

**Prospect: Informații pentru utilizator****Metotrexat Ebewe 10 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută**  
Metotrexat

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă observați oricare reacție adversă, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Metotrexat Ebewe și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Metotrexat Ebewe
3. Cum să utilizați Metotrexat Ebewe
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Metotrexat Ebewe
6. Conținutul ambalajului și alte informații

**1. Ce este Metotrexat Ebewe și pentru ce se utilizează**

Metotrexat Ebewe este un medicament care conține metotrexat. Metotrexat este o substanță cu următoarele proprietăți:

- interferează cu factorul de creștere al anumitor celule din organism care se înmulțesc rapid (medicament antitumoral)
- scade reacțiile nedorite de apărare, contra propriului organism (imunosupresor) și
- are efecte antiinflamatorii

Metotrexat Ebewe este utilizat la pacienți cu:

- Poliartrită reumatoidă activă (PR) la pacienții adulți
- Forme poliartritice (când sunt implicate cinci sau mai multe articulații) ale artritei juvenile (copii cu vârstă > 3 ani) idiopatice active (AJI) forme severe, când răspunsul la medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat.
- Forme severe, recalcitrante, dezabilitante de psoriazis, care nu răspund la alte forme de terapie convențională cum ar fi fototerapia, PUVA și retinoizii și psoriazis sever care afectează articulațiile (artrită psoriazică), la pacienții adulți.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Metotrexat Ebewe

Adresați-vă medicului sau farmacistului înainte să utilizați Metotrexat Ebewe dacă aveți întrebări suplimentare.

### Nu utilizați Metotrexat Ebewe

- dacă sunteți alergic la metotrexat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerați la pct. 6).
- dacă ați avut infecții severe și/sau aveți infecții în prezent
- dacă aveți o inflamație la nivelul gurii sau ulcerații gastro-intestinale active
- dacă aveți afectare semnificativă a rinichilor (medicul dumneavoastră va decide severitatea bolii)
- dacă aveți afectare semnificativă a ficatului (medicul dumneavoastră va decide severitatea bolii)
- dacă aveți tulburări ale sistemului de formare a sângelui (medicul dumneavoastră va decide severitatea bolii)
- în caz de consum în exces de alcool etilic, dacă aveți o boală hepatică cauzată de alcool sau alte afecțiuni hepatice cronice
- dacă aveți afectat sistemul imunitar (ex. SIDA)
- dacă sunteți gravidă sau alăptați (vezi pct. „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”)

### Atenționări și precauții

Atenționări importante referitoare la administrarea metotrexatului:

Metotrexatul trebuie utilizat numai o dată pe săptămână pentru tratamentul bolilor reumatismale sau a bolilor pielii.

Utilizați întotdeauna Metotrexat Ebewe exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Administrarea incorectă a metotrexatului poate duce la apariția unor reacții adverse grave, inclusiv letale.

Citiți cu atenție punctul 3 al acestui prospect.

Discutați cu medicul sau farmacistul înainte de a utiliza Metotrexat Ebewe.

În special la vârstnici, au fost raportate decese ca urmare a **utilizării accidentale zilnice a dozei săptămânale**.

Metotrexatul trebuie prescris numai de medici care au o experiență suficientă în tratarea bolii cu metotrexat.

Medicul vă va informa despre beneficiile posibile și despre riscurile (inclusiv semnele precoce și simptomele de toxicitate) terapiei cu metotrexat.

Trebuie să fiți atent monitorizați în timpul tratamentului, astfel încât semnele de posibile efecte toxice sau reacții adverse să poată fi detectate cât mai repede.

Dacă observați simptome de intoxicație (vă rugăm să consultați pct. 4 "Reacții adverse posibile"), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la monitorizarea și tratarea ulterioară a semnelor de intoxicație și vă va informa despre măsuri suplimentare.

### Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Metotrexat Ebewe dacă

- aveți diabet zaharat tratat cu insulină
- aveți infecții inactivate, infecții prelungite (de exemplu tuberculoză, hepatită B sau C, herpes zoster), deoarece aceste boli pot fi reactivate
- aveți/ați avut boli hepatice sau renale
- aveți/ați avut probleme cu plămâni
- sunteți obez
- aveți acumulări anormale de lichide în abdomen sau în spațiul dintre plămâni și peretele toracelui (ascită, revărsat pleural)

### *Funcția hepatică*

Metotrexatul poate dăuna ficatului, în timpul tratamentului cu Methotrexat Ebewe trebuie să evitați consumul de alcool și administrarea altor medicamente care pot dăuna ficatului. Înainte și în timpul tratamentului cu Methotrexat Ebewe, medicul dumneavoastră trebuie să efectueze analize de sânge pentru a vă monitoriza funcția hepatică. Vă rugăm să consultați, de asemenea, secțiunea "Methotrexat Ebewe împreună cu alte medicamente", „Methotrexat Ebewe cu mâncare, băutură și alcool” și punctul 4.

### *Funcția renală.*

Metotrexatul poate dăuna rinichilor. Dacă vi se administrează Methotrexat Ebewe medicul dumneavoastră trebuie să efectueze teste de sânge pentru monitorizarea funcției renale. Dacă sunteți deshidratat sau suferiți de afecțiuni care duc la deshidratare (vărsături, diaree, stomatită), toxicitatea metotrexatului poate crește. Medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Methotrexat Ebewe. Vezi, de asemenea, pct. 4.

### *Sistemul de formare a sângelui și sistemul imunitar*

Tratamentul cu Methotrexat Ebewe poate dăuna măduvei osoase (depresia măduvei osoase). Acest lucru poate duce la infecții și / sau sângerări severe și anemie.

