

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Methotrexate Ebewe 100 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat** metotreksaat

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Methotrexate Ebewe ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Methotrexate Ebewe kasutamist
3. Kuidas Methotrexate Ebewet kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Methotrexate Ebewet säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Methotrexate Ebewe ja milleks seda kasutatakse**

Methotrexate Ebewe toimeaine on metotreksaat. Metotreksaat on rakumürk, mida kasutatakse tavaliselt kasvajakude hävitamiseks.

Methotrexate Ebewet kasutatakse teatud vähiliikide raviks, nt: äge lümfoidne leukeemia (vere või luuüdi haigus, mida iseloomustab vere valgeliblede vohamine), rinnanäärmevähk ja luuvähk.

Teie arst võib teile selgitada, kuidas Methotrexate Ebewe teie haiguse vastu aitab.

#### **2. Mida on vaja teada enne Methotrexate Ebewe kasutamist**

##### **Methotrexate Ebewet ei tohi kasutada**

- kui olete metotreksaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske neeruhaigus (teie arst määrab haiguse raskusastme);
- kui teil on raske maksahaigus (teie arst määrab haiguse raskusastme);
- kui teil on vereloomehäire (nt pärast eelnevat kiiritus- või keemiaravi);
- kui teie immuunsüsteem ei toimi korralikult (nt AIDS-i korral);
- kui te tarbite suurtes kogustes alkoholi;
- kui teil on tõsine infektsioon;
- kui teil on suu ja neelu limaskesta haavandid või haavandid maos ja soolestikus;
- kui te imetate ja lisaks mitteonkoloogiliste näidustuste puhul (mitte vähi raviks) siis, kui olete rase (vt lõik „Rasedus, imetamine ja viljakus”);
- ravi ajal Methotrexate Ebewega ei tohi teid vaksineerida elusvaktsiinidega (nt kollapalaviku vastu).

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Methotrexate Ebewe kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Ravima peab kasvajate ravi alal kogenud arst, kellel on piisav metotreksaadi kasutamise kogemus.

Arst selgitab teile metotreksaadi ravi võimalikku kasu ja riske, sealhulgas mürgisuse (toksilisuse) varaseid nähtusi ja sümptomeid. Mürgisuse sümptomite kiireks tuvastamiseks jälgitakse teid hoolikalt.

Kui tekivad mürgisuse nähud ja sümptomid (palun vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), peate kohe pidama nõu oma arstiga, kes otsustab sümptomite vajaliku jälgimise üle ja ütleb, millised on ravi järgmised etapid.

Enne Methotrexate Ebewe kasutamist pidage nõu oma arstiga,

- kui teil on diabeet (suhkurtõbi) ja peate endale insuliini süstima;
- kui teil on inaktiivne pikaldase kuluga infektsioon (nt tuberkuloos, B- või C-hepatiit, vöötohatis (*herpes zoster*)), sest need nakkused võivad uuesti aktiveeruda;
- kui teil on või on olnud maksa- või neeruhaigus;
- kui teil on või on olnud probleeme kopsufunktsiooniga;
- kui te olete rasvunud;
- kui teil on haiguslik vedeliku kogunemine kõhuõõnde või kopsu ja rindkere vahelisse ruumi (astsiiit, pleuraefusioon).

#### *Maksatalitus*

Metotreksaat võib kahjustada maksa.

Ravi ajal Methotrexate Ebewega peate te vältima teiste maksa kahjustada võivate ravimite kasutamist ja te ei tohi juua alkoholi.

Enne ravi ja ravi ajal peab arst teile tegema vereanalüüse, et kontrollida, kui hästi teie maks töötab.

Vt palun ka „Muud ravimid ja Methotrexate Ebewe“, „Methotrexate Ebewe koos toidu, joogi ja alkoholiga“ ja lõik 4.

#### *Neerutalitus*

Metotreksaat võib kahjustada neerusid.

Enne ravi ja ravi ajal peab arst teile tegema vereanalüüse, et kontrollida, kui hästi teie neerud töötavad.

Dehüdratsiooni (organismi vedelikupuudus) põhjustavad seisundid, nagu oksendamine, kõhulahtisus, igemepõletik, võivad suurendada metotreksaadi mürgisust. Sellisel juhul võib arst otsustada ravi metotreksaadiga lõpetada. Vt palun ka lõik 4.

#### *Vereloomesüsteem ja immuunsüsteem*

Ravi metotreksaadiga võib kahjustada luuüdi (luuüdi supressioon).

