

Hytas[®]
(metotrexato)
Accord Farmacêutica Ltda
Solução injetável
25 mg/mL e 100 mg/mL

Hytas[®]

(metotrexato)

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Hytas[®]

Nome genérico: metotrexato

APRESENTAÇÕES

O Hytas[®] 25 mg/mL é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg).

O Hytas[®] 100 mg/mL é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 5 mL (500 mg) ou 10 mL (1 g).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR VIA INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR, INTRATECAL OU INFUSÃO INTRAVENOSA

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 50 mg contém:

Metotrexato25 mg/mL

Excipientes.....q.s.p. 2 mL

Excipientes: água para injetáveis, hidróxido de sódio e cloreto de sódio. Quando necessário, o pH é ajustado com solução de ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio.

Cada frasco-ampola de 500 mg contém:

Metotrexato100 mg/mL

Excipientes.....q.s.p. 5 mL

Excipientes: água para injetáveis, hidróxido de sódio e cloreto de sódio. Quando necessário, o pH é ajustado com solução de ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio.

Cada frasco-ampola de 1 g contém:

Metotrexato100 mg/mL

Excipientes.....q.s.p. 10 mL

Excipientes: água para injetáveis, hidróxido de sódio e cloreto de sódio. Quando necessário, o pH é ajustado com solução de ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hytas[®] (metotrexato) é um fármaco citotóxico utilizado na quimioterapia antineoplásica e em certas patologias não malignas.

Indicações em oncologia

Hytas[®] é indicado para o tratamento dos seguintes tumores sólidos e neoplasias malignas hematológicas:

- Neoplasias trofoblásticas gestacionais (coriocarcinoma uterino, corioadenoma destruens e mola hidatiforme)
- Leucemias linfocíticas agudas
- Câncer pulmonar de células pequenas
- Câncer de cabeça e pescoço (carcinoma de células escamosas)
- Câncer de mama
- Osteossarcoma
- Tratamento e profilaxia de linfoma ou leucemia meníngea
- Terapia paliativa de tumores sólidos inoperáveis
- Linfomas não-Hodgkin e linfoma de Burkitt.

Indicações não oncológicas

- Psoríase grave

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O metotrexato é utilizado como parte de alguns esquemas de tratamento de tumores gestacionais. A comparação de MAC (dactinomicina, metotrexato, clorambucila) versus CHAMOMA (dactinomicina, metotrexato ciclofosfamida, doxorubicina, melfalan, hidroxiureia, vincristina) mostrou eficácia semelhante entre ambos os esquemas, porém com menor toxicidade para MAC. (Curry et al, 1989). No tratamento do câncer de cabeça e pescoço, metotrexato ou combinação de cisplatina/fluoruracila são considerados agentes de escolha (Anon, 1997). O metotrexato também é utilizado no tratamento do câncer de mama como parte do esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexato, fluoruracila). Estudo randomizado que avaliou mulheres com câncer de mama com linfonodos axilares comprometidos demonstrou que 6 ciclos de CMF são equivalentes a 12 ciclos, em termos de sobrevida global ou sobrevida livre de doença (Velez-Garcia et al, 1992).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O metotrexato (ácido 4-amino-10 metil fólico) é um antimetabólito e análogo do ácido fólico. O fármaco entra nas células através de um sistema de transporte ativo para folatos reduzidos e, devido à ligação relativamente irreversível, o metotrexato inibe a enzima di-hidrofolato redutase. Di-hidrofolatos devem ser reduzidos tetra-hidrofolatos por esta enzima, antes de poderem ser utilizados como transportadores de grupos de um carbono na síntese de nucleotídeos de purina e timidilato. Portanto, metotrexato interfere com a síntese de DNA, reparo e replicação celular. A afinidade da di-hidrofolato redutase para o metotrexato não é muito maior do que a sua afinidade para o ácido fólico ou di-hidrofólico e, por conseguinte, até mesmo quantidades muito grandes de ácido fólico, administradas simultaneamente, não irão reverter os efeitos do metotrexato.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

O fármaco parece também causar um aumento no trifosfato de desoxiadenosina intracelular, o qual acredita-se que iniba a redução de ribonucleotídeos e da polinucleotídeo ligase, enzima relacionada com a síntese e reparo do DNA. Os tecidos ativamente proliferativos, tais como células malignas, medula óssea, células fetais, das mucosas bucais e intestinais, espermatogônias e células da bexiga urinária são geralmente mais sensíveis às ações farmacológicas do metotrexato.