Medicul va efectua teste de sânge, astfel încât acestea să poată fi tratate cât mai curând posibil.

Contactați medicul dacă aveți febră, dureri în gât, ulcere în gură, simptome asemănătoare gripei, epuizare, vânătăi sau sângerări.

Metotrexatul poate influența eficacitatea vaccinărilor sau testelor pentru reactivitate imună datorată efectului său asupra sistemului imunitar.

### *Sistem nervos*

Anumite tulburări cerebrale (encefalită / encefalopatie) care ar putea fi letale au fost raportate cu administrarea intravenoasă a metotrexatului. Au fost raportate cazuri de leukoencefalopatie la pacienții tratați cu metotrexat oral.

### *Piele*

Metotrexatul vă poate face pielea sensibilă la lumina soarelui, astfel încât trebuie să evitați expunerea prelungită la soare.

De asemenea, nu trebuie să vizitați un salon de bronzare fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Modificările la nivelul pielii cauzate de psoriazis se pot agrava în timpul tratamentului cu Methotrexat Ebewe dacă se produce o expunere la iradierea UV în același timp.

Dacă ați avut probleme cu pielea după radioterapie (dermatită indusă de radiații) sau arsuri solare, aceste afecțiuni pot reapărea în timpul terapiei cu metotrexat (reacție de reactivare).

Au fost raportate reacții cutanate grave, uneori letale, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (sindrom Lyell) după utilizarea unică sau continuă a metotrexatului (vezi pct. 4).

### *Sistemul gastro-intestinal*

Tratamentul cu metotrexat poate duce la complicații grave ale sistemului gastro-intestinal. În acest caz, tratamentul cu metotrexat trebuie oprit.

Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice probleme ale sistemul gastro-intestinal (vezi pct. 4).

### *Infecții*

Tratamentul cu metotrexat poate duce la infecții, care pot fi letale în unele cazuri.

Contactați imediat medicul dacă prezentați semne de infecție (vezi pct. 4).

### *Funcția pulmonară*

Tratamentul cu metotrexat poate duce la complicații grave ale plămânilor. În acest caz, tratamentul cu metotrexat trebuie oprit.

Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă aveți probleme respiratorii sau probleme cu plămâni (consultați punctul 4 al acestui prospect).

În urma utilizării de metotrexat s-a raportat sângerarea acută la nivelul plămânilor la pacienții cu boală reumatologică în antecedente. Dacă manifestați simptome de expectorație sau tuse cu sânge, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### *Tumori*

Mai puțin frecvent, cancerul la nivelul ganglionilor limfatici (limfom malign) poate apărea la pacienții cărora li se administrează doze mici de metotrexat. În unele în unele cazuri acestea s-au atenuat după întreruperea tratamentului; prin urmare, nu a fost necesar un tratament citotoxic. Dacă apare limfomul, tratamentul cu metotrexat trebuie oprit; dacă limfomul nu dispare, trebuie început tratamentul cu citostatice.

Metotrexatul afectează temporar producția de spermă și ovule, care este reversibilă în majoritatea cazurilor.

Metotrexatul poate provoca avort și malformații severe la naștere. Trebuie să evitați să rămâneți însărcinată în timpul terapiei cu metotrexat și cel puțin încă 6 luni după finalizarea tratamentului. Vezi pct. „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”.

Recomandări și măsuri de precauție recomandate:

Chiar și atunci când Methotrexat Ebewe este utilizat la doze mici, pot apărea reacții adverse grave. Pentru a le recunoaște în timp util, medicul dumneavoastră trebuie să efectueze verificări și teste de laborator.

Înainte de începerea tratamentului:

Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă poate efectua teste de sânge pentru a verifica: dacă aveți suficiente celule sanguine, valoarea albuminei serice (o proteină în sânge), dacă aveți hepatită (infecție la nivelul ficatului) și, de asemenea, vă pot fi evaluate funcțiile hepatice și renale. Este posibil ca medicul să vă solicite și o radiografie toracică pentru a verifica dacă aveți tuberculoză și pentru a evalua funcția pulmonară.

În timpul tratamentului:

Medicul dumneavoastră poate efectua următoarele controale și teste de laborator:

- Examinarea gurii și a gâtului pentru ulcere și inflamații
- Test de sânge: numărul de celule sanguine, cantitatea de metotrexat din sânge
- Teste de laborator pentru funcția hepatică sau biopsie hepatică (extragerea unei probe de țesut pentru examinare)
- Teste de laborator pentru funcția renală
- Dacă este necesar, se vor verifica căile respiratorii și se va testa funcția pulmonară

**Nu omiteți niciuna din programările pentru analizele recomandate.**

Dacă rezultatele oricăror dintre aceste teste sunt anormale, medicul dumneavoastră va lua măsurile adecvate.

### **Vârstnici**

Pacienții vârstnici cărora li se administrează metotrexat trebuie ținuti sub supraveghere medicală deosebit de strictă, pentru a identifica posibilele reacții adverse cât mai curând posibil. Doza pentru pacienții vârstnici trebuie să fie relativ scăzută având în vedere funcțiile hepatice și renale reduse datorită vârstei și a rezervei scăzute de folați.

### **Copii și adolescenți**

Nu este recomandată utilizarea la copii cu vârsta <3 ani din cauza experienței insuficiente la această grupă de pacienți.

Copiii cărora li se administrează tratament cu Metotrexat Ebewe trebuie să fie sub supraveghere medicală specială, pentru a identifica cât mai curând posibil reacțiile adverse.

### **Metotrexat Ebewe împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau puteți lua orice alte medicamente, inclusiv medicamente fără prescripție medicală, precum medicamentele din plante sau vitaminele.

Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați:

- medicamente care vă pot afecta ficatul, precum:
  - azatioprină (utilizată pentru a preveni respingerea după un transplant de organ)
  - leflunomidă (pentru artrită reumatoidă)
  - retinoizi (utilizați pentru tratamentul psoriazisului și a altor afecțiuni ale pielii)
  - sulfasalazină (utilizată pentru artrita reumatoidă și colită ulcerativă)
- alte tratamente pentru poliartrită reumatoidă sau psoriazis cum ar fi sărurile de aur, penicilamină, hidroxichlorochină, sulfasalazină, azatioprină și ciclosporină (pentru supresia sistemului imunitar)
- medicamente pentru tratamentul durerii și / sau inflamației (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau salicilați cum ar fi ibuprofen, indometacin, fenilbutazonă, derivați de amidopirină și acid acetilsalicilic, inclusiv acid acetilsalicilic). Acest lucru este valabil și pentru medicamentele disponibile fără prescripție medicală și anumite tratamente împotriva cancerului (citotoxice precum doxorubicină, mercaptopurină, procarbazină, cisplatină, L-asparaginaza, vincristină, citababină și 5-fluorouracil)
- antibiotice (de exemplu, peniciline, sulfonamide, trimetoprim / sulfametoxazol, tetraciline, ciprofloxacină, pristinamicină, cloramfenicol)
- tranchilizante (de exemplu, benzodiazepine precum lorazepam, alprazolam)
- medicamente pentru creșterea valorilor glicemiei (tolbutamidă, glipizidă, glimepiridă)
- acid para-aminobenzoic (tratamentul afecțiunilor cutanate)
- contraceptive orale
- triamterene (tratamentul hipertensiunii arteriale)
- medicamente anticonvulsivante precum fenitoină, levetiracetam (pentru a preveni crizele convulsive) și barbiturice (utilizate, de asemenea, injectabil pentru somn)
- probenecid (împotriva gutei)
- acid aminohipuric (substanță pentru verificarea funcției renale)
- pirimetamina (utilizată pentru prevenirea și tratarea malariei)
- medicamente utilizate pentru tratarea arsurilor de stomac sau a ulcerelor severe (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni precum omeprazol, pantoprazol, lansoprazol)
- teofilina (utilizată în tratamentul astmului și a altor afecțiuni ale plămânilor)
- amiodaronă (pentru tratamentul tulburărilor de ritm cardiac)
- anestezie pe bază de oxid de azot (vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă ați planificat o operație)
- preparate din vitamine care conțin acid folic, acid folinic sau orice derivați

Nu trebuie să fiți vaccinat cu vaccinuri vii în timpul tratamentului cu metotrexat. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră.

În cazul unor pacienți care sufereau de psoriazis, s-a raportat dezvoltarea cancerului de piele după administrarea metotrexat și terapie PUVA (terapie cu lumină ultravioletă).

Radioterapia în timpul terapiei cu metotrexat poate crește riscul de necroză (leziuni tisulare rezultate din moartea celulelor) în țesutul moale sau în țesutul osos.

### **Metotrexat Ebewe împreună cu alimente, băuturi și alcool**

În cursul tratamentului cu Metotrexat Ebewe, nu trebuie să beți nici o băutură alcoolică deoarece alcoolul poate crește toxicitatea (în special toxicitatea ficatului). Trebuie să evitați consumul excesiv de cafea sau băuturi răcoritoare care conțin cafeină și ceai negru.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### Sarcina

Nu utilizați Metotrexat Ebewe în timpul sarcinii sau dacă încercați să rămâneți gravidă. Metotrexatul poate determina malformații congenitale, să dăuneze copilului dumneavoastră nenăscut sau să producă avorturi. Este asociat cu malformații la nivelul craniului, feței, inimii și vaselor sanguine, creierului și membrilor. Prin urmare, este foarte important să nu fie administrat pacientelor gravide sau care intenționează să rămână gravide. La femeile fertile, înainte de începerea tratamentului trebuie să se excludă orice posibilitate de sarcină, folosind măsuri corespunzătoare, de exemplu test de sarcină. Trebuie să evitați să rămâneți gravide în timpul tratamentului cu metotrexat și încă 6 luni după întreruperea acestuia utilizând măsuri contraceptive eficiente în întreaga această perioadă (vezi de asemenea pct. „Atenționări și precauții”).

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului sau credeți că sunteți gravidă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Trebuie să vi se ofere informații privind riscul de efecte dăunătoare ale tratamentului asupra copilului.

Dacă doriți să rămâneți gravidă trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră, care vă poate prezenta sfaturi de specialitate, înainte de a planifica începerea tratamentului.

### Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului, deoarece metotrexatul trece în laptele matern. Dacă medicul dumneavoastră curant consideră că tratamentul cu metotrexat este absolut necesar în perioada de alăptare, trebuie să întrerupeți alăptarea.

### Fertilitatea la bărbați

Datele disponibile nu indică un risc crescut de malformații congenitale sau avort dacă tatăl a utilizat o doză de metotrexat mai mică de 30 mg/săptămână. Cu toate acestea, riscul nu poate fi exclus complet. Metotrexatul poate fi genotoxic. Acest lucru înseamnă că medicamentul poate determina mutații genetice. Metotrexatul poate afecta producția de spermă, cu posibilitatea de a determina malformații congenitale. Prin urmare, trebuie să evitați să concepeți un copil sau să donați spermă în timpul tratamentului cu metotrexat și după cel puțin 6 luni de la întreruperea tratamentului.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Reacțiile adverse asupra sistemului nervos central, cum sunt starea de oboseală, somnolență și amețeli, pot să apară în cursul tratamentului cu Metotrexat Ebewe. În unele cazuri, capacitatea de a conduce vehicule și/sau utilaje poate fi influențată. Dacă vă simțiți obosit sau amețit, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

Aceste efecte apar într-o măsură mai mare atunci când se consumă alcool.