Luuüdi kahjustuse tagajärjel võivad tekkida infektsioonid ja/või tugevad verejooksud ja aneemia (kehvveresus). Arst teeb teile vereanalüüse, et neid seisundeid saaks võimalikult kiiresti ravima hakata.

Rääkige palun oma arstile, kui teil tekib palavik, kurguvalu, suuhaavandid, gripilaadne seisund, tugev kurnatus, verevalumid ja verejooks.

Metotreksaadi võimalik toime immuunsüsteemile võib muuta uuringute tulemusi (immuunvastuse hindamiseks tehtavad immunoloogilised analüüsid) ja vaktsineerimiste tulemusi.

#### *Närvisüsteem*

Intravenoosset (veenisisest) metotreksaati saanud patsientidel on teatatud surmaga lõppenud ajukahjustusest (entsefalopaatia/leukoentsefalopaatia). Entsefalopaatiat on kirjeldatud ka patsientidel, kes võtsid metotreksaati suu kaudu. Kui märkate või märkab teie partner või hooldaja uusi tekkivaid või süvenevaid neuroloogilisi sümptomeid, sealhulgas üldist lihaskõrkkust, nägemishäireid, mõtlemise, mälu ja orienteerumise muutusi, mis põhjustavad segasust ja isiksuse muutusi, pöörduge kohe oma arsti poole, sest need võivad olla väga haruldase raske ajuinfektsiooni, progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML), sümptomid.

Kui teile manustatakse metotreksaati intratekaalselt (süstina kesknärvisüsteemi), peab teid väga hoolikalt jälgima.

#### *Nahk*

Metotreksaat võib muuta teie naha päikesevalguse suhtes ülitundlikuks, seepärast tuleb teil vältida pikaajalist kokkupuudet päikesevalgusega.

Samuti ei tohi te enne oma arstiga nõu pidamist minna solaariumi.

Kui teil on pärast kiiritusravi olnud nahaprobleeme (kiiritusdermatiit) ja päikesepõletust, võivad need ravi ajal metotreksaadiga uuesti tekkida (nn tagasilöögireaktsioon).

Raskemate nahareaktsioonide (Stevensi-Johnsoni sündroom, mitmekujuline erüteem) kohta vt palun lõik 4.

#### *Seedetrakt*

Ravi ajal metotreksaadiga võivad seedetraktis tekkida tõsised tüsistused. Sel juhul tuleb ravi lõpetada. Kui teil tekivad mis tahes probleemid seedetraktiga, pidage palun nõu oma arstiga (vt lõik 4).

#### *Infektsioonid*

Ravi ajal metotreksaadiga võivad tekkida infektsioonid (nakkused), mis võivad lõppeda surmaga.

Kui teil tekivad mis tahes infektsiooninähud, pidage palun nõu oma arstiga (vt lõik 4).

#### *Kopsud*

Ravi ajal metotreksaadiga võivad kopsudes tekkida tõsised tüsistused. Sel juhul tuleb ravi lõpetada.

Kui teil tekivad mis tahes probleemid hingamise või kopsudega, pidage palun nõu oma arstiga (vt lõik 4).

Metotreksaadi kasutamise seoses on reumaatilise haigusega patsientidel teatatud ägedast kopsuverejooksust.

#### *Kasvajad*

Kui teil on kiirekasvuline kasvaja, võib teil tekkida nn tuumorilahustussündroom; vt ka lõik 4.

Võib tekkida lümfisõlmede kasvaja (pahaloomuline lümfoom); mõnel juhul on see pärast ravi lõpetamist metotreksaadiga kadunud. Seega tuleb lümfoomide tekkimisel esmalt ravi metotreksaadiga lõpetada ja alles siis, kui lümfoom ei kao, alustada sobivat ravi.

### **Soovitavad järelkontrolli uuringud ja ettevaatusabinõud**

Isegi siis, kui metotreksaati kasutatakse väikeses annuses, võivad tekkida rasked kõrvaltoimed. Et need aegsasti ära tunda, peab arst teid läbi vaatama ja tegema laboratoorseid uuringuid.

#### Enne ravi alustamist

Enne ravi alustamist teeb arst teile vereanalüüsid, et kontrollida, kas teil on piisavalt vererakke, kui hästi töötavad teie neerud ja maks, kui palju on veres albumiini (üks verevalk) ja kas te põete või olete põdenud hepatiiti (maksapõletik). Arst võib ka kontrollida, kas te põete tuberkuloosi, ning teha rindkere röntgeniülesvõtte ja kopsufunktsiooni uuringu.

