sykdom som ble behandlet med andre legemidler enn metotreksat.

Det foreligger ikke tilstrekkelig data om bruk av høyere doser enn 30 mg/uke av metotreksat under graviditet, men det forventes et høyere antall spontanaborter og medfødte misdannelser.

Det er rapportert om normale graviditeter der metotreksat ble seponert før unnfangelse.

Når bruk av metotreksat er avbrutt før unnfangelse, er det rapportert om normale svangerskap.

Amming

Siden metotreksat går over i morsmelk hos mennesker og kan forårsake toksisitet hos diende spedbarn, er behandling kontraindisert i ammeperioden (se pkt. 4.3). Amming skal derfor avbrytes for behandling.

Fertilitet

Metotreksat påvirker spermatogenesis og oogenesis, og kan føre til redusert fertilitet. Metotreksat har vært rapportert å forårsake oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenorré hos mennesker. I de fleste tilfeller ser disse effektene ut til å være reversible når behandlingen avbrytes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Symptomer på sentralnervesystemet, som fatigue (tretthet) og svimmelhet, kan forekomme ved behandlingen med metotreksat som kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt er hyppighet og alvorlighetsgrad av bivirkninger relatert til dose, administrasjonsfrekvens, administrasjonsmåte og varighet av eksponering.

Hvis det oppstår bivirkninger, bør dosen reduseres eller behandlingen avbrytes og nødvendige korrigerende terapeutiske tiltak igangsettes, som administrasjon av kalsiumfolinat (se pkt. 4.2 og 4.4). Behandling med metotreksat skal kun gjenopptas med ekstra forsiktighet, etter nøye overveielse av behovet for behandling og med økt årvåkenhet om mulig ny toksisitet.

De mest alvorlige bivirkningene av metotreksat omfatter benmargssuppresjon, lungetoksisitet, hepatotoksisitet, nyretoksisitet, nevrotoksisitet, tromboemboliske tilstander, anafylaktisk sjokk og Stevens-Johnson syndrom.

De hyppigst observerte bivirkningene av metotreksat omfatter gastrointestinale sykdommer (f.eks. stomatitt, dyspepsi, magesmerter, kvalme, nedsatt matlyst) og unormale leverfunksjonsprøver (f.eks. forhøyet alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT), bilirubin, alkalinfosfatase). Andre hyppig forekommende bivirkninger er leukopeni, anemi, trombocytopeni, hodepine, tretthet, døsighet, pneumoni, interstitiell alveolitt/pneumonitt ofte forbundet med eosinofili, munnsår, diaré, eksantem, erytem og pruritus.

De mest relevante bivirkningene er suppresjon av det hematopoietiske systemet og gastrointestinale sykdommer.

Bivirkninger rapportert med metotreksat er gitt nedenfor etter organsystemer.

Hyppigheten av bivirkningene er klassifisert som følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Infeksjoner	Opportunistiske infeksjoner	Herpes zoster Sepsis		Sepsis som medfører død Reaktivering av inaktiv kronisk infeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Lymfom ¹			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni	Benmargs-suppresjon Agranulocytose Trombocytopeni Anemi Hematopoietiske forstyrrelser	Megaloblastisk anemi	Hypogammaglobulinemi Lymfoproliferative sykdommer (se «beskrivelse» under tabellen) Lymfadenopati Nøytropeni Aplastisk anemi	Pancytopeni Eosinofili
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktoide reaksjoner		Immunsuppresjon	Anafylaktisk sjokk Allergiske reaksjoner
Endokrine sykdommer				Diabetes mellitus		
Psykiatriske lidelser				Depresjon Forvirring Humørsvingninger	Insomnia Psykosier	

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Døsighet Svimmelhet Fatigue (tretthet)	Vertigo	Hemiparese Parese	Irritasjon Dysartri Afasi Letargi Cerebralt ødem Forbigående subtil kognitiv dysfunksjon Uvanlige kranielle følelser Kramper Smerter, muskulær asteni eller parestesi i ekstremitetene Parestesi/hypestesi Endret smaksoppfatning (metallisk smak) Meningisme Akutt aseptisk meningitt Paralyse	Encefalopati Leukoencefalopati
Øyesykdommer					Konjunktivitt Tåkesyn	Nedsatt syn Retinopati
Sykdommer i øre og labyrint					Tinnitus	
Hjertesykdommer				Perikarditt Perikardial effusjon Perikardial tamponering		
Karsykdommer				Hypotensjon Tromboembolismer	Vaskulitt	
Sykdommer i respirasjons-			Pneumoni Interstitiell	Dyspné Faryngitt ²	Pneumocystis iiroveci	Interstitiell alveolitt ⁴