### **Metotrexat Ebewe conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză săptămânală, adică practic "nu conține sodiu".

## **3. Cum să utilizați Metotrexat Ebewe**

**Utilizați întotdeauna Methotrexate Ebewe exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Consultați medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.**

### **Avertizare importantă referitoare la doza de Metotrexat Ebewe (metotrexat):**

Utilizați Metotrexat Ebewe **doar o dată pe săptămână** pentru tratamentul artritei reumatoide, a formelor poliartrite ale artritei idiopate juvenile sau psoriazisului. Utilizarea unei doze prea mari de Metotrexat Ebewe (metotrexat) poate fi letală. Vă rugăm să citiți cu atenție punctul 3 al acestui prospect. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul sau farmacistul dumneavoastră înainte să utilizați acest medicament.

Metotrexat Ebewe trebuie prescris de către un medic care are cunoștințe despre caracteristicile medicamentului și modul său de acțiune.

Metotrexat Ebewe se administrează **numai o dată pe săptămână**. Împreună cu medicul dumneavoastră veți decide ziua săptămânii potrivită pentru a vi se face injecția.

Administrarea incorectă a Metotrexat Ebewe poate determina reacții adverse severe, cu evoluție potențial letală.

Dozele recomandate sunt:

#### Doze la pacienții cu poliartrită reumatoidă:

Doza inițială recomandată este de 7,5 mg metotrexat o dată pe săptămână.

În cazul unui răspuns terapeutic insuficient și dacă este tolerat bine, Metotrexat Ebewe, doza inițială poate fi crescută treptat cu 2,5 mg. Se poate utiliza o doză inițială mai mare. Doza medie săptămânală este de 15-20 mg. În general, nu trebuie depășită o doză săptămânală de 20 mg Metotrexat Ebewe. După obținerea rezultatelor terapeutice dorite, doza trebuie - dacă este posibil - redusă treptat la cea mai mică doză de întreținere eficientă.

Răspunsul la terapie este de așteptat după aproximativ 4-8 săptămâni. După întreruperea Metotrexat Ebewe simptomele pot reapărea.

#### **Utilizarea la copii (cu vârstă mai mare de 3 ani) și adolescenți**

##### Doze la copii (cu vârstă mai mare de 3 ani) și adolescenți cu forme poliartritice de artrită juvenilă idiopatică.

Doza recomandată este de 10-15 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală (SC) și săptămână. În cazul unui răspuns inadecvat, doza săptămânală poate fi crescută până la 20 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală și săptămână. Totuși, trebuie făcut mai des un control regulat.

##### Doze la adulții cu forme severe de psoriazis vulgar sau artrită psoriazică

Doza inițială recomandată (în comparație cu un adult de 70 kg greutate corporală): O doză unică de test de 2,5-5 mg este recomandată pentru evaluarea toxicității.

Dacă parametrii de laborator rămân nemodificați 1 săptămână mai târziu se continuă cu aproximativ 7,5 mg. Doza se crește treptat (cu creșteri de 5-7,5 mg pe săptămână), în timp ce se monitorizează parametrii de laborator până se obține un rezultat optim al tratamentului. În general, nu trebuie depășită o doză săptămânală de 25 mg metotrexat.

După obținerea rezultatului dorit, doza trebuie, pe cât posibil, să fie redusă treptat la cea mai mică doză de întreținere eficientă la pacientul individual.

Răspunsul la terapie apare în general după 4-8 săptămâni. După aceea, terapia este continuată sau întreruptă în funcție de tabloul clinic și modificările parametrilor de laborator.

##### Pacienți vârstnici

Reducerea dozei trebuie luată în considerare la pacienții vârstnici datorită funcției reduse a ficatului și a rinichilor, precum și a rezervelor mai scăzute de folat, care apare cu înaintarea în vârstă.

##### Pacienți cu tulburări ale funcției renale

La pacienții cu tulburări ale funcției renale este posibil să fie necesară reducerea dozelor.

#### **Mod și durată de administrare**

Durata tratamentului este decisă de către medicul curant. Metotrexat Ebewe se administrează **o dată pe săptămână**! Se recomandă a se preciza o anumită zi a săptămânii ca „zi pentru injecție”.

Metotrexat Ebewe se administrează sub piele, într-un mușchi sau într-o venă; la copii și la adolescenți nu trebuie administrat intravenos.

Tratamentul cu Metotrexat Ebewe în poliartrita reumatoidă, artrita juvenilă idiopatică, psoriazis vulgar și artrita psoriazică este de lungă durată.

### Poliartrită reumatoidă

În general, ameliorarea simptomatologiei este de așteptat să apară după 4-8 săptămâni de tratament. Simptomele pot să reapară după întreruperea tratamentului cu Metotrexat Ebewe.

### Forme severe de psoriazis vulgar și artrită psoriazică (psoriazis articular)

În general, răspunsul la tratament poate fi așteptat după 4-8 săptămâni.

Terapia este continuată sau oprită în funcție de severitatea simptomelor și de modificările parametrilor de laborator.

La începutul tratamentului, Metotrexat Ebewe va fi injectat de către personalul medical. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră poate decide că puteți învăța cum să vă injectați singur Metotrexat Ebewe. Veți primi pregătirea necesară în acest sens. Sub nicio formă nu trebuie să încercați să vă injectați singur înainte să fi fost instruit corespunzător.

### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Metotrexat Ebewe**

Respectați dozele recomandate de medicul dumneavoastră. Nu modificați dozele după cum considerați dumneavoastră.

Dacă dumneavoastră ați utilizat (sau altcineva a utilizat) mai mult medicament decât trebuia, trebuie anunțat un medic sau secția de urgență a celui mai apropiat spital.

Medicul va decide măsurile de tratament necesare, în funcție de severitatea intoxicației.

O supradoză de metotrexat poate cauza reacții toxice severe. Simptomele supradozajului pot include vântăți sau sângerări apărute ușor, stare de oboseală neobișnuită, dureri în gură, greață, vărsături, scaune negre sau cu sânge, tuse cu expectorație cu sânge sau asemănătoare zațului de cafea și scăderea urinării. Vezi, de asemenea, pct. 4.

Dacă mergeți la medic sau la spital luați cu dumneavoastră cutia medicamentului.

În caz de supradozaj, antidotul este folinatul de calciu.

### **Dacă uitați să utilizați Metotrexat Ebewe**

Dacă uitați să vă administrați o doză, utilizați în 24 de ore din ziua specificată. Dacă apare o întârziere mai lungă, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată, dar continuați să luați doza recomandată.

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

### **Dacă încetați să utilizați Metotrexat Ebewe**

Nu trebuie să întrerupeți brusc administrarea de Metotrexat Ebewe, decât dacă ați discutat aceasta cu medicul dumneavoastră. Dacă suspectați reacții adverse severe, întrebați imediat medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Efectele secundare depind, de obicei, de nivelul dozei și de durata tratamentului cu Methotrexat Ebewe.

Reacții adverse severe pot apărea chiar și la doze mai mici, ceea ce ar putea duce la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului. Efectele secundare pot apărea în orice moment în timpul tratamentului.

Majoritatea efectelor secundare sunt reversibile dacă sunt identificate din timp. Întreruperea definitivă



a terapiei nu rezolvă întotdeauna complet efectele adverse.

Cu toate acestea, unele dintre reacțiile adverse severe menționate mai jos pot determina moartea subită în cazuri foarte rare.

Unele reacții adverse pot să apară după terminarea tratamentului.

Discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă dezvoltăți oricare dintre următoarele reacții adverse, adresați-vă imediat medicului, deoarece acestea ar putea fi semne de reacții adverse care pun viața în pericol și care trebuie tratate imediat.

Medicul dumneavoastră poate decide să oprească tratamentul.

### **Reacții adverse grave**

- Simptome alergice cum ar fi erupții cutanate sau mâncărime (în special cele care afectează întregul corp), umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, pleoapelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului (care ar putea duce la dificultăți la înghițire sau respirație) respirație șuierătoare, dificultate la respirație și senzație de leșin (acestea pot fi semne de reacții alergice severe sau șoc anafilactic) (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți)
- Probleme la nivelul plămânilor (simptomele pot fi de boală generală; tuse uscată iritativă; scurtare a respirației, scurtare a respirației în repaus, durere în piept sau febră) – acestea pot fi semne de pneumonie, pneumonie interstițială sau alveolită (poate afecta până la 1 din 10 pacienți)
- Expectoratie cu sânge
- Simptome ale insuficienței hepatice, cum ar fi îngălbenire a pielii (icter) și a albului ochilor, urină închisă la culoare, greață, vărsături, pierderea apetitului, durere în partea dreaptă a abdomenului și mâncărime (pot afecta până la 1 din 100 pacienți)
- Simptome de insuficiență renală cum ar fi umflarea mâinilor, a gleznelor sau picioarelor; modificări ale frecvenței urinării, scăderea cantității de urină sau absenței urinei (pot afecta până la 1 din 100 pacienți)
- Simptome ale unei infecții, cum ar fi febră, frisoane, durere, durere în gât. Metotrexatul poate scădea rezistența la infecții; pot apărea infecții grave ca o formă specială de pneumonie (pneumonia cu *pneumocystis-jirovecii*) (pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți) sau intoxicare a sângelui (pot afecta până la 1 din 1000 pacienți)
- Febră, dureri în gât, ulcerații la nivelul gurii, în general senzație de rău și oboseală, sângerări ale nasului, pete mici roșii pe piele. Toate acestea pot fi simptome ale leziunii măduvei osoase (pot afecta până la 1 din 10 pacienți)
- Ulcere la nivelul gurii și gâtului (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți)
- Dureri în zona stomacului, greață, vărsături și febră. Acestea pot fi semne de pancreatită (pot afecta până la 1 din 100 pacienți)
- Dureri puternice în zona abdominală, febră, greață, vărsături, diaree severă, scaune negre sau cu sânge, modificări ale tranzitului intestinal. Acestea ar putea fi simptome ale complicațiilor la nivelul tractului gastro-intestinal, cum ar fi ulcerul (poate afecta până la 1 din 100 pacienți) sau perforarea intestinului (frecvența nu este cunoscută)
- Reacții cutanate toxice severe, incluzând formarea de vezicule și descumarea stratului superior al pielii (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică / sindrom Lyell). Reacțiile cutanate sunt asociate cu tulburări severe ale stării generale și febră. Reacția cutanată poate pune viața în pericol (poate afecta până la 1 din 100 de pacienți)
- Simptome de tromboză (cheag de sânge) cum ar fi durere sau presiune în piept, dureri la nivelul brațelor, spatelui, gâtului sau maxilarului, dificultăți de respirație, amorțeală sau slăbiciune resimțite într-o jumătate a corpului, tulburări de vorbire, dureri de cap sau somnolență (pot afecta până la 1 din 1000 de pacienți)
- Tuse, dureri în piept, scurtare bruscă a respirației sau tuse cu sânge; acestea ar putea fi simptome ale emboliei pulmonare (cheag de sânge în plămân) (pot afecta până la 1 din 1000 de pacienți)

