

## Navodilo za uporabo

### Metotreksat Ebewe 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

metotreksat

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Metotreksat Ebewe in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Metotreksat Ebewe
3. Kako uporabljati zdravilo Metotreksat Ebewe
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Metotreksat Ebewe
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Metotreksat Ebewe in za kaj ga uporabljamo

Metotreksat Ebewe vsebuje učinkovino metotreksat. Metotreksat spada med citotoksične učinkovine, ki se najpogosteje uporabljajo za ubijanje tumorskih celic.

Metotreksat Ebewe se uporablja za zdravljenje določenih vrst raka, kot so akutna limfoblastna levkemija (bolezen krvi ali kostnega mozga s povečanim številom belih krvničk), rak dojke in kostni rak.

Zdravnik vam bo pojasnil, kako vam zdravilo Metotreksat Ebewe lahko pomaga glede na bolezen, ki jo imate.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Metotreksat Ebewe

##### Ne uporabljajte zdravila Metotreksat Ebewe,

- če ste alergični na metotreksat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hujšo bolezen ledvic (zdravnik bo presodil o resnosti bolezni);
- če imate hujšo bolezen jeter (zdravnik bo presodil o resnosti bolezni);
- če imate motnje krvotvornega sistema (npr. po predhodnem obsevanju ali kemoterapiji);
- če vaš imunski sistem ne deluje pravilno (npr. zaradi AIDS-a);
- če uživate večje količine alkohola;
- če imate hudo okužbo ali če imate že pred zdravljenjem okužbo;
- če imate razjede v ustih in žrelu ali razjede v želodcu in črevesju;
- če dojite in dodatno za neonkološke indikacije (za zdravljenje nerakavih bolezni), če ste noseči (glejte poglavje »Nosečnost, dojenje in plodnost«);
- med zdravljenjem z zdravilom Metotreksat Ebewe ne smete prejeti živega cepiva (npr. proti rumeni mrzlici).

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Metotreksat Ebewe se posvetujte z zdravnikom.

Zdravljenje mora izvajati zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem tumorjev in z zadostnimi izkušnjami z zdravljenjem z metotreksatom.

Zdravnik vam bo predstavil možne koristi in tveganja pri zdravljenju z metotreksatom, vključno z zgodnjimi znaki in simptomi toksičnosti. Pozorno vas bo spremljal z namenom zgodnjega odkritja simptomov toksičnosti.

Če se pojavijo znaki in simptomi toksičnosti (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«), se morate takoj posvetovati z zdravnikom, ki se bo odločil za potrebno spremljanje simptomov in vam svetoval o nadaljnjem poteku zdravljenja.

Pred začetkom uporabe zdravila Metotreksat Ebewe se posvetujte z zdravnikom,

- če imate sladkorno bolezen in jemljete insulin;
- če imate neaktivno, dlje časa trajajočo okužbo (npr. tuberkulozo, hepatitis B ali C, pasovca (*herpes zoster*)), saj se lahko okužba ponovno izrazi (aktivira);
- če imate/ste imeli katero koli bolezen jeter ali ledvic;
- če imate/ste imeli težave z delovanjem pljuč;
- če imate prekomerno telesno maso;
- če se vam nenormalno nabira tekočina v trebuhu ali prostoru med pljuči in steno prsnega koša (trebušna vodenica, plevralni izliv).

#### *Delovanje jeter*

Metotreksat lahko poškoduje jetra.

Med zdravljenjem z zdravilom Metotreksat Ebewe se morate izogibati drugim zdravilom, ki lahko poškodujejo jetra, in ne smete piti alkohola.

Pred in med zdravljenjem mora zdravnik opraviti preiskave krvi, da preveri delovanje vaših jeter. Glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Metotreksat Ebewe", "Zdravilo Metotreksat Ebewe skupaj s hrano, pijačo in alkoholom" in poglavje 4.

#### *Delovanje ledvic*

Metotreksat lahko poškoduje ledvice.

Pred in med zdravljenjem mora zdravnik opraviti preiskave krvi, da preveri delovanje vaših ledvic. Stanja, ki povzročajo dehidracijo (premalo tekočine v telesu), kot so bruhanje, driska, vnetje dlesni, lahko povečajo toksičnost metotreksata. V teh primerih se bo zdravnik morda odločil prekiniti zdravljenje z metotreksatom. Glejte tudi poglavje 4.

