

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metex 7,5 mg süstelahus pen-süstlis
Metex 10 mg süstelahus pen-süstlis
Metex 12,5 mg süstelahus pen-süstlis
Metex 15 mg süstelahus pen-süstlis
Metex 17,5 mg süstelahus pen-süstlis
Metex 20 mg süstelahus pen-süstlis
Metex 22,5 mg süstelahus pen-süstlis
Metex 25 mg süstelahus pen-süstlis
Metex 27,5 mg süstelahus pen-süstlis
Metex 30 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 0,15 ml lahusega pen-süstel sisaldab 7,5 mg metotreksaati.
Üks 0,20 ml lahusega pen-süstel sisaldab 10 mg metotreksaati.
Üks 0,25 ml lahusega pen-süstel sisaldab 12,5 mg metotreksaati.
Üks 0,30 ml lahusega pen-süstel sisaldab 15 mg metotreksaati.
Üks 0,35 ml lahusega pen-süstel sisaldab 17,5 mg metotreksaati.
Üks 0,40 ml lahusega pen-süstel sisaldab 20 mg metotreksaati.
Üks 0,45 ml lahusega pen-süstel sisaldab 22,5 mg metotreksaati.
Üks 0,50 ml lahusega pen-süstel sisaldab 25 mg metotreksaati.
Üks 0,55 ml lahusega pen-süstel sisaldab 27,5 mg metotreksaati.
Üks 0,60 ml lahusega pen-süstel sisaldab 30 mg metotreksaati.

INN. *Methotrexatum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis.
Selge kollakaspruun lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Aktiivne reumatoidartriit täiskasvanutel.
- Raske aktiivse juveniilse idiopaatilise artriidi poliartriitilised vormid, mis ei allu ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA).
- Mõõdukas kuni raske psoriaas täiskasvanud patsientidel, kes on süsteemse ravi kandidaadid, ning raske psoriaatiline artriit täiskasvanutel.
- Kerge kuni keskmise raskusastmega Crohni tõbi; manustatuna eraldi või kombinatsioonis kortikosteroididega täiskasvanud patsientidele, kelle haigus allub raskesti ravile tiopuriinidega või kellel esineb nende suhtes talumatus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tähtis hoiatus Metex'i (metotreksaat) annustamise kohta

Reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve raviks tohib Metex'it (metotreksaati) **manustada ainult üks kord nädalas**. Metex'i (metotreksaadi) vale annustamine võib põhjustada tõsiseid, sealhulgas surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid. Lugege väga tähelepanelikult seda ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku.

Metotreksaati võib määrata ainult metotreksaadi kasutamises kogenud ja metotreksaadiga ravimise riske täielikult mõistev arst. Kui patsient manustab endale metotreksaati ise, tuleb talle õpetada õiget süstimistehnikat. Esimene Metex'i süst tuleb teha vahetu meditsiinilise järelevalve all. Metex'it süstitakse **üks kord nädalas**.

Patsiendile tuleb kindlasti rõhutada, et Metex'it manustatakse **ainult üks kord nädalas**. Soovitav on määrata süstimispäevaks teatav sobiv nädalapäev.

Metotreksaadi eritumine väheneb patsientidel, kellel on kolmas jaotusruum (astsiid, pleuraefusioonid). Neid patsiente tuleb jälgida eriti hoolikalt toksilisuse suhtes ning nende annust tuleb vähendada või mõnel juhul metotreksaadi manustamine katkestada (vt lõigud 5.2 ja 4.4).

Annustamine

Annustamine reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel

Soovitav algannus on 7,5 mg metotreksaati **üks kord nädalas**, mis manustatakse subkutaanselt. Olenevalt haiguse aktiivsusest ja patsiendi taluvusest võib algannust järk-järgult suurendada 2,5 mg võrra nädalas. Üldjuhul ei tohi nädalaannus ületada 25 mg. Annustega, mis ületavad 20 mg nädalas, kaasneb toksilisuse oluline suurenemine, eelkõige luuüdi supressioon. Ravivastuse tekkimist võib oodata ligikaudu 4...8 nädala pärast. Pärast soovitud ravitulemuse saavutamist tuleb annust järk-järgult vähendada võimalikult väikese efektiivse säilitusannuseni.

Lapsed

Annustamine juveniilse idiopaatilise artriidi poliartriitiliste vormidega lastel ja alla 16 aasta vanustel noorukitel

Soovitav annus on 10...15 mg/m² kehapindala kohta **üks kord nädalas**. Ravile raskesti alluvatel juhtudel võib nädalaannust suurendada kuni 20 mg/m² kehapindala kohta **üks kord nädalas**. Annuse suurendamisel on siiski näidustatud sagedasem jälgimine.

Olemasolevate andmete piiratuse tõttu intravenoosse kasutamise kohta lastel ja noorukitel piirdub parenteraalne manustamine subkutaanse süstimisega.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid tuleb alati suunata laste/noorukite reumatoloogi juurde.

Ei soovitata kasutada lastel vanuses < 3 aastat seoses ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu selles populatsioonis (vt lõik 4.4).