Devido à proliferação celular aumentada, o metotrexato pode comprometer o crescimento maligno sem dano irreversível aos tecidos normais.

Na psoríase, a taxa de produção das células epiteliais na pele é muito aumentada em relação a pele normal. Esse diferencial nas taxas de proliferação é a base para o uso do metotrexato para controlar o processo de psoríase.

O metotrexato em altas doses, seguido por resgate de ácido fólico, é usado como parte do tratamento de pacientes com osteo

ssarcoma não metastático. A justificativa original para a terapia de metotrexato de alta dose foi baseada no conceito de resgate seletivo de tecidos normais por ácido fólico. As evidências mais recentes sugerem que a alta dose de metotrexato também pode se sobrepor à resistência ao metotrexato provocada pelo comprometimento do transporte ativo, a afinidade reduzida de ácido di-hidrofólico redutase para metotrexato, níveis aumentados de ácido di-hidrofólico redutase que resultam da amplificação do gene ou poliglutamação diminuída do metotrexato. O mecanismo real de ação é desconhecido.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Absorção rápida e completa do metotrexato é alcançada após administração intramuscular e os níveis séricos máximos são obtidos dentro de 0,25-2 horas. A absorção oral parece ser dependente da dose.

Os picos séricos são atingidos dentro de uma a cinco horas. Em doses de 30 mg/m² ou menos, o metotrexato é geralmente bem absorvido com uma biodisponibilidade média de cerca de 60%. A absorção das doses maiores que 80 mg/m² é significativamente menor, possivelmente devido ao efeito de saturação. Doses orais baixas (até 25-30 mg/m²) são rapidamente absorvidas no trato gastrointestinal, mas a absorção de doses maiores é irregular, possivelmente devido ao efeito de saturação. Uma variabilidade na absorção do metotrexato foi, entretanto, detectada em pacientes recebendo tratamento oral devido à denudação epitelial induzida pelo fármaco, alterações da motilidade e alterações da flora intestinal. Os picos séricos atingíveis após administração oral são ligeiramente menores que aqueles detectados após injeção intramuscular.

Em pacientes pediátricos leucêmicos, a absorção oral de metotrexato também parece ser dependente da dose e foi relatada como amplamente variável (23% a 95%). Uma diferença de vinte vezes entre os níveis de dose mais alta e mais baixa (C_{máx.}: 0,11 a 2,3 micromolar após 20 mg/m² dose) foi relatada. A variabilidade interindividual significativa também foi observada na concentração de tempo para pico (T_{máx} 0,67 a 4 horas depois da dose de 15 mg/m²) e a fração de dose absorvida. A absorção das doses maiores que 40 mg/m² foi relatada como significativamente menor que a das doses menores.

Em pacientes pediátricos que receberam metotrexato para leucemia linfocítica aguda (6,3 a 30 mg/m²), a meia-vida terminal foi relatada como a variação de 0,7 a 5,8 horas.

Distribuição

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Depois da administração intravenosa, o volume inicial de distribuição é de aproximadamente 0,18 L/kg (18% de peso corporal) e o volume de distribuição em estado de equilíbrio é de aproximadamente de 0,4 a 0,8 L/kg (40% a 80% de peso corporal). O metotrexato compete com os folatos reduzidos pelo transporte ativo através das membranas celulares por meio de um processo de transporte ativo mediado por um carreador simples. Nas concentrações séricas maiores que 100 micromolar, a difusão passiva se torna uma via importante pela qual as concentrações intracelulares eficazes podem ser atingidas. O metotrexato sérico é ligado reversivelmente à proteína em aproximadamente 50%.

O metotrexato é amplamente distribuído nos tecidos corporais com concentrações mais altas nos rins, vesícula, baço, fígado e pele. O metotrexato não penetra na barreira entre o sangue e o fluido cérebro-espinhal nas quantidades terapêuticas quando administrado por via oral ou parenteral.

As altas concentrações do fármaco no LCR podem ser atingidas pela administração intratecal.

Pequenas quantidades foram detectadas na saliva e no leite materno. O fármaco cruza a barreira placentária.

O fármaco entra lentamente em coleções de fluidos no terceiro-espço, como as efusões pleurais, ascites e edemas notórios de tecido.

Em cães, as concentrações de fluido sinovial depois da dose oral foram mais altas nas articulações inflamadas que nas não inflamadas. Embora os salicilatos não interfiram nesta penetração, o tratamento de prednisona reduziu a penetração nas articulações inflamadas ao nível de articulações normais.