#### *Krvotvorni sistem in imunski sistem*

Zdravljenje z metotreksatom lahko poškoduje kostni mozeg (depresija kostnega mozga).

Če je kostni mozeg poškodovan, lahko to povzroči okužbe in/ali močno krvavitev in anemijo. Zdravnik bo opravil preiskave krvi, da bo lahko čim prej začel z obravnavo teh stanj.

Če se pri vas pojavi zvišana telesna temperatura, vneto žrelo, razjede v ustih, gripi podobne težave, močna izčrpanost, modrice in krvavitve, se posvetujte z zdravnikom.

Metotreksat lahko vpliva na imunski sistem, zato lahko spremeni rezultate testov (imunološki postopki za beleženje imunske reakcije) in rezultate cepljenja.

#### *Živčni sistem*

Pri bolnikih, ki so prejeli metotreksat intravensko, so poročali o poškodbah možganov (encefalopatiji/levkoencefalopatiji) s smrtnim izidom. Obstajajo tudi poročila o encefalopatiji pri bolnikih, ki so jemali metotreksat peroralno.

Če prejimate metotreksat intratekalno (injiciranje v centralni živčni sistem), vas bodo zelo natančno spremljali.

#### *Koža*

Metotreksat lahko povzroči občutljivost kože na sončno svetlobo, zato se morate izogibati dolgotrajnemu izpostavljanju sončni svetlobi.

Prav tako ne smete v solarij, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če ste imeli po zdravljenju z obsevanjem težave s kožo (dermatitis, povzročen z obsevanjem) ali sončne opekline, se lahko te med zdravljenjem z metotreksatom znova pojavijo (spominska reakcija). Glejte poglavje 4 glede resnejših kožnih reakcij (Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem).

#### *Prebavni trakt*

Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko pojavijo resni zapleti v prebavilih. V tem primeru je treba zdravljenje ustaviti.

Če imate kakršne koli težave s prebavnim traktom, se posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4).

#### *Okužbe*

Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko pojavijo okužbe, ki so lahko tudi smrtne.

Če opazite kakršne koli znake okužbe, se posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4).

#### *Pljuča*

Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko pojavijo resni zapleti s pljuči. V tem primeru je treba zdravljenje ustaviti.

Če imate težave z dihanjem ali pljuči, se posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4).

Pri uporabi metotreksata pri bolnikih z osnovno revmatološko boleznijo so poročali o akutni krvavitvi iz pljuč.

#### *Tumorji*

Če imate hitro rastoči tumor, se lahko pri vas pojavi sindrom lize tumorja; glejte tudi poglavje 4.

Lahko se pojavi rak bezgavk (maligni limfom), ki je v nekaterih primerih izzvenel po prekinitvi zdravljenja z metotreksatom. Če se pojavijo limfomi, je treba zdravljenje z metotreksatom takoj prekiniti. Zdravljenje limfoma je potrebno le, če limfom po prenehanju uporabe ne izzveni.

#### **Priporočeni nadaljnji pregledi in previdnostni ukrepi:**

Tudi če se metotreksat uporablja v majhnih odmerkih, se lahko pojavijo resni neželeni učinki.

Zdravnik bo opravljal preglede in laboratorijske preiskave, da se jih pravočasno prepozna.

#### Pred začetkom zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik morda opravil krvne preiskave, da bo preveril, ali imate dovolj krvnih celic, kakšno je delovanje ledvic in jeter, serumski albumin (beljakovina v krvi) in status hepatitisa (okužba jeter). Zdravnik bo morda preveril tudi, če imate tuberkulozo in naročil rentgensko slikanje prsnega koša ter preiskavo delovanja pljuč.

#### Med zdravljenjem

Zdravnik lahko opravi naslednje preiskave:

- pregled sluznice ust in žrela, če nastajajo spremembe, vnetja in razjede;
- preiskave krvi za preverjanje števila krvnih celic in ravni metotreksata v serumu;
- preiskave krvi za preverjanje delovanja jeter;
- preiskave krvi za preverjanje delovanja ledvic;
- preveri dihanje in če je potrebno preveri delovanje pljuč.

#### **Ne zamudite dogovorjenih terminov za krvne preiskave in druge preglede!**

Zdravnik vam lahko na podlagi rezultatov teh preiskav prilagodi zdravljenje.

#### Uporaba pri starejših

Starejši morajo biti med zdravljenjem z metotreksatom pod posebno skrbnim zdravniškim nadzorom, da se čim prej prepoznajo morebitni neželeni učinki.