#### Ravi ajal

Arst võib teha järgmised läbivaatused/uuringud:

- kontrollida teie suu ja neelu limaskesta muutuste, põletiku ja haavandite suhtes;
- vereanalüüsid vererakkude arvu ja seerumi metotreksaadisisalduse kontrollimiseks;
- vereproovid maksatalitluse kontrollimiseks;
- vereproovid neerutalitluse kontrollimiseks;
- hingamise kontrollimine ja vajaduse korral kopsufunktsiooni uuring.

### **Ärge jätke kokkulepitud vereproove ja muid uuringuid vahele!**

Nende analüüside ja uuringute tulemuste põhjal võib arst teie ravi muuta.

#### Kasutamine eakatel

Metotreksaadiga ravitavaid eakaid tuleb arstil jälgida eriti hoolikalt, et võimalikud kõrvaltoimed kiiresti avastada.

Kuna eakatel patsientidel on maksa- ja neerutalitlus halvenenud ning folaadivarud vanuse tõttu väiksemad, võib neil kaaluda annuse vähendamist.

Vanemate patsientide (> 55 aasta vanused) jaoks on välja töötatud modifitseeritud raviprotokollid (nt ägeda lümfoidse leukeemia raviks).

## Lapsed ja noorukid

Metotreksaati tuleb lastel kasutada ettevaatusega.

Sobiva annuse valikul ja kasutamisel tuleb lähtuda raviplaanist.

Metotreksaat mõjutab ajutiselt seemnerakkude teket ja munarakkude valmimist. Metotreksaat võib põhjustada raseduse katkemist ja raskeid sünnidefekte. Peate partneriga vältima lapse eostamist metotreksaadi kasutamise ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist metotreksaadiga. Vt ka lõik „Rasedus, imetamine ja viljakus“.

## **Muud ravimid ja Methotrexate Ebewe**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on rääkida arstile, kui te kasutate:

- ravimeid, mis võivad maksa kahjustada, nt
  - asatiopriin (kasutatakse pärast elundi siirdamist äratõukereaktsiooni ärahoidmiseks);
  - leflunomiid (kasutatakse reumatoidartriidi raviks);
  - retinoidid (kasutatakse nahahaiguste raviks);
  - sulfasalasiin (kasutatakse reumatoidartriidi, samuti soolepõletiku raviks);
- reumatoidartriidi või psoriaasi ravimid, nagu kullaühendid, penitsillamiin, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin, asatiopriin ja tsüklosporiin;
- valu- ja/või põletikuvastased ravimid (mittesteroidsed reumavastased ravimid/MSPVA-d, nagu ibuprofeen, indometasiin, fenüülbutasoon, amidopüridiinid ja atsetüülsalitsüülhape/aspiriin), isegi kui need on müügil ilma retseptita;
- vähivastased ravimid (tsütotoksilised ained, nt doksorubitsiin, merkaptopuriin, prokarbasiin, tsisplatiin, L-asparaginaas, vinkristiin, tsütarabiin ja 5-fluorouratsiil);
- antibiootikumid (nt penitsilliinid, sulfoonamiidid, trimetoprim/sulfametoksasool, tetratsükliinid, tsiprofloksatsiin, pristinamütsiin ja klooramfenikool);
- rahustid (nt bensodiasepiinid, nagu lorasepaam, alprasolaam);
- kortikosteroidid (mitut tüüpi haiguste raviks, allergiliste/hingamisteede haiguste ja nahahaiguste korral);
- P-aminobensoehape (nahahaiguste raviks);
- suukaudsed rasestumisvastased vahendid;
- triamteren (nt kõrge vererõhu ja südamepuudulikkuse raviks);
- kolestüramiin (kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse raviks);
- fenütoiin ja fenobarbitaal (krambihogude ärahoidmiseks);
- probenetsiid (podagra raviks);
- P-aminohiipuurhape (kasutatakse neerutalitluse kontrollimiseks);
- pürimetamiin (kasutatakse malaaria ennetamiseks ja raviks);
- raskete kõrvetiste või haavandite ravimid (prootonpumba inhibiitorid, nt omeprasool, pantoprasool, lansoprasool);
- teofülliin (kasutatakse astma ja muude kopsuhaiguste raviks);
- amiodaroon (ebakorrapärase südame töö raviks);
- dilämmastikoksiidil (naerugaas) põhinev anesteesia (kui teile on plaanis teha anesteegas ehk narkoosis operatsioon, rääkige oma arstiga);
- erütrotsüütide suspensioon (vereülekaneks);
- foolhapet sisaldavad ravimid ja vitamiinid;
- levetiratsetaam (epilepsiahoogude raviks kasutatav ravim).