O metotrexato é retido por várias semanas nos rins e, por meses, no fígado, mesmo após uma única dose terapêutica. As concentrações séricas podem se manter e o metotrexato pode se acumular nos tecidos após doses diárias repetidas.

Metabolismo

O fármaco não parece sofrer metabolização significativa em doses baixas; após tratamento com doses elevadas, o metotrexato sofre metabolização hepática e intracelular para formas poliglutamadas que podem ser reconvertidas a metotrexato por enzimas do tipo hidrolase. Esses poliglutamatos agem como inibidores de di-hidrofolato redutase e de timidilato sintetase. Pequenas quantidades de poliglutamatos de metotrexato podem permanecer nos tecidos por longos períodos. A ação prolongada do fármaco e de retenção desses metabólitos ativos variam entre os diferentes tumores, tecidos e células. Pode ocorrer pequena metabolização para derivados 7-hidroxi com as doses comumente prescritas. O acúmulo deste metabólito pode se tornar significativo nas doses altas usadas no sarcoma osteogênico. A solubilidade aquosa de 7-hidroxi metotrexato é de três a cinco vezes menor que a do composto original. O metotrexato é metabolizado parcialmente pela flora intestinal depois da administração oral. Antes da absorção, o metotrexato pode ser parcialmente metabolizado pela flora intestinal a ácido 2,4-diamino-N10-metilpteroico, um metabólito farmacologicamente inativo.

Meia vida – a meia-vida terminal relatada para o metotrexato é aproximadamente de três a dez horas para pacientes que receberam o tratamento para psoríase ou terapia de baixa dose de antineoplásico (menos de 30 mg/m²). Para pacientes que receberam altas doses de metotrexato, a meia vida terminal é de 8 a 15 horas.

Em pacientes pediátricos que receberam metotrexato para leucemia linfocítica aguda (6,3 a 30 mg/m²), a meia-vida terminal foi relatada como a variação de 0,7 a 5,8 horas.

Excreção

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

A excreção renal é a via principal de eliminação e é dependente da dose e da via de administração. Com a administração IV, de 80% a 90% da dose administrada é excretada inalterada na urina dentro de 24 horas após a excreção de 1 a 2% da dose diária retida. Existe uma excreção biliar limitada no valor de 10% ou menos da dose administrada. A recirculação entero-hepática do metotrexato foi proposta.

A excreção renal ocorre pela filtração glomerular e pela secreção tubular ativa. A eliminação não linear devido à saturação da reabsorção tubular renal foi observada em pacientes com psoríase em doses entre 7,5 e 30 mg. A função renal comprometida, bem como o uso concomitante de medicações, como ácidos orgânicos fracos que também são submetidos à secreção tubular, podem aumentar notoriamente os níveis séricos de metotrexato. A excelente correlação foi relatada entre a depuração de metotrexato e a depuração de creatinina endógena.

A depuração total de metotrexato tem média de 12 L/h, mas as taxas de depuração variam amplamente e são geralmente diminuídas nas doses mais altas. A depuração tardia do fármaco foi identificada como um dos fatores principais responsáveis pela toxicidade de metotrexato. Foi postulado que a toxicidade do metotrexato para os tecidos normais é mais dependente da duração da exposição ao fármaco em vez do nível de pico atingido.

Quando um paciente tem a eliminação tardia do fármaco devido ao comprometimento da função renal, derrame no terceiro espaço ou outras causas, as concentrações séricas de metotrexato podem permanecer elevadas por períodos prolongados.

O potencial para toxicidade de regimes de alta dose ou da excreção tardia é reduzida pela administração de ácido folínico durante a fase final da eliminação plasmática de metotrexato.

Efeitos de alimentos

A biodisponibilidade do metotrexato administrado via oral não é reduzida por alimentos e o metotrexato pode ser administrado independentemente das refeições.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

A DL₅₀ intraperitoneal de metotrexato foi de 94 e 6-25 mg/kg para camundongos e ratos, respectivamente. A DL₅₀ oral do composto em ratos foi 180 mg/kg. A tolerância ao metotrexato em camundongos aumentou com a idade. Em cães, a dose intravenosa de 50 mg/kg foi letal. Os principais alvos após dose única foram os sistemas hemolinfopoiético e trato gastrointestinal.

Os efeitos tóxicos após administrações repetidas de metotrexato foram investigados em camundongos e em ratos.

Os principais alvos do metotrexato nas espécies animais acima eram os sistemas hemolinfopoiético, trato gastrointestinal, pulmões, fígado, rins, testículos e pele. A tolerância dos camundongos a doses crônicas de metotrexato aumentou com a idade.