Pri višji starosti pride do zmanjšanega delovanja jeter in ledvic ter zmanjšanih zalog folatov, zato je pri starejših bolnikih morda potrebno zmanjšanje odmerka.

Za starejše bolnike (> 55 let) so razvili prilagojene protokole zdravljenja (npr. za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije).

### Otroci in mladostniki

Pri otrocih je treba metotreksat uporabljati previdno.

Za določitev ustreznega odmerka in načina uporabe je treba upoštevati protokole zdravljenja.

Metotreksat začasno vpliva na proizvodnjo semenčic in jajčec. Metotreksat lahko povzroči splav in hude prirojene okvare pri otroku. V času prejemanja metotreksata in še vsaj 6 mesecev po koncu zdravljenja z metotreksatom morata s partnerjem poskrbeti, da ne bosta spočela otroka. Glejte tudi poglavje "Nosečnost, dojenje in plodnost".

### **Druga zdravila in zdravilo Metotreksat Ebewe**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Posebej pomembno je, da poveste zdravniku, če uporabljate:

- zdravila, ki lahko poškodujejo jetra, npr.
  - azatioprin (uporablja se za preprečitev zavrnitve po presaditvi organa);
  - leflunomid (uporablja se za zdravljenje revmatoidnega artritisa);
  - retinoidi (uporabljajo se za zdravljenje kožnih bolezni);
  - sulfasalazin (uporablja se za zdravljenje revmatoidnega artritisa in za zdravljenje vnetja črevesja);
- zdravila za zdravljenje revmatoidnega artritisa ali luskavice, kot so spojine z zlatom, penicilamin, hidroksiklorokin, sulfasalazin, azatioprin in ciklosporin;
- zdravila za lajšanje bolečin in/ali zdravljenje vnetij (nesteroidna antirevmatična zdravila/NSAID, kot so ibuprofen, indometacin, fenibutazon, amidopiridini in acetilsalicilna kislina), tudi če so na voljo brez recepta;
- zdravila za zdravljenje raka (citostatiki, npr. doksorubicin, merkaptopurin, prokarbazin, cisplatin, L-asparaginaza, vinkristin, citarabin in 5-fluorouracil);
- antibiotike (npr. penicilini, sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol, tetraciklini, ciprofloksacin, pristinamicin in kloramfenikol);
- pomirjevala (npr. benzodiazepini, kot sta lorazepam in alprazolam);
- kortikosteroide (za zdravljenje različnih vrst bolezni, alergijskih/dihalnih težav in kožnih bolezni);
- p-aminobenzojsko kislino (za zdravljenje kožnih bolezni);
- peroralne kontraceptive;
- triamteren (npr. za zdravljenje visokega krvnega tlaka in srčnega popuščanja);
- holestiramin (uporablja se za zdravljenje visokih ravni holesterola);
- fenitoin in fenobarbital (za preprečevanje krčev);
- probenecid (za zdravljenje putike);
- p-aminohipurno kislino (uporablja se za preverjanje delovanja ledvic);
- pirimetamin (uporablja se za preprečevanje in zdravljenje malarije);
- zdravila za zdravljenje hude zgage ali razjed v prebavnem traktu (zaviralci protonske črpalke, npr. omeprazol, pantoprazol, lansoprazol);
- teofilin (uporablja se za zdravljenje astme in drugih pljučnih bolezni);
- amjodaron (za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa);
- anestezijo na osnovi dušikovega oksida (posvetujte se z zdravnikom, če ste naročeni na operacijo, kjer boste prejeli anestezijo);
- koncentrate eritrocitov (za transfuzijo krvi);
- zdravila in vitaminske pripravke, ki vsebujejo folno kislino;
- levetiracetam (zdravilo za zdravljenje epileptičnih napadov).

Med zdravljenjem z metotreksatom ne smete prejeti živih cepiv. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.

Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko cepite proti pljučnici in gripi.

## **Zdravilo Metotreksat Ebewe skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

Med zdravljenjem z zdravilom Metotreksat Ebewe ne smete uživati alkohola, ker bi to lahko povečalo tveganje za neželene učinke, zlasti na jetra.

Zdravnik ali farmacevt vam bosta morda priporočila, da pijete veliko brezalkoholnih tekočin. To lahko pomaga pri spiranju zdravila iz telesa in preprečevanju težav z ledvicami.