Ravi ajal metotreksaadiga ei tohi teid vaktsineerida elusvaktsiinidega. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Ravi ajal metotreksaadiga võib teid vaktsineerida pneumoonia ja gripi vastu.

## **Methotrexate Ebewe koos toidu, joogi ja alkoholiga**

Ravi ajal Methotrexate Ebewega ei tohi tarbida alkoholi, sest see suurendab riski kõrvaltoimete, eriti maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks.

Teie arst või apteeker võib teil soovitada juua rohkelt mittealkohoolseid jooke. See võib aidata ravimit organismist välja uhta ja neeruprobleeme ennetada.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

#### Rasedus

Ärge kasutage Methotrexate Ebewet raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui arst on selle teile välja kirjutanud vähi raviks. Metotreksaat võib põhjustada sünnidefekte, kahjustada veel sündimata last või põhjustada raseduse katkemist. Seda seostatakse kolju, näopiirkonna, südame ja veresoonte, aju ja jäsemete väärarengutega. Seetõttu on väga tähtis, et metotreksaati ei antaks rasedatele ega naistele, kes kavatsevad rasestuda, välja arvatud juhul, kui seda kasutatakse vähi raviks.

Mitteonkoloogilistel näidustustel tuleb viljakas eas naistel enne ravi alustamist välistada rasedus, näiteks rasedustesti abil.

Ärge kasutage Methotrexate Ebewet, kui te kavatsete rasestuda. Te ei tohi rasestuda ravi ajal metotreksaadiga ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist. Seetõttu peate kogu selle perioodi vältel kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt ka lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Kui te ravi ajal siiski rasestute või arvate, et võite olla rase, rääkige sellest võimalikult kiiresti oma arstile. Kui te rasestute ravi ajal, räägib arst teiega ravi võimalikest kahjulikest toimetest lapsele.

Kui soovite rasestuda, pidage nõu oma arstiga, kes võib teid enne ravi kavandatavat algust suunata spetsialisti konsultatsioonile.

#### Imetamine

Kuna metotreksaat eritub rinnapiima ja võib avaldada rinnapiima saavale imikule toksilist toimet, ei tohi ravi ajal imetada. Kui teie arst peab ravi metotreksaadiga imetamise ajal absoluutselt vajalikuks, peate lõpetama rinnaga toitmise.

#### Viljakus

Metotreksaat võib ravi ajal ja lühikest aega pärast ravi vähendada ka teie rasestumisvõimet.

Kui te soovite rasestuda, pidage nõu oma arstiga. Ta võib teid suunata spetsialisti konsultatsioonile.

#### Mehe viljakus

Olemasolevate tõendite kohaselt ei ole juhul, kui meespartner on kasutanud metotreksaati annuses vähem kui 30 mg nädalas, väärarengute või raseduse katkemise risk suurem. Sellegipoolest ei saa seda riski täielikult välistada ning suuremate metotreksaadi annuste kasutamise kohta andmed puuduvad. Metotreksaadil võib olla genotoksiline toime. See tähendab, et ravim võib põhjustada geenimutatsioone. Metotreksaat võib kahjustada seemnerakkude teket, mis võib põhjustada sünnidefekte.

Ravi ajal metotreksaadiga ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist ei tohi eostada last ega olla spermadoonoriks. Kuna vähiraviks kasutatakse metotreksaati tavaliselt suuremates annustes ning see võib põhjustada viljatust ja geenimutatsioone, on meespatsientidel, kes kasutavad metotreksaati suuremas annuses kui 30 mg nädalas, soovitatav kaaluda enne ravi alustamist sperma säilitamise võimalusi (vt ka lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kuna ravi ajal Methotrexate Ebewega võivad tekkida kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed, nagu väsimus ja pööratustunne, võib teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võime olla häirunud. See võib avalduda tugevamalt, kui te olete tarvitanud alkoholi.

### **Methotrexate Ebewe sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab 0,43 mmol (9,7 mg) naatriumi ühes ml kontsentratis.

Ravim sisaldab 48,5 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 5 ml viaalis. See on võrdne 2,4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab 97 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 10 ml viaalis. See on võrdne 4,85%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab 485 mg naatriumi ühes 50 ml viaalis.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui vajate 40 ml (4000 mg) või enam ööpäevas pikema aja vältel, eriti kui teile on soovitatud väikese soola- või naatriumisaldusega dieeti.