Annustamine psoriasis vulgaris'e ja psoriaatilise artriidiga patsientidel

Soovitav on manustada üks nädal enne ravi alustamist parenteraalselt prooviannus 5...10 mg, et määrata kindlaks tekkivad idiosünkraatilised kõrvaltoimed. Soovitav algannus on 7,5 mg metotreksaati **üks kord nädalas**, mis manustatakse subkutaanselt. Annust tuleb järk-järgult suurendada, kuid see ei tohi üldjuhul ületada 25 mg metotreksaati nädalas. Annustega, mis ületavad 20 mg nädalas, võib kaasneda toksilisuse oluline suurenemine, eelkõige luuüdi supressioon. Ravivastuse tekkimist võib üldjuhul oodata ligikaudu 2...6 nädala pärast. Pärast soovitud ravitulemuse saavutamist tuleb annust järk-järgult vähendada võimalikult väikese efektiivse säilitusannuseni.

Maksimaalne nädalaannus

Annust tuleb vajaduse korral suurendada, kuid üldjuhul mitte üle maksimaalse soovitatava nädalaannuse 25 mg. Vähestel erandjuhtudel võib olla kliiniliselt põhjendatud suurema annuse kasutamine, kuid see ei tohi ületada metotreksaadi maksimaalset nädalaannust 30 mg, sest toksilisus suureneb märgatavalt.

Annustamine Crohni tõvega patsientidele

- Sissejuhatav ravi:
25 mg nädalas manustatuna subkutaanselt.
Ravivastus saabub eeldatavasti pärast ligikaudu 8...12 nädalat.
- Säilitusravi:
15 mg nädalas manustatuna subkutaanselt.
Metex'i soovitamiseks Crohni tõve raviks lastel ei ole piisavalt kogemusi.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Metex'i kasutamisel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel peab olema ettevaatlik. Annust tuleb kohandada järgmiselt.

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus
≥ 60	100%
30...59	50%
< 30	Metex'it ei tohi kasutada

Vt lõik 4.3.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Metotreksaadi kasutamisel olulise olemasoleva või varem põetud, eriti alkoholist põhjustatud maksahaigusega patsientidel peab olema väga ettevaatlik või selle kasutamisest loobuda. Kui bilirubiinitase on > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), on metotreksaat vastunäidustatud.

Vastunäidustuste täielik loetelu vt lõik 4.3.

Kasutamine eakatel patsientidel

Eakatel patsientidel tuleb halvenenud maksa- ja neerufunktsiooni ning vanemas eas vähenenud folaadivarude tõttu kaaluda annuse vähendamist.

Kasutamine kolmanda jaotusruumiga (pleuraefusioonid, astsiit) patsientidel

Kuna patsientidel, kellel on kolmas jaotusruum, võib metotreksaadi poolväärtusaeg olla normaalsest 4 korda pikem, võib osutada vajalikuks nende annust vähendada või mõnel juhul katkestada metotreksaadi manustamine (vt lõigud 5.2 ja 4.4).

Manustamisviis

Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Metex'i süstelahust pen-süstlis võib manustada ainult subkutaanselt.

Ravi kestuse määrab arst.

Juhised Metex'i süstelahuse pen-süstlis kasutamiseks on esitatud lõigus 6.6.

Pange tähele, et kogu selle sisu tuleb ära kasutada.

Märkus.

Üleminekul suukaudselt parenteraalsele manustamisele võib osutada vajalikuks vähendada annust metotreksaadi biosaadavuse varieeruvuse tõttu suukaudsel manustamisel.

Kehtivate ravijuhiste kohaselt võib kaaluda foolhappe toidulisandi kasutamist.

4.3 Vastunäidustused

Metex on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- raske maksakahjustus (vt lõik 4.2);
- alkoholi kuritarvitamine;
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min, vt lõigud 4.2 ja 4.4);

- ravieelsed vere düskraasiad, näiteks luuüdi hüpoplaasia, leukopeenia, trombotsütopeenia või märkimisväärne aneemia;
- tõsised, ägedad või kroonilised infektsioonid, näiteks tuberkuloos, HIV või muud immuunpuudulikkuse sündroomid;
- suuõõne haavandid ja teadaolev äge seedetrakti haavandtõbi;
- rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6);
- samaaegne vaksineerimine elusvaktsiinidega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiendile tuleb kindlasti rõhutada, et seda ravimit manustatakse **üks kord nädalas**, mitte iga päev. Ravi ajal tuleb patsiente sobival viisil jälgida, et avastada ja hinnata võimalikke toksilisusnähte või kõrvaltoimeid võimalikult vara. Seetõttu võib metotreksaati manustada ainult antimetaboliitravi kohta teadmisi ja kogemusi omava arsti poolt või tema järelevalve all. Raskete või isegi surmaga lõppevate toksiliste reaktsioonide võimaluse tõttu peab arst patsienti teavitama kõikidest kaasnevatest ohtudest ja soovituslikest ohutusmeetmetest.

Soovitavad analüüsid ja ohutusmeetmed

Enne ravi alustamist metotreksaadiga või taasalustamist pärast vaheaega

Täielik vereanalüüs koos diferentseeritud verepildi ja trombotsüütide arvuga, maksaensüümide, bilirubiini, seerumi albumiinitasemega, rindkere röntgenuuring ja neerufunktsiooni analüüsid. Kui see on kliiniliselt näidustatud, välistada tuberkuloos ja hepatiit.

Ravi ajal (esimesel kuuel kuul vähemalt üks kord kuus ja seejärel iga kolme kuu järel)

Jälgimissageduse suurendamist tuleb kaaluda ka annuse suurendamisel.