## **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### Nosečnost

Ne uporabljajte zdravila Metotreksat Ebewe med nosečnostjo, razen če vam ga je zdravnik predpisal za onkološko zdravljenje. Metotreksat lahko povzroči prirojene okvare, škoduje nerojenim otrokom ali povzroči splav. Povezan je z malformacijami lobanje, obraza, srca in krvnih žil, možganov in okončin. Zato je zelo pomembno, da ga nosečnice ali ženske, ki načrtujejo nosečnost, ne jemljejo, razen če se uporablja za onkološko zdravljenje.

Pri neonkoloških indikacijah je treba pri ženskah v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z ustreznimi metodami, kot je test nosečnosti, izključiti nosečnost.

Zdravila Metotreksat Ebewe ne uporabljajte, če poskušate zanositi. Med zdravljenjem z metoteksatom in še vsaj 6 mesecev po koncu zdravljenja ne smete zanositi. Zato morate v tem celotnem obdobju poskrbeti za zanesljivo kontracepcijo (glejte tudi poglavje „Opozorila in previdnostni ukrepi“).

Če med zdravljenjem zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči, se čim prej pogovorite z zdravnikom. Če med zdravljenjem zanosite, vam mora zdravnik svetovati o tveganjih za škodljive učinke na otroka med zdravljenjem.

Če želite zanositi, se morate posvetovati z zdravnikom, ki vas lahko napoti k specialistu pred načrtovanim začetkom zdravljenja.

### Dojenje

Ker metotreksat prehaja v materino mleko in ima lahko toksične učinke pri dojenih dojenčkih, med zdravljenjem ne dojite. Če zdravnik meni, da je zdravljenje z metoteksatom v obdobju dojenja nujno, morate prenehati dojit.

### Plodnost

Metotreksat lahko tudi zmanjša zmožnost, da v času zdravljenja in še kratek čas po prenehanju zdravljenja zanosite.

Če želite zanositi, se pogovorite z zdravnikom, ki vas bo napotil na posvet k specialistu.

### Plodnost pri moških

Razpoložljivi dokazi ne kažejo na povečano tveganje za malformacije ali splav, kadar oče jemlje metotreksat (manj kot 30 mg/teden). Vendar tveganja ni mogoče popolnoma izključiti in na voljo ni nobenih informacij v zvezi z višjimi odmerki metoteksata. Metotreksat je lahko genotoksičen. To pomeni, da lahko povzroči genske mutacije. Metotreksat lahko vpliva na tvorbo semenske tekočine, kar je povezano z možnostjo za prirojene okvare.

Med zdravljenjem z metoteksatom in še vsaj 6 mesecev po koncu zdravljenja ne bi smeli spočeti otroka ali darovati sperme. Ker lahko zdravljenje raka z višjimi odmerki metoteksata povzroči neplodnost in genske mutacije, se bolnikom, ki se zdravijo z odmerki, višjimi od 30 mg/teden, svetuje, da premislijo o možnosti shranjevanja sperme pred začetkom zdravljenja (glejte tudi poglavje „Opozorila in previdnostni ukrepi“).

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Med zdravljenjem z zdravilom Metotreksat Ebewe se lahko pojavijo neželeni učinki na centralno živčevje, npr. utrujenost in vrtoglavica, ki lahko poslabšajo sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Ti učinki so lahko še izrazitejši, če zaužijete alkohol.

### **Zdravilo Metotreksat Ebewe vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 0,43 mmol (ali 9,7 mg) natrija na ml.

To zdravilo vsebuje 48,5 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 5 ml vialo. To je enako 2,4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

To zdravilo vsebuje 97 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 10 ml vialo. To je enako 4,85 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

To zdravilo vsebuje 485 mg natrija na 50 ml vialo.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če potrebujete 40 ml (4000 mg) ali več dnevno v daljšem časovnem obdobju, še posebno, če so vam svetovali dieto z majhnim vnosom soli (natrija).

### **3. Kako uporabljati zdravilo Metotreksat Ebewe**

Zdravilo Metotreksat Ebewe vam bo dalo zdravstveno osebje. Ne uporabljajte ga sami.

Odmerek zdravila, ki ga boste prejeli, je odvisen od bolezni, zaradi katere se zdravite, zdravstvenega stanja, starosti, telesne mase ali telesne površine in delovanja ledvic.

Če imate težave z ledvicami, bo zdravnik morda zmanjšal odmerek, odvisno od tega, kako vaše ledvice delujejo.