### **3. Kuidas Methotrexate Ebewet kasutada**

Methotrexate Ebewet manustab teile tervishoiutöötaja. Ravimit ei tohi ise manustada.

Ravimi annus sõltub ravitavast haigusest, teie seisundist, vanusest, kehakaalust või keha pindalast ja neerude seisundist.

Kui teie neerud ei tööta korralikult, võib teie arst vähendada ravimi annust.

Kui teie maks on haige, eriti alkoholitarbimise tõttu, võib arst loobuda teie ravist Methotrexate Ebewega või teeb seda äärmise ettevaatusega.

Ravi vältel võetakse teilt vereproove, mille alusel arst kontrollib teie vererakkude arvu ning neerude ja maksa tööd. On tähtis, et te ei jäta ühtki vereproovi vahele.

Kui teile tundub, et Methotrexate Ebewe toime on liiga tugev või liiga nõrk, rääkige sellest oma arstiga.

#### **Kui te kasutate Methotrexate Ebewet rohkem, kui ette nähtud**

Kuna teile manustab ravimit tervishoiutöötaja, on väga ebatõenäoline, et te saate seda liiga palju.

Kui te siiski kahtlustate, et olete saanud liiga palju Methotrexate Ebewet, öelge seda palun kohe oma arstile.

Üleannustamise sümptomid võivad olla kergelt tekkivad verevalumid või verejooks, ebatavaline nõrkus, suuõõne haavandid, iiveldus, oksendamine, mustjas või verine väljaheide, verikõha või kohvipaksutaoline okse ning uriinikoguse vähenemine.

Pärast intratekaalset manustamist võivad tekkida sümptomid, nagu peavalu, iiveldus, oksendamine, krambihood või krambid ja ajukahjustus (entsefalopaatia).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed sõltuvad tavaliselt metotreksaadi annusest ja ravi kestusest. Kuid rasked kõrvaltoimed, mille tõttu tuleb ravi katkestada või lõpetada, võivad tekkida ka väikese annuse korral. Kõrvaltoimed võivad tekkida ravi jooksul mis tahes ajal. Enamik kõrvaltoimeid on varase diagnoosimise korral pöörduvad.

Ravi lõpetamine metotreksaadiga ei kõrvalda kõrvaltoimeid alati täielikult.

Väga harvadel juhtudel võib mõni allpool nimetatud raske kõrvaltoime siiski järsku surmaga lõppeda. Samuti on olemas risk, et mõned kõrvaltoimed tekivad alles mõne aja pärast. Pidage palun nõu oma arstiga.

Kui teil tekib ükskõik milline sümptom järgmistest, rääkige sellest kohe oma arstile, sest need võivad olla raske ja potentsiaalselt eluohtliku kõrvaltoime nähud. Arst võib otsustada ravi lõpetada.

- Allergilised reaktsioonid, näiteks äkki tekkiv vilisev hingamine, hingamisraskused, silmalaugude, nää või huulte turse (mis võib põhjustada neelamisraskusi), lööve või sügelus (eriti kogu kehal), sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni nähud.
- Kopsukaebused (sümptomid võivad olla üldhaigestumine; kuiv, ärritav köha; õhupuudus, hingeldus puhkeolekus, rindkerevalu või palavik); need võivad olla kopsuinfektsiooni (pneumoonia, pneumoniit, alveoliit) nähud.
- Maksakahjustuse sümptomid, näiteks naha ja silmavalgete kollasus (ikterus), tume uriin, iiveldus, oksendamine, vähenenud söögiisu, valu kõhu paremal küljel ja sügelus.
- Neerukahjustuse sümptomid, näiteks käelabade, pahklude ja jalalabade turse või uriinierituse vähenemine või puudumine – need võivad olla neerupuudulikkuse sümptomid.
- Infektsioonisümptomid, näiteks palavik, valu, kurguvalu; metotreksaat võib vähendada nakkustele vastupanu võimet. Võivad tekkida rasked nakkused, näiteks teatud kopsunakkuse vorm (*Pneumocystis jirovecii*-pneumoonia) ja sepsis.
- Palavik, kurguvalu, suuhaavandid, üldine halb enesetunne ja tugev kurnatus, ninaverejooks või väikesed punased täpid nahal võivad viidata sellele, et luuüdi ei talitle korralikult.
- Suuhaavandid.
- Valu mao piirkonnas (kõhu ülaosas), iiveldus, oksendamine või palavik; need võivad olla tingitud kõhunäärme põletikust (pankreatiit).
- Tugev valu kõhus, palavik, iiveldus, oksendamine, raske kõhulahtisus, verine väljaheide või muutused harjumuspärasel sooletühjendamisel võivad olla seedetraktiga seotud raskete tüsistuste, nt mao või soole haavandi või mulgustumise (perforatsioon) nähud.
- Rasked nahareaktsioonid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, mitmekujuline erüteem): algavad kogu kehale punaste täppide või laikude tekkimisega, mille keskel on sageli villid. Nende nahareaktsioonidega kaasneb üldine halb enesetunne ja palavik. Lööve võib süveneda kuni raske nahairumise või villide tekkeni, mis võib olla eluohtlik.
- Trombidega ehk soonesiseste verehüüvetega seotud sümptomid (tromboemboolilised tüsistused), näiteks valu või pitsitustunne rindkeres, valu kätes, seljas, kaelas või lõuas, hingamisraskused, ühe kehapoole tuimus või nõrkus, kõnehäired ja pearinglus.
- Köha, valu rindkeres, äkki tekkiv õhupuudus või veriköha võivad olla kopsuemboolia (verehüüve kopsus) sümptomid.
- Tuumorilahustussündroomiga seotud sümptomid; mitmesugused sümptomid, mis on seotud seedetraktiga (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus), südamega (ebaregulaarsed südamelöögid), neerudega (uriinierituse vähenemine, veri uriinis) ning närvide ja lihastega (spasmid, nõrkus, krampid).