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
organer, thorax og mediastinum			pneumonitt ⁴ Interstitiell/pulmonal fibrose	Respirasjonsanalyse	pneumoni og andre lungeinfeksjoner Kronisk interstitiell lungesykdom Pleuritt Pleuraleffusjon Tørrhoste	Epistakse Bronkial astma Pulmonal alveolær blødning
Gastrointestinale sykdommer ³	Stomatitt Dyspepsi Anoreksi Kvalme Oppkast Magesmerter	Munnsår Diaré		Gingivitt Gastrointestinale sårdannelser og blødninger Enteritt Melena	Hematemese	Toksisk megakolon Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Unormale leverfunksjonsprøver (forhøyet ALAT, ASAT, alkalinfosfatase og bilirubin)		Reduksjon i serumalbumin Fettlever	Hepatotoksitet Periportal fibrose Levercirrhose Akutt hepatitt	Reaktivering av kronisk hepatitt Leversvikt	
Hud- og underhudssykdommer		Erytematøse utslett Alopesi Eksantem	Pruritus Stevens-Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse Dermatitis herpetiformis Økt pigmentering Fotosensitivitetsreaksjoner	Akne Depigmentering Urtikaria Erythema multiforme Smertefulle erosjoner av psoriasisplakk Sårdannelser i huden Onykolyse Økte forandringer i neglepigmentering Petekkier Allergisk vaskulitt Strålingsdermatitt og solskader kan «gjenoppstå»	Telangiektasier Furunkulose Ekkymose Hidradenitt Akut paronychia	Hudflassing/eksfoliativ dermatitt

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Osteoporose Artralgi Myalgi Forverring av revmatoide knuter	Tretthetsbrudd		Osteonekrose i kjeve (sekundært til lymfo-proliferative sykdommer)
Sykdommer i nyre og urinveier			Nyresvikt Nefropati Betennelse og sår dannelse i urinblæren Forstyrret mikturisjon Dysuri	Oliguri Anuri Elektrolyttforstyrrelser Azotemi	Hematuri	Proteinuri
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser						Spontanabort Fosterskader
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Vaginal betennelse og ulcerasjon	Redusert libido Impotens Menstruasjonsforstyrrelser	Defekt oogenese/spermatogenese Forbigående oligospermi, Infertilitet Vaginal blødning Vaginal utflod Gynekomasti	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Frysninger	Feber Nedsatt sårheling Asteni		Ødem
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer						Økt risiko for toksiske reaksjoner (bløtvevsnekrose, osteonekrose) under strålebehandling Psoriasislesjoner kan forverres av samtidig eksponering overfor metotreksat og

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
						ultrafiolett stråling

1. Kan være reversibelt (se pkt. 4.4).
2. Se pkt. 4.4.
3. Alvorlige gastrointestinale bivirkninger krever ofte dosereduksjon. Ulcerøs stomatitt og diaré krever seponering av behandling med metotreksat på grunn av risikoen for ulcerøs enteritt og fatal intestinal perforasjon.
4. Kan være dødelig og er ofte forbundet med eosinofili.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Lymfom / lymfoproliferative syndrom: Det er rapportert enkelte tilfeller av lymfom og andre lymfoproliferative lidelser, som opphørte i en rekke tilfeller straks behandlingen med metotreksat ble seponert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/pasientmelding.

4.9 Overdosering

Tilfeller av overdosering er rapportert, i noen tilfeller dødsfall, på grunn av feilaktig daglig inntak i stedet for ukentlig inntak av oral metotreksat. I disse tilfellene var de vanligst rapporterte bivirkningene hematologiske og gastrointestinale reaksjoner.

Toksisiteten av metotreksat påvirker hovedsakelig de hematopoietiske organene. Kalsiumfolinat nøytraliserer de umiddelbare hematopoietiske toksiske effektene av metotreksat på en effektiv måte. Behandling med parenteralt kalsiumfolinat bør startes opp i løpet av én time etter administrasjon av metotreksat. Dosen med kalsiumfolinat bør være minst like stor som metotreksatdosen pasienten har fått.

Ved massiv overdosering kan hydrering og alkalisering av urinen være nødvendig for å forebygge utfelling av metotreksat og/eller metabolitter i renale tubuli. Hemodialyse og peritoneal dialyse er ikke vist å påvirke eliminasjonen av metotreksat. Effektiv clearance av metotreksat er rapportert med akutt intermitterende hemodialyse ved bruk av en høy-permeabel dialysemembran.