Če imate težave z jetri, zlasti če so te nastale zaradi alkohola, bo zdravnik glede uporabe zdravila Metotreksat Ebewe zelo pazljiv ali pa vam ga sploh ne bo predpisal.

Med zdravljenjem bo zdravnik opravljal krvne preiskave, da bi preveril vaše krvne celice in se prepričal, ali vaša jetra in ledvice pravilno delujejo. Pomembno je, da ne izpustite nobene krvne preiskave.

Če menite, da je učinek zdravila Metotreksat Ebewe premočan ali prešibak, se pogovorite z zdravnikom.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Metotreksat Ebewe, kot bi smeli**

Zdravilo Metotreksat Ebewe vam bo dalo zdravstveno osebje, zato je malo verjetno, da ga boste prejeli preveč.

Če še vedno menite, da ste prejeli preveč zdravila Metotreksat Ebewe, se posvetujte z zdravnikom. Simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo nastajanje podplutb ali krvavitve, neobičajno telesno šibkost, rane v ustih, siljenje na bruhanje, bruhanje, črno ali krvavo blato, izkašljevanje krvi ali bruhanje kavni usedlini podobne vsebine in zmanjšano izločanje urina.

Po intratekalni uporabi se lahko pojavijo simptomi, kot so: glavobol, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje, epileptični napadi ali krči ter poškodbe možganov (encefalopatija).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki so običajno odvisni od odmerka in trajanja zdravljenja z metotrekساتom. Vendar pa se lahko hudi neželeni učinki, zaradi katerih se zdravljenje prekine ali preneha, pojavijo že pri majhnih

odmerkih. Neželeni učinki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem. Večina neželenih učinkov izzveni, če se jih ugotovi dovolj zgodaj.

Neželeni učinki tudi po prekinitvi zdravljenja z metotreksatom ne izzvenijo vedno.

Nekateri hudi neželeni učinki, navedeni spodaj, lahko v zelo redkih primerih povzročijo nenadno smrt. Obstaja tudi tveganje, da se nekateri neželeni učinki pojavijo po določenem času. Posvetujte se z zdravnikom.

Takoj obvestite zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov, saj so to lahko znaki hudega in morda življenje ogrožajočega neželenega učinka. Zdravnik se bo morda odločil prekiniti zdravljenje.

- Alergijske reakcije, kot so nenadno sopenje, težave z dihanjem, otekanje očesnih vek, obraza ali ustnic (kar lahko povzroči težave pri požiranju), izpuščaj ali srbenje (zlasti po vsem telesu), saj so to lahko znaki hude alergijske reakcije.
- Težave s pljuči (simptomi so lahko splošna bolezen, suh, dražeč kašelj, kratka sapa, zadihanost v mirovanju, bolečine v prsnem košu ali zvišana telesna temperatura); to so lahko znaki okužbe pljuč (pljučnica, pnevmonitis, alveolitis).
- Simptomi poškodbe jeter, kot so porumenelost kože in beločnic (zlatenica), temen urin, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje, zmanjšan apetit, bolečina na desni strani trebuha in srbenje.
- Simptomi poškodbe ledvic, kot so otekanje rok, gležnjevi in stopal ali zmanjšana količina urina ali izostanek izločanja urina - to so lahko simptomi odpovedi ledvic.
- Simptomi okužb, kot so zvišana telesna temperatura, bolečina, vneto žrelo; metotreksat lahko zmanjša sposobnost obrambe proti okužbam. Lahko se pojavijo hude okužbe, kot je posebna oblika okužbe pljuč (pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii*) in sepsa.
- Zvišana telesna temperatura, boleče žrelo, razjede v ustih, splošno slabo počutje in huda izčrpanost, krvavitve iz nosu ali majhne rdeče lise na koži. To so lahko znaki slabega delovanja kostnega mozga.
- Razjede v ustih.
- Bolečine v predelu želodca (zgornjem delu trebuha), slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje ali zvišana telesna temperatura; to lahko povzroči vnetje trebušne slinavke.
- Hude bolečine v trebuhu, zvišana telesna temperatura, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje, huda driska, kri v blatu ali spremembe pri odvajanju blata, ker so to lahko znaki resnih zapletov v prebavnem traktu, npr. razjed ali perforacije želodca ali črevesja.
- Hude kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem): začnejo se z rdečimi pikami ali lisami po telesu, pogosto z mehurji na sredini. Te kožne reakcije spremlja splošno slabo počutje in zvišana telesna temperatura. Izpuščaj se lahko poslabša v hudo luščenje ali nastanek mehurjev na koži, kar je lahko življenje ogrožajoče.
- Simptomi, povezani s krvnim strdkom (trombembolični dogodek), kot so bolečina ali stiskanje v prsih, bolečina v rokah, hrbtu, vratu ali čeljusti, težko dihanje, otrplost ali šibkost na eni strani telesa, težave z govorom in omotica.
- Kašelj, bolečine v prsih, nenadna kratka sapa ali izkašljevanje krvi; to so lahko simptomi pljučne embolije (krvni strdek v pljučih).
- Simptomi, povezani s sindromom lize tumorja; različni simptomi, povezani s prebavili (slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje, driska), srcem (nereden srčni utrip), ledvicami (zmanjšana količina urina, kri v urinu) ter živci in mišicami (krči, šibkost).