Teatatud on ka järgmistest kõrvaltoimetest.

#### Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Muutused leukotsüütide ehk vere valgeliblede arvus (leukotsütopeenia) ja trombotsüütide arvus (trombotsütopeenia)
- Peavalu, pööratustunne
- Köha
- Isutus, kõhulahtisus (eriti esimese 24...48 tunni jooksul pärast ravi Methotrexate Ebewega), kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, põletik ja haavandid suus ja neelus (eriti esimese 24...48 tunni jooksul pärast ravi Methotrexate Ebewega)
- Maksaensüümide sisalduse suurenemine
- Juuste väljalangemine
- Kreatiniini eritumise vähenemine (see on tuvastatav arsti määratud analüüsiga ja viitab halvenenud neerutalitlusele)
- Väsimus, üldine halb enesetunne.

#### Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Vöötohatis (*herpes zoster*)

- Muutused punaliblede ehk erütrotsüütide arvus (aneemia); luuüdikahjustus, mis võib põhjustada järsku vere valgeliblede arvu vähenemist (agranulotsütoos) või kõigi vererakkude arvu vähenemist (pantsütopeenia)
- Uimasus, torkimistunne
- Silmade punetus (konjunktiviit)
- Lööve, punetus, sügelus, naha suurenenud tundlikkus päikesevalguse suhtes, nahahaavandid.

#### Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- Suurem risk infektsioonide/põletike tekkeks pärsitud immuunsüsteemi tõttu
- Teatud tüüpi vähkkasvaja, mida nimetatakse lümfoomiks ja mis võib pärast ravi lõpetamist metotreksaadiga kaduda
- Diabeet (suhkurtõbi)
- Depressioon
- Ühe kehapoole halvatus, segasus, krambihood
- Veresoontepõletik (vaskuliit), allergiline vaskuliit
- Kopsude sidekoestumine (kopsufibroos), vedeliku kogunemine kopsusagarate vahele (pleuraefusioon)
- Maksakahjustus (hepatotoksilisus), maksa steatoos (rasvastumine), fibroos (sidekoestumine), tsirroos (maksakoe muutused, mille tõttu maks muutub kõvaks ja struktuur ebanormaalseks), albumiini (teatud tüüpi verevalk) sisalduse vähenemine seerumis
- Rasked mürgistusreaktsioonid: ohatiseviiruse põhjustatud nahalööbega sarnanevate villikogumite moodustumine (herpetiformne dermatiit ehk ohatisjas nahapõletik)
- Nõgeslööve, naha tumenemine, nahaalused sõlmekesed (noduloos), aeglustunud haavaparanemine
- Liigeste või lihaste valu, luuhõrenemine (osteoporoos)
- Põletik ja haavandid kusepõies (võimalik, et kaasneb veri uriinis); probleemid põietühjendamise, valulik urineerimine, uriinierituse vähenemine või puudumine
- Loote väärarendid
- Tupe põletik ja haavandid
- Palavik.