1. Suu ja neelupiirkonna uurimine **limaskesta muutuste** suhtes.
2. **Täielik vereanalüüs** koos diferentseeritud verepildi ja trombotsüütide arvuga. Metotreksaadist põhjustatud vereloomesupressioon võib tekkida äkki ja näiliselt ohutute annuste korral. Valgeliblede või trombotsüütide arvu järsu vähenemise korral on näidustatud ravi viivitamatu katkestamine ja sobiva toetava ravi alustamine. Patsientidele tuleb soovitada teatada kõikidest infektsioonile viitavatest nähtudest ja sümptomitest. Samaaegselt hematotoksilisi ravimeid (nt leflunomiid) kasutavatel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida vereliblede ja trombotsüütide arvu.
3. **Maksafunktsiooni analüüsid:** erilist tähelepanu tuleb pöörata maksa toksilisuse nähtudele. Maksafunktsiooni analüüsides või maksabiopsia kõrvalekallete korral ravi algul või ravi ajal tuleb ravi jätta alustamata või katkestada. Need kõrvalekalded peaksid kahe nädala jooksul taanduma ning seejärel võib arst otsustada ravi uuesti alustada. Reumatoloogiliste näidustuste korral maksa toksilisuse jälgimiseks maksabiopsia kasutamise toetuseks tõendid puuduvad. Biopsia kasutamise vajalikkus psoriaasiga patsientidel enne ravi ja ravi ajal on vaieldav. Vaja on täiendavaid uuringuid, et selgitada, kas korduv maksafunktsiooni laboratoorne kontroll või III tüüpi kollageeni propeptiid on piisavad hepatotoksilisuse kindlaks tegemisel. Seda tuleb hinnata igal üksikjuhul eraldi ning eristades riskiteguriteta patsiente selliste riskiteguritega patsientidest, nagu eelnev ülemäärane alkoholitarbimine, maksaensüümide püsivalt kõrge tase, põetud maksahaigus, pärilik maksahaigus perekonnas, diabeet, rasvumine ja varasem oluline kokkupuude hepatotoksiliste ravimite või keemiliste ainetega ning pikaajaline ravi metotreksaadiga või kumulatiivsete annustega 1,5 g või üle selle.

Maksaga seotud ensüümide sisalduse kontrollimine seerumis: patsientidel on esinenud transaminaaside taseme ajutisi tõuse kahe-kolmekordselt üle normaaltaseme ülempiiri sagedusega 13...20%. Maksaga seotud ensüümide püsiva kõrgenemise korral tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Metotreksaadi võimaliku toksilise toime tõttu maksale ei tohi ravi ajal metotreksaadiga kasutada teisi hepatotoksilisi ravimeid, *välja arvatud, kui see on tingimata vajalik* ning alkoholi

tarvitamisest tuleb hoiduda või seda oluliselt vähendada (vt lõik 4.5). Samal ajal teisi hepatotoksilisi ravimeid (nt leflunomiid) kasutataval patsientidel tuleb maksaensüüme hoolikalt jälgida. Sama tuleb arvestada hematotoksiliste ravimite (nt leflunomiid) samaaegsel kasutamisel.

4. **Neerufunktsiooni** tuleb jälgida neerufunktsiooni analüüsides ja uriini analüüsides (vt lõigud 4.2 ja 4.3).
Kuna metotreksaat eritub põhiliselt renaalselt, võib neerukahjustuse korral eeldada ravimi sisalduse tõusu seerumis ja sellest tulenevaid raskeid kõrvaltoimeid.
Kui neerufunktsioon võib olla kahjustatud (nt eakad), peab jälgimine toimuma sagedamini. See on vajalik eelkõige sel juhul, kui samaaegselt kasutatakse ravimeid, mis kahjustavad metotreksaadi eritumist, põhjustavad neerukahjustust (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid) või võivad kahjustada vereloomet. Metotreksaadi toksilist mõju võib suurendada ka dehüdratsioon.
5. **Hingamiseldkonna** hindamine: jälgimine kopsufunktsiooni kahjustuse sümptomite tekkimise suhtes, vajaduse korral kopsufunktsiooni analüüs. Kopsukahjustuse korral on vaja määrata kiiresti diagnoos ja katkestada ravi metotreksaadiga. Kopsudega seotud sümptomite (eriti kuiv kinnine köha) või mittespetsiifilise pneumoniidi tekkimine ravi ajal metotreksaadiga võib viidata potentsiaalselt ohtlikule kahjustusele, tingida ravi katkestamise ja vajada hoolikat uurimist. Võib tekkida äge või krooniline interstiitsiaalne pneumoniit, sageli koos vere eosinofiiliaga, mis on ka surmaga lõppenud. Kuigi metotreksaadist põhjustatud kopsuhaigus tüüpiliselt patsiendil kliiniliselt varieerub, on sellele iseloomulik palavik, köha, düspnoe, hüpokseemia ja infiltraat rindkere röntgenuuringul, infektsioon tuleb välistada. See kahjustus võib tekkida ükskõik millise annusega.
Peale selle on metotreksaadi kasutamisel reumatoloogilistel ja sellega seotud näidustustel teatatud kopsualveoolide verejooksu juhtudest. See võib olla seotud vaskuliidi ja muude kaasuvate haigustega. Kopsualveoolide verejooksu kahtlusel peab diagnoosi kinnitamiseks kohe tegema uuringud.
6. Metotreksaat võib oma toime tõttu **immuunsüsteemile** kahjustada vaksineerimistulemust ning mõjutada immunoloogiliste analüüsides tulemusi. Eriline ettevaatus on vajalik ka mitteaktiivsete krooniliste infektsioonide korral (nt võõtohatis, tuberkuloos, B- või C-hepatiit), mis võivad aktiveeruda. Ravi ajal metotreksaadiga ei tohi vaksineerida elusvaktsiinidega.