Poročali so tudi o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- spremembe števila belih krvnih celic (levkocitopenija) in krvnih ploščic (trombocitopenija)
- glavobol, vrtoglavica
- kašelj
- izguba apetita, driska (zlasti v prvih 24 - 48 urah zdravljenja z zdravilom Metotreksat Ebewe), bolečine v trebuhu, navzea (slabost s siljenjem na bruhanje), bruhanje, vnetje in razjede v ustih in žrelu (zlasti v prvih 24 - 48 urah zdravljenja z zdravilom Metotreksat Ebewe)

- zvišanje ravni jetrnih encimov
- izpadanje las
- zmanjšano izločanje kreatinina (lahko se odkrije s testom, ki ga opravi zdravnik, in kaže na zmanjšano delovanje ledvic)
- utrujenost, splošno slabo počutje

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- pasovec (herpes zoster)
- spremembe števila rdečih krvnih celic (anemija); poškodba kostnega mozga, ki lahko privede do hudega zmanjšanja števila belih krvnih celic (agranulocitoza) ali vseh krvnih celic (pancitopenija)
- zaspanost, mravljinčenje
- pordele oči (konjunktivitis)
- izpuščaji, rdečina, srbenje, povečana občutljivost kože na sončno svetlobo, razjede na koži

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- večje tveganje za okužbe/vnetja zaradi zavrtega imunskega sistema
- določena vrsta raka, imenovana limfom, ki lahko izzveni po prenehanju zdravljenja z metotreksatom
- sladkorna bolezen
- depresija
- paraliza ene strani telesa, zmedenost, epileptični krči
- vnetje krvnih žil (vaskulitis), alergijski vaskulitis
- razrast vezivnega tkiva v pljučih (pljučna fibroza), tekočina med segmenti pljuč (pleuralni izliv)
- poškodbe jeter (hepatotoksičnost), razpad maščobnega tkiva, fibroza (razrast vezivnega tkiva), ciroza (sprememba zgradbe tkiva z zatrdlinami in porušenje običajne zgradbe jeter), znižanje ravni serumskega albumina (vrsta beljakovin v krvi)
- hude toksične reakcije: tvorba območij z mehurčki, ki so podobni poškodbam kože pri okužbi z virusom herpesa (izbruhi herpetiformnih kožnih izpuščajev)
- koprivnica, potemnitev kože, vozlički pod kožo (noduloza), upočasnjeno celjenje ran
- bolečine v sklepih ali mišicah, krhke kosti (osteoporoz)
- vnetje in razjede v sečnem mehurju (lahko se pojavi kri v urinu); težave s praznjenjem mehurja, boleče uriniranje, malo ali nič urina
- napake pri razvoju ploda
- vnetje in razjede nožnice
- zvišana telesna temperatura

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- anemija, povezana s povečanimi rdečimi krvnimi celicami (megaloblastna anemija)
- spremembe razpoloženja, prehodne motnje zaznavanja
- paraliza, težave z govorom, poškodba beline možganov (levkoencefalopatija)
- motnje vida (lahko so hude); strdki v venah mrežnice (tromboza mrežnice)
- nizek krvni tlak (hipotenzija), zapleti zaradi krvnih strdkov v venah in arterijah (trombembolični dogodki)
- vnetje žrela (faringitis), prekinitev dihanja
- vnetje prebavnega trakta, vnetje dlesni, črno ali katranasto blato,
- vnetje jeter (hepatitis)
- akne, rdeče ali vijolične lise, izpuščaji nad ravnijo kože, modrice, potemnitev nohtov, izpadanje nohtov
- stresni zlom
- povišanje ravni sečnine, kreatinina in sečne kisline v krvi (znaki težav z ledvicami), porast koncentracije sečnine ali drugih nebeljakovinskih dušikovih spojin v krvi (azotemija)
- splav
- spremembe menstrualnega cikla in zmanjšanje tvorbe sperme, ki se po koncu zdravljenja vrmeta v normalno stanje