#### Harv (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- Suurenenud punalibledega seotud aneemia (megaloblastaneemia)
- Meeleolu kõikumine, mööduvad tajuhäired
- Halvatus, kõnehäired, luuüdi põletik (müelopaatia)
- Nägemishäired (võivad olla rasked); verehüübed võrkkestaveenides (võrkkestaveeni tromboos)
- Madal vererõhk (hüpotensioon), tüsistused veenides ja arterites moodustunud verehüüvete tagajärjel (tromboemboolilised tüsistused)
- Kurguvalu (neelupõletik ehk farüngiit), hingamiskatkestus
- Seedetrakti põletik, igemepõletik, mustjas või tõrvataoline väljaheide
- Maksapõletik (hepatiit)
- Akne, punased või lillakad laigud, sõlmeline (papuloosne) lööve, verevalumid, küünte tumenemine, küünte irdumine
- Luu pingemurd
- Uurea, kreatiniini ja kusihahe sisalduse suurenemine veres (neeruprobleemide tunnused), vere uurea lämmastiku sisalduse suurenemine (asoteemia)
- Raseduse katkemine
- Menstruaaltsükli muutused ja seemnerakkude tekke vähenemine, mis pärast ravi lõppu normaliseeruvad.

#### Väga harv (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st)

- Ohatiseviiruse (*herpes simplex*) põhjustatud maksapõletik (herpesviirushepatiit)
- Seennakkused (histoplasmoos, krüptokokkoos), viirusnakkused (tsütomegaloviirusnakkused, sealhulgas pneumoonia), laialikülvunud herpesviirusnakkus (dissemineerunud *herpes simplex*), bakteriaalsed nakkused (nokardioos)



- Aneemia, mis on tingitud ebapiisavast punaliblede moodustumisest (aplastiline aneemia), vere valgeliblede vähesus (eosinofiilia, neutropeenia), pea- ja kaelapiirkonna, kaenlaaluste ja kubeme lümfisõlmede turse (osaliselt pöörduv), lümfotsüütide arvu kontrollimatu suurenemine (osaliselt pöörduv)
- Antikehade vähesus veres (hüpogammaglobulineemia)
- Lihasnõrkus ja valu kätes ja jalgades; metallimaitse; äge aseptiline meningiit, millega kaasnevad sümptomid, nagu tugev peavalu, palavik, iiveldus, oksendamine ja teadvusekaotus; peaaugust lähtuvate närvide (kraniaalnärvid) kahjustus/probleemid
- Silmaümbruste turse, silmalaupõletik, suurenenud pisaraeritus, suurenenud valgustundlikkus, mööduv pimesus, nägemise kaotus
- Südamepauna põletik (perikardiit); südame täituvushäired, mis on tingitud vedeliku kogunemisest südamepauna (perikardi tamponaad); südameosade vahele kogunenud vedelik (perikardiefusioon)
- Kopsustruktuuri krooniline kahjustus; astmataolised reaktsioonid, sealhulgas kõha, hingamisprobleemid, kopsufunktsiooniuringute ebanormaalsed tulemused
- Veriokse
- Maksarakkude lagunemine (äge maksanekroos), maksakoe lagunemine, maksapuudulikkus
- Karvanääpsude nakkus (furunkuloos), nahaaluste kapillaaride nähtav ja püsiv laienemine (kapillaarilaienemus ehk teleangiektasias), küüneloožipõletik
- Veri uriinis; uriini valgusisalduse suurenemine
- Lootesurm
- Munarakkude valmimise ja seemnerakkude tekke vähenemine, viljatus, menstruaaltsükli häired, sugutungi kadumine, impotentsus, tupevoolus, rindade suurenemine meestel (günekomastia)
- Lümfoproliferatiivsed haigused (vere valgeliblede liigne kasv).

#### Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Kopsupõletik, B-hepatiidi reaktivatsioon, C-hepatiidi ägenemine
- Närvisüsteemi kahjustus (neurotoksilisus), ajukelmepõletik (arahnoidiit), jalgade halvatus (parapleegia), kogu keha jäikus (stuupor), lihaste liikumise koordineerimise häired, dementsus; seljaajuvedeliku (liikvor) rõhu suurenemine, millega kaasnevad sümptomid, nagu peavalu, iiveldus, oksendamine, kõrge vererõhk, segasus
- Valu rindkeres
- Hapnikuvaegus (hüpoksia)
- Kõhukelmepõletik (peritoniit), millele on iseloomulik kõhuvalu ja survetundlikkus; keelepõletik
- Ravimireaktsioon kogu keha haarava lööbe ja eosinofiilide (teatud tüüpi vererakud) suurenemisega veres (nn DRESS-sündroom), nahapõletik
- Luukoe kärbumine (osteonekroos)
- Kusepõie ja suguelundite talitluse häired (urogenitaalne düsfunktsioon)
- Värisemine
- Nahapunetus ja -ketendus
- Lõualuu kahjustus (kaasneb vere valgeliblede liigse kasvuga).