O metotrexato foi avaliado em uma série de estudos animais para potencial carcinogênico com resultados inconclusivos. Embora haja evidência de que o metotrexato provoque dano cromossômico às células somáticas animais e às células da medula óssea humana, a significância clínica permanece incerta.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hytas[®] é contraindicado em casos de:

- Hipersensibilidade ao metotrexato ou quaisquer excipientes da formulação.
- Aleitamento.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

- Insuficiência renal grave.
- Formulações de metotrexato e diluentes contendo conservantes não devem ser usadas em terapia intratecal ou em alta dose de metotrexato.

Aplicável apenas a pacientes com psoríase:

- Alcoolismo, doença hepática alcoólica ou outra doença crônica do fígado.
- Evidência ostensiva ou laboratorial de síndromes de imunodeficiência.
- Discrasias sanguíneas preexistentes, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa.
- Gravidez.

Hytas[®] é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Devido à possibilidade de reações tóxicas sérias (as quais podem ser fatais), o metotrexato deve ser usado apenas em doenças neoplásicas (como indicado) ou em pacientes com psoríase severa, recalcitrante e incapacitante. O paciente deve ser informado pelo médico sobre os riscos envolvidos e deve estar sob a supervisão constante de um médico. Referir à seção Populações Especiais, Uso geriátrico e Pediátrico para cuidados específicos.

Deve ser enfatizado ao paciente em tratamento para psoríase de que a dose recomendada deve ser tomada semanalmente e o uso equivocado diário da dose recomendada conduziu à toxicidade fatal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 10. Superdose). O metotrexato foi reportado por causar morte fetal e/ou anomalias congênitas. Não é recomendado para o tratamento de doenças neoplásicas em mulheres em idade fértil.

Assim como outras drogas citotóxicas, metotrexato pode induzir “síndrome de lise tumoral” em pacientes com rápido crescimento de tumores. Medidas adequadas de suporte e farmacológicas podem prevenir aliviar esta complicação.

Reações de pele severas, ocasionalmente fatais, assim como Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) foram reportadas, seguindo doses simples ou múltiplas de metotrexato.

O metotrexato causa hepatotoxicidade, fibrose hepática e cirrose, mas geralmente apenas após uso prolongado.

Elevações agudas das enzimas hepáticas são vistas com frequência. Essas são geralmente transitórias e assintomáticas e não aparecem anteriormente à doença hepática subsequente. A biópsia hepática após uso contínuo mostra frequentemente alterações histológicas, fibrose e cirrose foram relatadas; essas últimas lesões podem não ser precedidas por sintomas ou testes de função hepática anormais na população com psoríase.

Biópsias hepáticas periódicas são geralmente recomendadas a pacientes com psoríase que estão sob tratamento de longa duração.

O metotrexato causou reativação de infecção de Hepatite B ou piora de infecções de Hepatite C, em alguns casos resultando em morte. Alguns casos de reativação de Hepatite B ocorreram após a descontinuação do metotrexato. Avaliação clínica e

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

laboratorial deve ser realizada para avaliar doença hepática preexistente em pacientes com infecções anteriores de Hepatite B ou C. Com base nestas avaliações, o tratamento com o metotrexato pode não ser apropriado para alguns pacientes.

Doença pulmonar induzida por metotrexato, incluindo derrame pleural e pneumonia intersticial aguda ou crônica, pode ocorrer a qualquer momento durante a terapia e tem sido relatada em baixas doses. Nem sempre é totalmente reversível e fatalidades foram reportadas. O metotrexato pode exacerbar a doença pulmonar subjacente. Sintomas pulmonares (especialmente tosse seca, não produtiva) podem exigir a interrupção do tratamento e cuidadosa investigação.

Diarreia e estomatite ulcerativa requerem a interrupção da terapia, caso contrário, enterite hemorrágica e morte por perfuração intestinal podem ocorrer. Hytas[®] deve ser usado com extrema cautela na presença de úlcera péptica ou colite ulcerativa

Hytas[®] administrado concomitantemente com radioterapia pode aumentar o risco de necrose dos tecidos moles e osteonecrose.

O metotrexato é eliminado vagarosamente dos compartimentos de terceiro espaço (por exemplo, derrames pleurais, ascite). Isso resulta em uma meia-vida terminal prolongada e toxicidade inesperada. Em pacientes com acúmulo significativo em terceiro espaço, é recomendável eliminar o fluido antes do tratamento e monitorar os níveis plasmáticos de metotrexato.