Väikestes annustes metotreksaadi kasutataval patsientidel võib tekkida pahaloomuline lümfoom ning sel juhul tuleb ravi katkestada. Kui lümfoomil ei ilmne spontaanse taandumise märke, tuleb alustada tsütotoksilist ravi.

Folaadi antagonistide, näiteks trimetoprimi või sulfametoksasooli samaaegne manustamine on tekitanud harvadel juhtudel ägeda megaloblastilise pantsütopeeniat.

Ravi ajal metotreksaadiga võivad tekkida uuesti kiiritusest põhjustatud dermatiit ja päikesepõletus (kiiritusele olnud reaktsiooni taastekkimine). UV-kiirguse ja metotreksaadi samaaegse manustamise mõjul võivad psoriaasikahjustused ägeneda.

Metotreksaadi eritumine väheneb patsientidel, kellel on kolmas jaotusruum (astsiid, pleuraefusioonid). Neid patsiente tuleb jälgida eriti hoolikalt toksilisuse suhtes ning nende annust tuleb vähendada või mõnel juhul metotreksaadi manustamine katkestada. Enne ravi alustamist metotreksaadiga tuleb pleuraefusioon ja astsiit dreneerida (vt lõik 5.2).

Diarröa ja haavandiline stomatiit võivad olla toksilised kõrvaltoimed ja tingida ravi katkestamist, vastasel korral võib tekkida hemorraagiline enteriit ja surm soole perforatsiooni tagajärjel.

Vitamiinipreparaadid või teised tooted, mis sisaldavad fool- või foliinhapet või nende derivaate, võivad metotreksaadi efektiivsust vähendada.

Metotreksaadi kasutamine psoriaasi ravis peab piirduma vaid mõõduka kuni raske psoriaasiga, mis ei allu piisavalt paiksetele ravimeetoditele, kuid alles pärast diagnoosi kinnitamist biopsiaga ja/või konsulteerimist dermatoloogiga.

Entsefalopaatiat/leukoentsefalopaatiat on esinenud metotreksaadiga ravi saanud onkoloogilistel patsientidel ja ei saa välistada ravi korral metotreksaadiga mitteonkoloogilistel näidustustel.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Metotreksaadiga (enamasti kombinatsioonis teiste immunosupressantidega) ravitavatel patsientidel on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtudest. PML võib lõppeda surmaga ja seda tuleb arvestada diferentsiaaldiagnostikas immuunpuudulikkusega patsientidel, kellel neuroloogilised sümptomid taastekivad või süvenevad.

Fertiilsus ja reproduktiivsus

Fertiilsus

On leitud, et metotreksaat põhjustab inimestel ravi ajal ja lühikest aega pärast ravi lõpetamist oligospermiat, menstruatsioonihäireid ja amenorröad ning vähendab viljakust, kahjustades manustamisperioodi ajal spermatogeneesi ja ovogeneesi. Ravi lõpetamisel need toimed arvatavasti taanduvad.

Teratogeensus – risk reproduktiivsusele

Metotreksaat põhjustab inimestel embrüotoksilisust, aborte ja loote väärarenguid. Seetõttu tuleb rasestumisvõimeliste naispatsientidega arutada võimalikke riske seoses toimega reproduktiivsusele, raseduse katkemisega ja kaasasündinud väärarengutega (vt lõik 4.6). Enne ravi alustamist Metex'iga tuleb kinnitada raseduse puudumine. Suguküpsed naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Nõuanded meeste rasestumisvastaste meetmete kohta on lõigus 4.6.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

Lapsed

Ei soovitata kasutada lastel vanuses < 3 aastat ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu selles populatsioonis (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Dilämmastikoksiid

Dilämmastikoksiidi kasutamine tugevdab metotreksaadi toimet folaadi metabolismile, suurendades toksilisuse, näiteks raske prognoosimatu müelosupressiooni ja stomatiidi riski. Ehkki seda toimet on võimalik vähendada kaltsiumfolinaadi manustamisega, tuleb vältida dilämmastikoksiidi ja metotreksaadi samaaegset kasutamist.

Alkohol, hepatotoksilised ravimid, hematotoksilised ravimid

Metotreksaadi hepatotoksilise toime tõenäosus suureneb regulaarsel alkoholi tarvitamisel ning samaaegselt teiste hepatotoksiliste ravimite kasutamisel (vt lõik 4.4). Samaaegselt teisi hematotoksilisi ravimeid (nt leflunomiid) kasutavaid patsiente tuleb eriti hoolikalt jälgida. Sama tuleb arvestada hematotoksiliste ravimite (nt leflunomiid, asatiopriin, retinoidid, sulfasalasiin) samaaegsel kasutamisel. Leflunomiidi kasutamisel koos metotreksaadiga võib suureneda pantsütopeenia ja hepatotoksilisuse esinemissagedus.

Metotreksaadi kasutamine samaaegselt retinoidide, näiteks atsitreiini või etretinaadiga suurendab hepatotoksilisuse ohtu.