Muud võimalikud tüsistused, mis on seotud metotreksaadi otse kesknärvisüsteemi manustamisega (intratekaalne manustamine), on arahnoidiit (ajukelmepõletik), mis põhjustab sümptomeid, nagu peavalu, seljavalu, kaela jäikus ja palavik; alaäge müelopaatia (luuüdiipõletik), mis võib põhjustada sümptomeid, nagu parees (jäsemete mittetäielik halvatus)/parapleegia (jalgade halvatus); krooniline leukoentsefalopaatia, millele on iseloomulik segasus, tujukus, uimasus, liigutuste koordineerimise häired, dementsus, krambihood ja kooma. Need sümptomid võivad süveneda ja lõppeda surmaga. On tõendeid, et peapiirkonna kiirituse ja intratekaalselt manustatud metotreksaadi kombinatsioon võib suurendada leukoentsefalopaatia tekkeriski.

Kui metotreksaati manustatakse lihasesiseselt (intramuskulaarselt), võib tekkida põletustunne või mädanik (abstsess)

## **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Methotrexate Ebewet säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt raviasutuse standardprotseduurile tsütotoksiliste ainete käsitlemise kohta ja vastavuses kohalike seadustega.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Methotrexate Ebewe sisaldab**

- Toimeaine on metotreksaat.  
Üks ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 100 mg metotreksaati.
- Abiained on naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

### **Kuidas Methotrexate Ebewe välja näeb ja pakendi sisu**

Methotrexate Ebewe on selge tumekollane lahus.

Pakendi suurused:

Üksikpakendid, mis sisaldavad 1 viaali (500 mg/5 ml, 1000 mg/10 ml, 5000 mg/50 ml).

Multipakendid, mis sisaldavad 5 viaali (500 mg/5 ml, 1000 mg/10 ml, 5000 mg/50 ml).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

#### Müügiloa hoidja

Sandoz d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Slovenia

#### Tootja

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

Mondseestrasse 11

A-4866 Unterach

Austria

Fareva Unterach GmbH

Mondseestrasse 11

4866 Unterach

Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Sandoz d.d. Eesti filiaal

Pärnu mnt 105

**Infoleht on viimati uuendatud juunis 2022.**

---

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Metotreksaat parenteraalseks manustamiseks ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid. Kasutamata jäänud lahus tuleb seetõttu hävitada.

Parenteraalseid metotreksaadi preparaate võib valmistada järgmiste intravenoosete infusioonilahustega: 0,9% naatriumkloriidi, 5% glükoosi, 10% glükoosi ja Ringeri laktaadilahust. Teisi ravimeid ei tohi segada metotreksaadiga samas mahutis.

Metotreksaadi 100 mg/ml infusioonilahus on intravenoosseks manustamiseks. Metotreksaadi 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon ei sobi intratekaalseks, intramuskulaarseks või intraarteriaalseks manustamiseks, sest selle tarvis peaks seda äärmiselt tugevasti lahjendada. Nimetatud manustamisviiside jaoks peab kasutama väiksema kontsentratsiooniga preparaati. Keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Tsütostaatikumide käsitlemine

Tsütostaatikume võivad käsitleda ainult spetsiaalse koolituse saanud töötajad ning ainult selleks ettenähtud spetsiaalses kohas. Tööpinnad peavad olema kaetud imava paberiga plastalusel, mis tuleb pärast kasutamist hävitada.

Et vältida võimalikku kokkupuudet naha või silmadega, peab kandma kaitsekindaid ja –prille.

Metotreksaat ei tekita nahale sattudes velle ega kahjusta seetõttu nahka. Sellele vaatamata tuleb metotreksaadi kokkupuutel nahaga seda otsekohe veega loputada. Mõõduvat kipitust võib leevendada lahja kreemiga. Suuremate metotreksaadi koguste imendumise kahtluse korral (sõltumata imendumisest) peab rakendama ravi leukovoriiniga. Rasedad ei tohi tsütostaatikume käsitleda.

Jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt raviasutuse standardprotseduuridele tsütotoksiliste ainete hävitamise kohta ja vastavuses kohalike seadustega