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- vnetje jeter, ki ga povzroča virus herpesa (hepatitis, povzročen z virusom *Herpes simplex*)



- glivične okužbe (histoplazmoza, kriptokokoza), virusne okužbe (okužbe s citomegalovirusi, vključno s pljučnico), razsejani *Herpes simplex*, bakterijske okužbe (nokardioza)
- anemija, ki jo povzroča nezadostna tvorba rdečih krvnih celic (aplastična anemija), zmanjšanje števila belih krvnih celic (eozinofilija, nevtropenija), oteklost žlez v glavi in vratu, v pazduhah in v dimljah (delno reverzibilno), nenadzorovano povečanje števila limfocitov (delno reverzibilno)
- znižano število protiteles v krvi (hipogamaglobulinemija)
- šibkost mišic in bolečine v rokah in nogah, kovinski okus, akutni aseptični meningitis s simptomi, kot so hud glavobol, zvišana telesna temperatura, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje in izguba zavesti, poškodbe/težave z možganskimi živci
- otekline okoli očesa, vnetje očesne veke, povečana tvorba solz, povečana občutljivost na svetlobo, prehodna slepota, izguba vida
- vnetje osrčnika (perikarditis), tekočina med deli srca (perikardialni izliv), poslabšanje polnjenja srca zaradi izliva v osrčnik (perikardialna tamponada)
- kronična poškodba pljučne zgradbe, astmi podobne reakcije, vključno s kašljem, težave z dihanjem, nenormalni rezultati testov delovanja pljuč
- bruhanje krvi
- propad celic jeter (akutna nekroza jeter), razpadanje jeter, odpoved jeter
- okužba lasnih mešičkov (furunkuloza), vidna in trajna razširitev kapilar pod kožo (teleangiektazija), vnetje nohtne posteljice
- kri v urinu, povečano izločanje beljakovin v urinu
- smrt ploda
- zmanjšana tvorba jajčec in sperme, neplodnost, motnje cikla, izguba spolnega poželenja, impotenca, izcedek iz nožnice, povečanje prsi pri moškem (ginekomastija)
- limfoproliferativne motnje (prekomerno povečanje števila belih krvnih celic)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- pljučnica, ponovna aktivacija okužbe s hepatitisom B, poslabšanje okužbe s hepatitisom C
- poškodbe živčnega sistema (nevrotoksičnost), vnetje možganske ovojnice (arahnoiditis), paraliza nog (paraplegija), togost celega telesa (stupor), napačna koordinacija pri gibanju mišic, demenca, zvišanje tlaka v cerebrospinalni tekočini (liquor cerebrospinalis) s simptomi, kot so glavobol, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje, visok krvni tlak, zmedenost
- bolečina v prsnem košu
- pomanjkanje kisika (hipoksija)
- vnetje trebušne mreže (peritoneja), za katerega so značilne bolečine v trebuhu in občutljivost na pritisk; vnetje jezika
- reakcija na zdravilo z izpuščaji po celem telesu in povišanjem ravni eozinofilcev (posebna vrsta krvnih celic) v krvi (tako imenovani DRESS sindrom), vnetje kože
- propadanje kostne mase (osteonekroza)
- prenehanje delovanja mehurja in spolnih organov (urogenitalna disfunkcija)
- drgetanje
- pordelost in luščenje kože
- poškodba čeljustne kosti (zaradi prekomernega povišanja belih krvnih celic)

Drugi možni zapleti, povezani z dajanjem metotreksata neposredno v centralno živčevje (intratekalna uporaba) vključujejo arahnoiditis (vnetje možganske ovojnice), ki povzroča simptome, kot so glavobol, bolečine v hrbtu, trd vrat in zvišana telesna temperatura; subakutno mielopatijo (vnetje kostnega mozga), ki lahko povzroča simptome, kot so pareza (nepopolna paraliza okončin)/paraplegija (paraliza nog); kronično levkoencefalopatijo, za katero je značilna zmedenost, spremembe razpoloženja, zaspanost, težave z usklajevanjem gibanja, demenca, epileptični napadi in koma. Ti simptomi se lahko stopnjujejo do nastopa smrti. Obstaja verjetnost, da kombinacija obsevanja glave in intratekalne uporabe metotreksata poveča tveganje za pojav levkocencefalopatije.