Suukaudsed antibiootikumid

Suukaudsed antibiootikumid, näiteks tetratsükliinid, klooramfenikool ja mitteimenduvad laia toimespektriga antibiootikumid võivad soole mikrofloora või bakteriaalse ainevahetuse pärssimise tõttu häirida enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Antibiootikumid

Antibiootikumid, näiteks penitsilliinid, glükopeptiidid, sulfoonamiidid, tsiprofloksatsiin ja tsefalotiin, võivad üksikjuhtudel vähendada metotreksaadi renaalset kliirensit, seega võib metotreksaadi sisaldus seerumis suureneda ning samaaegselt tekkida veres ja seedetraktis avalduv toksilisus.

Plasmavalkudega ulatuslikult seonduvad ravimid

Metotreksaat seonduv plasmavalkudega ja selle võivad välja tõrjuda teised valkudega seotud ravimid, nagu salitsülaadid, diabeediravimid, diureetikumid, sulfoonamiidid, difenüülhüdantoinid, tetratsükliinid, klooramfenikool ja p-aminobensoehape ning happelised põletikuvastased ained, mis samaaegse kasutamise korral võivad põhjustada toksilisuse tõusu.

Probenetsiid, nõrgad orgaanilised happed, pürasoolid ja mittesteroidsed põletikuvastased ained

Probenetsiid, nõrgad orgaanilised happed, nagu lingudiureetikumid, ja pürasoolid (fenüülbutasoon) võivad vähendada metotreksaadi eritumist ning võib eeldada suuremaid seerumikontsentratsioone, mis kutsuvad esile suurema hematotoksilisuse. Samuti esineb toksilisuse suurenemise risk siis, kui väikeseannuselist metotreksaati kasutatakse koos mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite või salitsülaatidega.

Luuüdile kõrvaltoimet omavad ravimid

Ravimisel potentsiaalselt luuüdile kõrvaltoimeid tekitavate ravimitega (nt sulfoonamiidid, trimetoprim-sulfametoksasool, klooramfenikool, pürimetamiin) tuleks tähelepanu pöörata vereloome tugeva kahjustamise ohule.

Ravimid, mis võivad põhjustada folaadivaegust

Folaadivaegust põhjustavate ravimite (nt sulfoonamiidid, trimetoprim-sulfametoksasool) samaaegne manustamine võib suurendada metotreksaadi toksilisust. Kui foolhappevaegus juba esineb, tuleb seetõttu olla eriti ettevaatlik.

Fool- või foliinhapet sisaldavad tooted

Vitamiinipreparaadid või teised tooted, mis sisaldavad fool- või foliinhapet või nende derivaate, võivad metotreksaadi efektiivsust vähendada.

Teised reumaravimid

Metex'i manustamisel samaaegselt teiste reumaravimitega (nt kullaühendid, penitsillamiin, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin, asatiopriin, tsüklosporiin) metotreksaadi toksilise toime tugevnemist üldiselt oodata ei ole.

Sulfasalasiin

Metotreksaadi kasutamine koos sulfasalasiiniga võib tugevdada metotreksaadi toimet, andes aga samal ajal rohkem kõrvaltoimeid, kuna sulfasalasiin pärssib foolhappe sünteesi. Samas aga on nimetatud kõrvaltoimeid mitme uuringu käigus täheldatud vaid harvadel üksikjuhtudel.

Merkaptopuriin

Metotreksaat suurendab merkaptopuriini taset vereplasmas. Seega võib metotreksaadi kasutamisel koos merkaptopuriiniga osutada vajalikuks annust kohandada.

Prootonpumba inhibiitorid

Samaaegne kasutamine prootonpumba inhibiitorite, näiteks omeprasooli või pantoprasooliga, võib tekitada koostoimeid: metotreksaadi ja omeprasooli samaaegne manustamine on viinud metotreksaadi renaalse eliminatsiooni aeglustumisele. Koos pantoprasooliga kasutamisel on ühel juhul teatatud metaboliit 7-hüdroksümetotreksaadi renaalse eliminatsiooni aeglustumisest koos müalgia ja värinatega.

Teofülliin

Metotreksaat võib vähendada teofülliooni kliirensit; samaaegsel kasutamisel metotreksaadiga tuleb jälgida teofülliooni tasemeid.

Kofeiini või teofülliooni sisaldavad joogid

Ravi ajal metotreksaadiga tuleks vältida kofeiini või teofülliooni sisaldavate jookide (kohv, kofeiini sisaldavad karastusjoogid, must tee) ülemäärast tarbimist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/ rasestumisvastased meetmed naistel

Naised ei tohi ravi ajal metotreksaadiga rasestuda ning peavad metotreksaadiga ravi ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.4). Enne ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naisi teavitada metotreksaadiga seostatavast väärarengute riskist ja usaldusväärsete meetoditega, näiteks rasedustesti abil tuleb välistada rasedus. Ravi ajal tuleb rasedustesti vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastast meetodit ei ole mõnda aega kasutatud) korrata. Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada seoses raseduse vältimise ja planeerimisega.

Rasestumisvastased meetmed meestel

Ei ole teada, kas metotreksaat satub seemnerakkudesse. Katseloomadel tehtud uuringud on tõendanud metotreksaadi genotoksilist toimet ning seetõttu ei saa täielikult välistada riski, et metotreksaat avaldab genotoksilist toimet seemnerakkudele. Piiratud kliiniliste tõendite kohaselt ei ole juhul, kui meespartner on kasutanud väikeses annuses metotreksaati (vähem kui 30 mg nädalas), väärarengute või raseduse katkemise risk suurem. Suuremate annuste kasutamise kohta ei ole piisavalt andmeid, et hinnata väärarengute või raseduse katkemise riski pärast meespartneri kokkupuudet. Ettevaatusabinõuna on seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel soovitatav kasutada ravi ajal metotreksaadiga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Mehed ei tohi metotreksaadiga ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist olla spermadoonoriks.