Observasjon av serumkonsentrasjoner av metotreksat er relevant for bestemmelse av den korrekte dosen med kalsiumfolinat og varigheten av behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, andre immunsuppressiver, ATC-kode: L04A X03

Metotreksat (4-amino-10-metylfolsyre) er en analog til folsyre, som hemmer reduksjonen av folsyre og veksten av vevscellene. Metotreksat kommer inn i cellene via et aktivt transportsystem for reduserte folater. Som en følge av polyglutameringen av metotreksat, forårsaket av folylpolyglutamylatenzymet øker varigheten av den cytotoxiske effekten av legemidlet i cellen.

Metotreksat er en fasespesifikk substans, den viktigste virkningen er rettet mot S-fasen under celledelingen. Det virker vanligvis mest effektivt på vev med høy delingshastighet som f.eks. maligne celler, benmarg, fosterceller, epitelceller i hud, oral og intestinal mukosa samt cellene i urinblæren. Da proliferasjonen av maligne celler er raskere enn for de fleste normale celler, kan metotreksat senke hastigheten på proliferasjonen av maligne celler uten å forårsake skade på normalt vev.

Kalsiumfolinat er en folsyre som brukes til å beskytte normale celler mot de toksiske effektene av metotreksat. Kalsiumfolinat kommer inn i cellene ved hjelp av et spesielt transportsystem, omdannes i cellen til aktive folater og reverserer hemmingen av syntesen av forløperen, forårsaket av DNA og RNA.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Effekten av oralt administrert metotreksat synes å være avhengig av størrelsen på dosen. Maksimale serumkonsentrasjoner oppnås i løpet av 1 til 2 timer. Vanligvis vil en metotreksatdose på 30 mg/m² eller mindre absorberes hurtig og fullstendig. Biotilgjengeligheten av oralt administrert metotreksat er høy (80–100 %) ved doser på 30 mg/m² eller mindre. Metning av peroral absorpsjon finner sted ved doseringer over 30 mg/m² og absorpsjon av doser over 80 mg/m² er ufullstendig.

Omkring halvparten av absorbert metotreksat binder seg reversibelt til plasmaproteiner, men diffunderer lett inn i vev. Elimineringen følger et trifasisk mønster. Utskillelsen finner hovedsakelig sted via nyrene. Omkring 41 % av dosen skilles ut uforandret i urinen i løpet av de første 6 timene, 90 % i løpet av 24 timer. En mindre del av dosen skilles ut i gallen hvis det er uttalt enterohepatisk sirkulasjon. Halveringstiden er ca. 3–10 timer etter lavdosebehandling og 8–15 timer etter høydosebehandling. Hvis nyrefunksjonen er svekket, kan konsentrasjonen av metotreksat i serum og vev øke raskt. Halveringstiden kan være forlenget til 4 ganger lengre enn normalt hos pasienter med et tredje distribusjonssted (plevral effusjon, ascites).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av kronisk toksisitet hos mus, rotter og hunder viste toksiske effekter i form av gastrointestinale lesjoner, myelosuppresjon og levertoksisitet. Dyrestudier viser at metotreksat reduserer fertiliteten og er embryo- og føtotoksisk. Teratogene effekter er observert hos fire arter (rotter, mus, kaniner og katter). Hos rhesusaper forekom det ingen misdannelser. Metotreksat er mutagent *in vivo* og *in vitro*. Det er dokumentert at metotreksat forårsaker kromosomale avvik i dyreceller og benmargsceller hos mennesker, men den kliniske betydningen av disse funnene er ikke fastslått. Karsinogenisitet hos gnagere indikerer ikke økt hyppighet av tumorer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfri
Laktosemonohydrat
Natriumstivelseglykolat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Talkum
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Blisterpakning: Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

HDPE-beholder: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit ugjennomsiktig polyetylenbeholder med ugjennomsiktig ikke-CRC polyetylenkork med tetningspute. Pakningsstørrelser: 25 eller 100 tabletter.

Gulfarget polyvinylklorid (PVC) / folie i slett aluminium. Pakningsstørrelser: 10, 24, 25, 28, 30, 50 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Kvinner som er eller planlegger å bli gravide eller som ammer, skal ikke håndtere metotreksat.

Foreldre, pleiere og pasienter skal bes oppbevare metotreksat utilgjengelig for barn, helst i et låst skap.

Utsiktet svelging kan være dødelig for barn.

Alle som håndterer metotreksat, skal vaske hendene etter administrasjon av en dose. Foreldre og pleiere skal bruke engangshansker ved håndtering av metotreksat for å redusere risikoen for eksponering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60,
Box 19, 2018 Antwerpen,
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9929

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.03.2015

Dato for siste fornyelse: 23.12.2019

10. OPPDATERINGSDATO

04.10.2024