Au fost raportate de asemenea următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Reducerea formării celulelor sanguine cu scăderea numărului de celule albe din sânge și / sau a trombocitelor (leucopenie, trombocitopenie)
- Cefalee, amețeli
- Tuse
- Pierderea poftei de mâncare, greață (senzație de rău), vărsături, diaree (în special în primele 24-48 de ore de la prima administrare de metotrexat), dureri de burtă
- Inflamații și ulcerații în gură și gât (în special în primele 24 – 48 de ore de la prima administrare de metotrexat)
- Creșterea a valorilor enzimelor hepatice în analizele de sânge
- Căderea părului
- Clearance-ul scăzut al creatininei (poate fi determinat cu un test de sânge și arată agravarea funcției renale)
- Senzație de slăbiciune

#### Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Zona zoster (herpes zoster)
- Anemie
- Scăderea numărului de celule roșii și albe din sânge și a trombocitelor, scăderea bruscă a anumitor celule albe din sânge (agranulocitoză), tulburări de formare a celulelor sanguine (pancitopenie)
- Oboseală, somnolență,
- Furnicături, înțepături, senzație de gădilare (parestezie)
- Senzație de arsură la nivelul pielii, erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, mâncărime
- Sensibilitate sporită la lumina soarelui, ulcerații cutanate
- Ochi roșii (conjunctivită)

#### Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- infecții oportuniste (din cauza sistemului imunitar care nu funcționează corect) care pot fi letale în unele cazuri
- cancerul țesutului limfatic (limfom), vă rugăm să consultați și punctul 2
- sistemul imunitar nu funcționează corespunzător ceea ce duce la o probabilitate mai mare de infecții / inflamații
- diabet
- depresie
- slăbiciune a întregii părți stânga sau dreapta a corpului (semipareză)
- amețeli, confuzie
- convulsii
- leziuni ale creierului (encefalopatie / leucoencefalopatie)
- inflamarea vaselor de sânge (vasculită)
- vasculita alergică
- formarea țesutului cicatrizat în plămân (fibroza pulmonară), lichid în jurul plămânilor
- ulcere și sângerări în tractul digestiv
- inflamarea pancreasului
- afectarea ficatului, îngrășarea ficatului, formarea țesutului cicatrician în ficat (fibroza hepatică), afectarea hepatică cronică (ciroză hepatică)
- scăderea albuminei serice
- erupție pe piele, închidere la culoare a pielii
- creșterea nodulilor reumatici
- psoriazis dureros
- leziuni cutanate asemănătoare herpesului
- dureri articulare sau musculare
- osteoporoza (reducerea masei osoase)
- inflamație și ulcere ale vezicii urinare (posibil cu eliminare de sânge în urină), probleme de golire a vezicii urinare, urinare redusă cu sau fără dureri sau urinare,

- malformații la copilul nenăscut,
- inflamație și ulcere ale vaginului,
- febră

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- globule roșii foarte mari (anemie megaloblastică)
- fluctuații ale dispoziției
- probleme temporare de percepție,
- slăbiciune a mișcărilor voluntare în întregul corp
- probleme de vorbire (afazie, disartrie)
- tulburări vizuale severe (vedere încețoșată sau tulbure), cheaguri de sânge în retină
- tensiune arterială scăzută
- cheaguri de sânge (evenimente tromboembolice)
- durere de gât
- întreruperea respirației
- inflamația tractului digestiv, scaune sângeroase
- gingii inflamate
- hepatită acută (inflamație a ficatului)
- schimbarea culorii unghiilor, pierderea unghiilor
- acnee, pete roșii sau violet datorate sângerării vaselor de sânge
- eritem multiform, erupție cutanată roșie
- fracturi osoase datorate efortului
- tulburări electrolitice, creșterea ureei, creatininei și acidului uric în sânge (azotemie)
- avort
- formarea defectuoasă a spermei (revine la normal după terminarea tratamentului)
- tulburări de menstruație (revin la normal după terminarea tratamentului)

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- hepatita cauzată de virusul herpetic (hepatită herpes simplex), infecții cauzate de ciuperci (histoplasmoză, criptococoză), de bacterii (nocardioză), de virusuri (infecții cu citomegalovirus, inclusiv pneumonie)
- herpes (herpes simplex)
- anemia datorată formării neadecvate a globulelor roșii (anemie aplastică), creșterea granulocitelor eozinofile în sânge (eozinofilie), reducerea granulocitelor neutrofile din sânge (neutropenie), umflarea ganglionilor limfatici umflați la nivelul capului și gâtului, sub axile și în zona inghinală (parțial reversibilă), proliferarea necontrolată a limfocitelor (parțial reversibilă)
- deficiență imunitară (hipogammaglobulinemie)
- hepatită,
- durere și slăbiciune musculară la nivelul extremităților
- modificări ale gustului (gust metalic)
- inflamarea membranei creierului care provoacă paralizie sau vărsături
- umflarea în jurul ochilor, inflamația pleoapelor, lăcrimare, sensibilitatea la lumină crescută, orbirea tranzitorie, afectarea vederii
- inflamația membranei din jurul inimii (pericardită), lichid în membrana din jurul inimii (tamponadă cardiacă), obstrucția umplerii cardiace datorată fluidului din membrana din jurul inimii (revărsat cardiac)
- rezultate anormale la testul funcției pulmonare cu dificultăți de respirație și tuse
- vărsături cu sânge
- moartea celulelor hepatice (necroza hepatică), degenerarea hepatică acută, insuficiența hepatică
- infecție profundă a foliculilor de păr (furunculoză), mărirea permanentă a capilarelor vizibile pe piele (telangiectazie), inflamație acută a patului unghial
- sânge și / sau proteine în urină
- moarte copilului nenăscut
- probleme în formarea ovulelor (la femei) și a spermatozoizilor (la bărbați)