Rasedus

Mitteonkoloogilistel näidustustel on metotreksaat raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui ravi ajal metotreksaadiga või kuni 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist tekib rasedus, tuleb tagada meditsiiniline nõustamine seoses metotreksaadi ravi kahjulike toimete riskiga lapsele ja teha ultraheliuuringud, et kinnitada loote normaalset arengut.

Katseloomadel tehtud uuringud on tõendanud metotreksaadi reproduktiivtoksilisust, eriti tiinuse esimesel trimestril (vt lõik 5.3). On tõendatud, et metotreksaat on inimestel teratogeenne, põhjustades teadaolevalt loote surma, raseduse katkemist ja/või kaasasündinud väärarenguid (nt kolju ja näopiirkonna, südame-veresoonkonna, kesknärvisüsteemi ja jäsemete väärarengud).

Metotreksaat on inimesele tugevalt teratogeenne ning suurendab iseenesliku aborti, üsasisese kasvupeetuse ja kaasasündinud väärarengute riski, kui seda manustatakse raseduse ajal.

- Iseeneslik abort tekkis 42,5% naistest, kes kasutasid raseduse ajal väikeses annuses (vähem kui 30 mg nädalas) metotreksaati, ning 22,5% naistest, kes kasutasid samal näidustusel muid ravimeid kui metotreksaat.
- Raseduse ajal väikeses annuses (vähem kui 30 mg nädalas) metotreksaati kasutanud naiste seas esines 6,6% elussündidest olulisi sünnidefekte, võrreldes 4% elussündidest naistel, kes kasutasid samal näidustusel muid ravimeid kui metotreksaat.

Metotreksaadi rasedusaegse kasutamise kohta suuremas annuses kui 30 mg nädalas ei ole piisavalt andmeid, kuid arvatavalt suurendab see iseenesliku aborti ja kaasasündinud väärarengute riski.

Kui metotreksaadi kasutamine lõpetati enne viljastumist, on teatatud normaalse kuluga rasedustest.

Imetamine

Metotreksaat eritub rinnapiima. Võimalike tõsiste kõrvaltoimete tõttu imetatavale lapsele on Metex imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Seetõttu peab imetamise lõpetama enne ravi alustamist ja kogu ravi ajaks.

Fertiilsus

Metotreksaat mõjutab spermatogeneesi ja ovogeneesi ning võib vähendada viljakust. Inimestel on metotreksaat põhjustanud oligospermiat, menstruatsioonihäireid ja amenorröad. Enamikul juhtudel kõnealused toimed pärast ravi lõpetamist taandusid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metex mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Ravi ajal võivad tekkida kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid, näiteks väsimus ja pearinglus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Metotreksaadi kõige tõsisemate kõrvaltoimete hulka kuuluvad luuüdi supressioon, pulmonaalne toksilisus, maksatoksilisus, neerutoksilisus, neurotoksilisus, trombembooliad, anafülaktiline šokk ja Stevensi-Johnsoni sündroom.

Metotreksaadi kõige sagedamini (väga sage) täheldatud kõrvaltoimete hulka kuuluvad seedetrakti häired, nt stomatiit, düspepsia, kõhuvalu, iiveldus, söögiisu kadu ja kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, nt ALAT, ASAT, bilirubiini ja aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine. Muud sageli (sage) esinevad kõrvaltoimed on leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia, peavalu, väsimus, uimasus, pneumoonia, interstitsiaalne alveoliit/pneumoniit, millega kaasnevad sageli eosinofiilia, suuhaavandid, diarröa, eksanteem, erüteem ja pruritus.

Kõrvaltoimete loetelu

Kõige olulisemad kõrvaltoimed on vereloomesüsteemi supressioon ja seedetrakti häired.

Kõrvaltoimete jaotamiseks nende esinemissageduse alusel on kasutatud järgmist liigitust: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: farüngiit.

Harv: infektsioon (sh inaktiivse kroonilise infektsiooni reaktiveerumine), sepsis, konjunktiviit.

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Väga harv: lümfoom (vt kirjeldus allpool).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia.

Aeg-ajalt: pantsütopeenia.

Väga harv: agranulotsütoos, raskekujuline luuüdi depressioon, lümfoproliferatiivsed häired (vt kirjeldus allpool).

Teadmata: eosinofiilia.

Immuunsüsteemi häired

Harv: allergilised reaktsioonid, anafülaktiline šokk, hüpogammaglobulineemia.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: *diabetes mellitus*'e kujunemine.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: depressioon, segasus.

Harv: meeleolu kõikumised.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, väsimus, uimasus.

Aeg-ajalt: pearinglus.

Väga harv: valu, lihasnõrkus või paresteesia, hüpesteesia, maitsetundlikkuse muutused (metallimaitse), krambid, meningism, akuutne aseptiline meningiit, paralüüs.

Teadmata: entsefalopaatia/leukoentsefalopaatia.

Silma kahjustused

Harv: nägemishäired.

Väga harv: nägemise halvenemine, retinopaatia.

Südame häired

Harv: perikardiit, perikardiefusioon, perikarditamponaad.

Vaskulaarsed häired

Harv: hüpotensioon, trombemboolia.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: pneumoonia, interstitsiaalne alveoliit/pneumoniit, millega sageli kaasneb eosinofiilia.