Pri intramuskularni uporabi metotreksata se lahko pojavi pekoč občutek ali ognojek.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Metotreksat Ebewe

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Odpadni material je treba uničiti po standardnih bolnišničnih postopkih, ki se nanašajo na citotoksične snovi in so skladni z obstoječo zakonodajo na področju odstranjevanja nevarnih odpadkov.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Metotreksat Ebewe

- Učinkovina je metotreksat.  
1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg metotreksata.
- Drugi sestavini zdravila sta natrijev hidroksid in voda za injekcije.

### Izgled zdravila Metotreksat Ebewe in vsebina pakiranja

Metotreksat Ebewe je bistra temnorumena raztopina.

Velikosti pakiranj:

Posamično pakiranje z 1 vialo (500 mg/5 ml, 1000 mg/10 ml, 5000 mg/50 ml).

Večkratno pakiranje s 5 vialami (500 mg/5 ml, 1000 mg/10 ml, 5000 mg/50 ml).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila Metotreksat Ebewe

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG

Mondseestrasse 11

A-4866 Unterach

Avstrija

**Proizvajalca**

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG  
Mondseestrasse 11  
A-4866 Unterach  
Avstrija

Fareva Unterach GmbH  
Mondseestrasse 11  
A-4866 Unterach  
Avstrija

**Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:**

Belgija: Methotrexate Sandoz  
Danska: Methotrexat Ebewe  
Estonija: Methotrexate Ebewe  
Grčija: Methotrexat Ebewe  
Španija: Metotrexato Ebewe  
Finska: Methotrexat Ebewe  
Irska: Methotrexate Ebewe  
Italija: Metotrexato Sandoz 100mg/ml -soluzione iniettabile  
Luksemburg: Methotrexate Sandoz  
Nizozemska: Methotrexaat Sandoz  
Norveška: Methotrexat Ebewe  
Portugalska: Metotrexato Sandoz  
Švedska: Methotrexate Ebewe  
Slovenija: Metotreksat Ebewe

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne 25. 6. 2021.**

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Parenteralni pripravki z metotreksatom ne vsebujejo protimikrobnih konzervansov. Zato je treba neporabljeno raztopino zavreči.

Parenteralne pripravke z metotreksatom lahko pripravite z naslednjimi intravenskimi raztopinami za infundiranje: 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida, 5-odstotno raztopino glukoze, 10-odstotno raztopino glukoze in Ringerjevega laktata.

Z drugimi zdravili se Metotreksat Ebewe ne sme mešati v istem vsebniku za infundiranje.

Metotreksat 100 mg/ml se daje intravensko.

Metotreksat 100 mg/ml koncentrat za infundiranje ni primeren za intratekalno, intramuskularno in intraarterijsko aplikacijo, ker bi bile potrebne skrajne razredčitve. Za te namene je treba uporabiti pripravek z nižjo koncentracijo.

Kemijska in fizikalna stabilnost je dokazana za 24 ur. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za razmere shranjevanja odgovoren uporabnik.

**Ravnanje s citostatiki**

S citostatiki sme ravnati samo posebej usposobljeno osebje in samo v prostorih, ki so za to ustrezno opremljeni. Delovne površine morajo biti prekrite s plastificiranim vpojnim papirjem, ki se po uporabi zavrže.

Treba je uporabljati zaščitne rokavice in očala, da se prepreči morebiten stik s kožo ali očmi.

Metotreksat ne tvori mehurjev in praviloma ne povzroča poškodb na koži. Vendar je treba kožo nemudoma izprati z vodo, če metotreksat pride v stik z njo. Prehodno skelenje se lahko ublaži z blago kremo. Če obstaja nevarnost, da je prišlo do absorpcije večje količine metotreksata (ne glede na način absorpcije), je treba uvesti zdravljenje z levkovorinom.

S citostatiki ne smejo ravnati nosečnice.

Odpadni material uničite po standardnih bolnišničnih postopkih, ki se nanašajo na citotoksične snovi in so skladni z obstoječo zakonodajo na področju odstranjevanja nevarnih odpadkov.