- tulburări ale ciclului menstrual
- pierderea apetitului sexual
- probleme de erecție
- mărirea sânilor la bărbați
- scurgere vaginală
- infertilitate
- senzație de amorțeală sau furnicăături/sensibilitate mai redusă la stimulare decât în mod normal

Cu frecvența necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- pneumonie
- reactivarea infecției cu virusul hepatitei B, agravarea infecției cu hepatită C
- sângerări la nivelul plămânilor
- cancer de piele (vă rugăm să consultați și punctul 2)
- creșterea presiunii lichidului cefalorahidian cu simptome precum dureri de cap, greață, vărsături, creșterea tensiunii arteriale, confuzie; afectarea sistemului nervos (neurotoxicitate), inflamația mucoasei cerebrale (arahnoidită), paralizia picioarelor (paraplegie), stupoare, probleme de coordonare a mișcărilor (ataxie), demență,
- deteriorare a retinei ochiului de cauza neinflamatorie (retinopatie)
- hipoxie (lipsa de oxigen în țesuturi)
- inflamația neinfecțioasă a mucoasei abdomenului, caracterizat prin dureri de stomac și sensibilitate la presiune (peritonită)
- megacolon toxic (complicație gravă datorată mării masive a colonului combinată cu dureri severe), perforație intestinală
- inflamația limbii
- reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
- dermatită
- leziuni osoase în general și la nivelul maxilarului (reacție secundară la creșterea excesivă a globulelor albe)
- disfuncție urogenitală
- dureri toracice, frisoane, deteriorarea țesutului la locul injectării
- înroșirea și descumarea pielii
- tumefiere

Când se administrează metotrexat pe cale intramusculară, pot apărea reacții adverse locale (senzație de arsură) sau leziuni (formarea abcesului steril, distrugerea țesutului gras) la locul injectării.

Administrarea subcutanată a metotrexatului este bine tolerată la nivel local. Au fost observate numai reacții cutanate locale ușoare, care s-au diminuat pe parcursul tratamentului.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Metotrexat Ebewe

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta seringilor preumplute și cutie, după EXP:. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere.

Nu utilizați Metotrexat Ebewe dacă observați că soluția nu este clară și conține particule.

Pentru o singură administrare. Orice cantitate de soluție nefolosită trebuie îndepărtată!

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Metotrexat Ebewe

- Substanța activă este metotrexat.

Fiecare ml soluție injectabilă conține metotrexat 10 mg (sub formă de metotrexat disodic 10,97 mg),

Fiecare seringă preumplută cu 0,75 ml soluție injectabilă conține metotrexat 7,5 mg.

Fiecare seringă preumplută cu 1 ml soluție injectabilă conține metotrexat 10 mg.

Fiecare seringă preumplută cu 1,5 ml soluție conține metotrexat 15 mg.

Fiecare seringă preumplută cu 2 ml soluție conține metotrexat 20 mg.

Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Metotrexat Ebewe și conținutul ambalajului

Metotrexat Ebewe seringi preumplute conțin o soluție injectabilă, limpede, de culoare galbenă, lipsită de particule.

Metotrexat Ebewe seringi preumplute este disponibil în seringile preumplute din sticlă incoloră (tip I conform Ph. Eur.) cu o capacitate de 1,25 ml, 2,25 ml sau 3,00 ml, un capac cu vârf elastomeric și un dop cu piston elastomeric.

Mărimi de ambalaj:

1 x 0,75 ml, 4 x 0,75 ml, 5 x 0,75 ml

1 x 1,0 ml, 4 x 1,0 ml, 5 x 1,0 ml

1 x 1,5 ml, 4 x 1,5 ml, 5 x 1,5 ml

1 x 2,0 ml, 4 x 2,0 ml, 5 x 2,0 ml

Ace de unică folosință pentru injecții și tamponare cu alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

EBEWE PHARMA Ges.m.b.H.Nfg.KG

Mondseestrasse 11, 4866 Unterach, Austria

**Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:**

Austria	Methotrexat "Ebewe" 10 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Bulgaria	Ebetrexat 10 mg/ml, solution for injection, pre-filled syringe
Republica Cehă	Methotrexat Ebewe 10 mg/ml
Estonia	Ebetrex 10 mg/ml
România	Metotrexat Ebewe 10 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Slovacia	Methotrexat Sandoz 10 mg/ml, injekčný roztok
Slovenia	Metotreksat Ebewe 10 mg/ml raztopina za injiciranje, napolnjena injekcijska brizga
Regatul Unit al Marii Britanii	Ebetrex 10 mg/ml solution for injection, pre-filled syringe

**Acest prospect a fost revizuit în Septembrie 2020.**

**Următoarele informații sunt adresate numai personalului medical specializat:**

**Instrucțiuni privind utilizarea, manipularea și eliminarea reziduurilor.**

Soluția trebuie să fie limpede și fără particule.

Manipularea și eliminarea trebuie să se facă asemănător altor preparate citotoxice în concordanță cu cerințele locale. Femeile din personalul medical care sunt gravide nu trebuie să manipuleze și/sau să administreze Metotrexat Ebewe.

Pentru unică utilizare. Orice cantitate de soluție nefolosită trebuie îndepărtată.