Potentsiaalsele raskele kopsukahjustusele (interstitsiaalne pneumoniit) viitavad sümptomid on: kuiv kinnine köha, õhupuudus ja palavik.

Harv: kopsufibroos, *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, hingeldus ja bronhiaalastma, pleuraefusioon.

Teadmata: epistaksis, kopsualveoolide verejooks.

Seedetrakti häired

Väga sage: stomatiit, düspepsia, iiveldus, isutus, kõhuvalu.

Sage: suuhaavandid, diarröa.

Aeg-ajalt: seedetrakti haavandid ja verejooks, enteriit, oksendamine, pankreatiit.

Harv: gingiviit.

Väga harv: hematemees, hematorröa, toksiline megakoolon.

Maksa ja sapiteede häired (vt lõik 4.4)

Väga sage: kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides (suurenenud ALAT, ASAT, aluseline fosfataas ja bilirubiin).

Aeg-ajalt: tsirroos, fibroos ja rasvmaksa kujunemine, seerumi albumiinitaseme vähenemine.

Harv: äge hepatiit.

Väga harv: maksapuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: eksanteem, erüteem, pruritus.

Aeg-ajalt: valgustundlikkus, juuste väljalangemine, reumaatiliste sõlmede tekkimine, nahahaavand, võõtohatis, vaskuliit, herpesetaolised lööbed, nõgestõbi.

Harv: pigmentatsiooni suurenemine, akne, petehhiad, ekhümoos, allergiline vaskuliit.

Väga harv: Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), väljendunud pigmentatsioon küüntel, äge paronühhia, furunkuloos, telangiektaasia.

Teadmata: naha eksfoliatsioon/eksfoliatiivne dermatiit.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: artralgia, müalgia, osteoporoos.

Harv: pingemurd.

Teadmata: lõualuu osteonekroos (lümfoproliferatiivsete häiretega kaasnev).

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: kusepõie põletik ja haavandid, neerufunktsiooni kahjustus, urineerimishäire.

Harv: neerupuudulikkus, oliguuria, anuuria, elektrolüütide tasakaalu häired.

Teadmata: proteinuuria.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: tupepõletik ja -haavandid.

Väga harv: sugutungihäire, impotentsus, günekomastia, oligospermia, menstruaaltsüklihäired, eritis tupest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: palavik, haavade paranemise halvenemine.

Teadmata: astenia, süstekoha nekroos, turse.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste sõltub annuse suurusel ja manustamissagedusest. Kuna rasked kõrvaltoimed võivad esineda ka väikeste annuste puhul, on tähtis patsientide regulaarne ja sagedane jälgimine.

Lümfoom/lümfo proliferatiivsed häired: teatatud on üksikutest lümfoomi ja muude lümfo proliferatiivsete häirete juhtudest, mille korral nähud pärast ravi metotreksaadiga taandusid.

Metotreksaadi subkutaanne manustamine on paikselts hästi talutav. Täheledatai ainult kergeid paikseid nahareaktsioone (näiteks kõrvetustunne, erüteem, turse, värvimuutus, kihelus, raske sügelus, valu), mis ravi jätkudes vähenesid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

Metotreksaadi toksilisus ilmneb põhiliselt vereloomesüsteemile.

Ravimeetmed üleannustamise korral

Spetsiaalne antidoot metotreksaadi toksiliste kõrvaltoimete neutraliseerimiseks on kaltsiumfolinaat.

Juhusliku üleannustamise puhul tuleb ühe tunni jooksul intravenoosselt või intramuskulaarselt manustada annus kaltsiumfolinaati, mis on suurem üleannustatud metotreksaadi annusest või sellega võrdne. Annustamist tuleb jätkata, kuni metotreksaadi seerumitase langeb alla 10^{-7} mol/l.

Suure üleannustamise korral on tõenäoliselt vajalik hüdratsioon ja uriini leelistamine, et vältida metotreksaadi ja/või selle metaboliitide sadestumist neerutuubulitesse. Hemodialüüs ega peritoneaaldialüüs ei ole metotreksaadi eritumist kiirendanud. Metotreksaadi kliirens on olnud efektiivne tugeva vahelduva hemodialüüsiga, kasutades kõrgvoo (*high-flux*) dialüsaatorit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised immunosupressandid; ATC-kood: L04AX03

Reumaravim krooniliste põletikuliste reumaatiliste haiguste ja juveniilse idiopaatilise artriidi poliartriitiliste vormide raviks. Immunomoduleeriv ja põletikuvastane aine Crohni tõve raviks.

Toimemehhanism

Metotreksaat on foolhappe antagonist, mis kuulub antimetaboliitide kui tsütotoksiliste ainete rühma. Ravimi toime seisneb ensüüm dihidrofolaadid reduktaasi konkureerivas pärssimises, mille kaudu see inhibeerib DNA sünteesi. Veel ei ole selge, kas metotreksaadi efektiivsus psoriaasi, psoriaatilise artriidi, kroonilise poliartriidi ja Crohni tõve raviks on tingitud põletikuvastasest või

immunosupressiivsest toimest, ning millisel määral aitab nimetatud toimetele kaasa metotreksaadi poolt tekitatud ekstratsellulaarse adenosini kontsentratsiooni tõus põletikukolletes.

Rahvusvahelised kliinilised ravijuhised kajastavad metotreksaadi kasutamist teisese valikuna Crohni tõvega patsientidel, kes ei talu esimese valiku immunomoduleerivaid aineid, nt asotiopriin (AZA) või 6-merkaptopuriin (6-MP), või ei allu ravile nendega.