Orice cantitate de produs neutilizat sau materiale reziduale trebuie îndepărtate în concordanță cu reglementările locale pentru substanțe citotoxice.

#### **Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu va fi amestecat cu alte medicamente.

#### **Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se păstra la temperaturi peste 25<sup>0</sup> C.

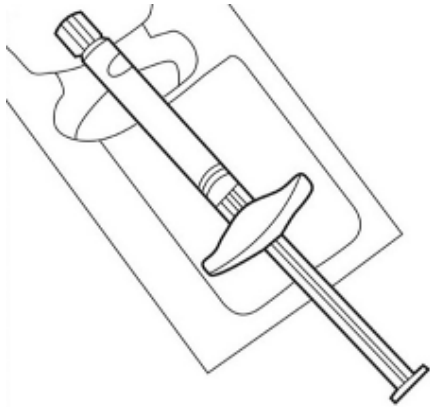
A nu se congela.

#### **Instrucțiuni etapă cu etapă pentru injectarea subcutanată**

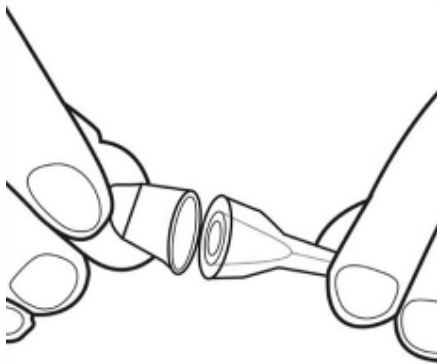
- Deschideți cutia conținând Metotrexat Ebewe seringă preumplută și citiți cu atenție prospectul.
- Scoateți ambalajul interior, care conține seringă preumplută și ambalajul canulei.
- Deschideți ambalajul interior prin tragerea clapei din colț. Scoateți seringă preumplută.
- Scoateți (învârțiți) capacul din cauciuc gri de pe seringă, asigurându-vă că nu atingeți partea de deschidere a seringii.



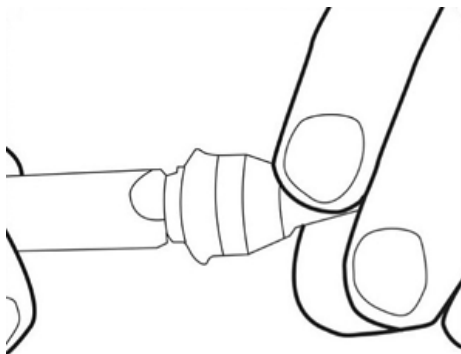
- Așezați seringa înapoi în ambalajul interior. Nu va fi posibilă scurgerea soluției de culoare galbenă.



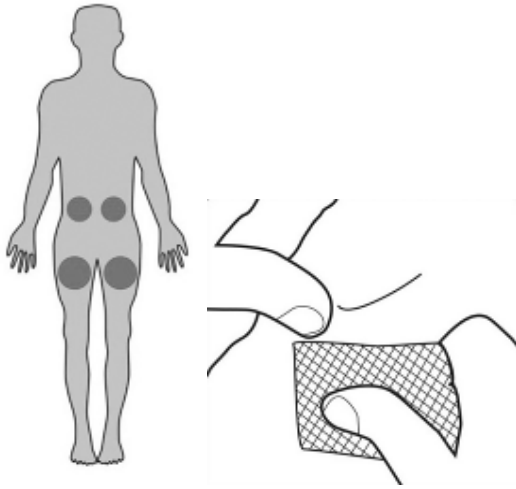
- Acum, deschideți ambalajul canulei prin tragerea clapei. Nu atingeți zona sterilă rotundă de deschidere. Pentru a evita aceasta, țineți ambalajul canulei de partea de jos.



- Atașați canula împreună cu ambalajul ei la seringa preumplută și fixați-l (învârtiți în sensul acelor de ceasornic). Lăsați seringa preumplută la îndemână, într-un loc accesibil.



- Alegeți locul pentru injectare. Ștergeți locul de injectare cu tamponul cu alcool, utilizând mișcări circulare. Nu atingeți această zonă înainte de injectare.



- Trageți ambalajul de pe canulă. Puneți deoparte ambalajul canulei.

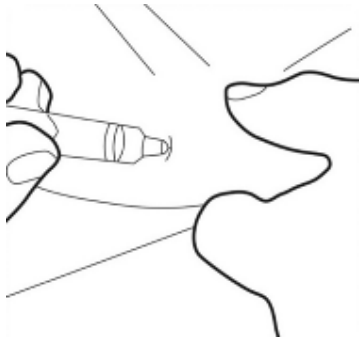


- Nu atingeți canula sterilă. Dacă se întâmplă așa ceva, întrebați medicul despre o canulă nouă. Cu două degete, formați un pli din piele și apoi injectați aproape vertical.

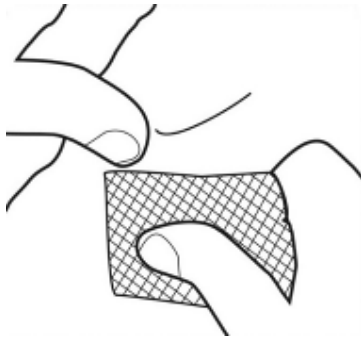


- Introduceți canula complet în pliul pielii. Apoi, lent apăsați pistonul în jos și injectați tot lichidul sub piele.





- Scoateți cu atenție canula și tamponați locul injecției cu un tampon. Nu frecați, deoarece aceasta determină iritație la locul injecției.



- Pentru a evita orice lezare, puneți cu atenție la loc canula în ambalajul canulei și apăsați-o ușor înapoi la loc.