Crohni tõve ravis metotreksaadiga läbi viidud uuringutes täheldatud kõrvaltoimed ei erinenud ravimi kumulatiivsetes annustes metotreksaadi juba teadaolevast ohutusprofiilist. Seega tuleb metotreksaadi kasutamisel Crohni tõve ravis järgida samasuguseid ettevaatusabinõusid nagu metotreksaadi kasutamisel teistel reumaatilistel ja mittereumaatilistel näidustustel (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Metotreksaat imendub pärast suukaudset manustamist seedetraktist. Väikestes annustes manustatuna (7,5 mg kuni 80 mg kehapiina m² kohta) on keskmine biosaadavus ligikaudu 70%, kuid võimalik on ka suur varieerumine isikute vahel ja samal isikul (25%...100%). Maksimaalsed kontsentratsioonid seerumis saavutatakse 1...2 tunni pärast.

Biosaadavus pärast subkutaanset, intravenooset ja intramuskulaarset süsti on võrreldav ja peaaegu 100%-line.

Jaotumine

Metotreksaat seondub seerumi valkudega ligikaudu 50% ulatuses. Jaotumisel kudedesse satub see polüglutamaatidena suurtes kontsentratsioonides eriti maksa, neerudesse ja põrna, kus see võib püsida nädalaid ja kuid. Väikestes annustes manustatuna satub metotreksaat tserebrospinaalvedelikku minimaalsetes kogustes. Lõplik poolväärtusaeg on keskmiselt 6...7 tundi ja varieerub märkimisväärselt (3...17 tundi). Patsientide puhul, kellel on kolmas jaotusruum (pleuraefusioon, astsiit), võib poolväärtusaeg olla normaalajast 4 korda pikem.

Biotransformatsioon

Ligikaudu 10% manustatud metotreksaadi annusest metaboliseeritakse maksas. Põhiline metaboliit on 7-hüdroksümetotreksaat.

Eritumine

Eritumine toimub peamiselt muutumatul kujul eelkõige renaaalselt, glomerulaarfiltratsiooni teel ja aktiivse eritumise teel proksimaalsetes tuubulites.

Ligikaudu 5%...20% metotreksaadist ja 1%...5% 7-hüdroksümetotreksaadist elimineeritakse sapi kaudu. Toimub selgelt enterohepaatiline tsirkulatsioon.

Neerukahjustuse korral aeglustub eritumine tunduvalt. Ei ole teada, kas eritumist pärsib ka maksakahjustus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsed näitavad, et metotreksaat kahjustab viljakust, on toksiline embrüole ja lootele ning teratogeenne. Metotreksaat on mutageenne *in vivo* ja *in vitro*. Kuna tavapäraseid kantserogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud ning kroonilise toksilisuse uuringud rottidega ei ole andnud üheseid tulemusi, **ei ole metotreksaati kantserogeensuse suhtes inimestele võimalik liigitada.**

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Soolhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida pen-süstlid välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pen-süstel on värvitu (klaasist) süstel (klorobutüülkummist) süstlakolvi ja kinnitatud süstenõelaga. Süstel on paigaldatud enesele manustamise seadmesse (pen).

Pakendi suurused:

Pen-süstleid, mis sisaldavad 0,15 ml (7,5 mg), 0,2 ml (10 mg), 0,25 ml (12,5 mg), 0,3 ml (15 mg), 0,35 ml (17,5 mg), 0,4 ml (20 mg), 0,45 ml (22,5 mg), 0,5 ml (25 mg), 0,55 ml (27,5 mg) või 0,6 ml (30 mg) lahust, turustatakse pakendites, milles on 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 ja 24 pen-süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimit tuleb käsitleda ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Rasedad tervishoiutöötajad ei tohi Metex'i käsitleda ega manustada.

Metotreksaat ei tohi puutuda kokku naha ega limaskestadega. Saastumise korral tuleb kokkupuutekohta kohe loputada rohke veega.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Juhised subkutaanseks kasutamiseks

Kõige sobivamad süstimiskohad on:

- reite ülaosa;
 - kõhupiirkond, välja arvatud naba ümbrus.
1. Puhastage valitud süstimiskoht ja selle ümbrus.
 2. Tõmmake kork otse ära.
 3. Süstekohta kergelt pigistades moodustage nahavolt.
 4. Volti tuleb hoida kuni Metex'i pen-süstli nahast eemaldamiseni pärast süstimist.
 5. Lükake Metex'i pen-süstel kindlalt 90-kraadise nurga all nahasse, et nupp vabastada. Seejärel vajutage nupule (klõps näitab süstimise algust).
 6. Süstimise poolelijäämise vältimiseks ärge eemaldage Metex'i pen-süstlit nahast enne süstimise lõppu. Sellele võib kuluda kuni 5 sekundit.
 7. Eemaldage Metex'i pen-süstel nahast sama 90-kraadise nurga all.
 8. Kaitsekate liigub automaatselt nõela peale tagasi ja sulgub.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa
Tel.: +49 4103-8006-0
Faks: +49 4103-8006-100

8. MÜÜGILOA NUMBRID

7,5 mg: 823613
10 mg: 823113
12,5 mg: 823013
15 mg: 822913
17,5 mg: 823313
20 mg: 823213
22,5 mg: 822813
25 mg: 823413
27,5 mg: 823513
30 mg: 822713

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.09.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.11.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2021