A terapia com Hytas[®] em pacientes com a função renal comprometida deve ser feita com extrema cautela e em doses reduzidas, devido ao fato de que o comprometimento da função renal diminui a eliminação de metotrexato.

É necessário acompanhar os pacientes tratados com metotrexato rigorosamente. O metotrexato tem potencial de séria toxicidade. Os efeitos tóxicos devem estar relacionados em frequência e gravidade à dose ou frequência da administração, porém foi observado em todas as doses e pode ocorrer a qualquer momento durante a terapia. A maioria das reações adversas é reversível se detectadas com antecedência. Quando tais reações ocorrerem, a dose deve ser reduzida ou descontinuada e medidas corretivas adequadas devem ser tomadas. Se a terapia com Hytas[®] for reinstituída, deve ser conduzida com cautela, considerando adequadamente a real necessidade da droga, e atenção aumentada para possível recorrência da toxicidade.

Os pacientes devem ser informados dos potenciais benefícios e riscos do uso do Hytas[®] (incluindo os primeiros sinais e sintomas de toxicidade), a necessidade de serem assistidos por seus médicos imediatamente se essas ocorrerem e a necessidade de acompanhamento próximo, incluindo exames laboratoriais periódicos, para monitorar a toxicidade.

O uso de regimes de altas doses de metotrexato ($\geq 500 \text{ mg/m}^2$) recomendados para osteossarcoma requer cuidados meticulosos (vide item 8. Posologia e Modo de Usar para instruções de pré-hidratação e resgate com ácido folínico). Regimes de altas doses para outras doenças neoplásicas estão sob investigação e uma vantagem terapêutica não foi estabelecida.

Linfomas malignos podem ocorrer em pacientes recebendo Hytas[®] em baixas doses. Esses linfomas podem regredir após a retirada de Hytas[®] sem a necessidade de tratamento.

Estados de deficiência de folato podem aumentar a toxicidade do metotrexato.

Gastrintestinal

Se vômito, diarreia ou estomatite ocorrer resultando em desidratação, uma terapia de apoio deve ser instituída e a descontinuação de Hytas[®], até que a recuperação ocorra, deve ser considerada.

Hematologia

O metotrexato pode suprimir a hematopoiese e provocar anemia, anemia aplástica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, e/ou trombocitopenia. O metotrexato deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hematopoiético preexistente (vide item 6. Interações Medicamentosas). O nadir dos leucócitos, neutrófilos e plaquetas circulantes geralmente ocorre entre 5

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

e 13 dias depois da dose bolus IV (com recuperação entre 14 e 28 dias). Os leucócitos e os neutrófilos podem ocasionalmente mostrar duas depressões, a primeira ocorre de 4 a 7 dias e um segundo nadir depois de 12 a 21 dias, seguido por uma recuperação. Podem ser esperadas sequelas clínicas como febre, infecções e hemorragias. No tratamento de doenças neoplásicas, o metotrexato deve ser continuado apenas se o provável benefício se sobrepujar ao risco da mielossupressão grave. Na ocorrência de psoríase, o metotrexato deve ser interrompido imediatamente se houver uma queda significativa nas contagens de células sanguíneas.

Hepático

O metotrexato tem o potencial para hepatite aguda e hepatotoxicidade crônica (fibrose e cirrose). A toxicidade crônica é potencialmente fatal. Ela geralmente ocorre depois do uso prolongado (geralmente dois anos ou mais) e depois de uma dose total cumulativa de, pelo menos, 1,5 gramas. Nos estudos em pacientes com psoríase, a hepatotoxicidade pareceu ser em função da dose cumulativa total e também ser aumentada por alcoolismo, obesidade, diabetes e idade avançada.

As anormalidades temporárias dos parâmetros hepáticos são observadas frequentemente após a administração de metotrexato e normalmente não é uma razão para modificação da terapia de Hytas[®]. Anormalidades hepáticas persistentes e/ou redução da albumina sérica podem ser indicadores de toxicidade hepática grave.

Em psoríase, exames de lesão e de função hepática, incluindo albumina sérica e tempo de protrombina, devem ser realizados várias vezes antes da dose. Os exames de função hepática são frequentemente normais no desenvolvimento de fibrose e cirrose. Essas lesões podem ser detectáveis apenas por biópsia. Recomenda-se obter uma biópsia hepática: 1) antes da terapia ou logo após o início da terapia (2 a 4 meses); 2) depois de uma dose total cumulativa de 1,5 gramas e; 3) após cada 1,0 a 1,5 gramas adicionais. No caso de fibrose moderada e qualquer tipo de cirrose, descontinue o fármaco. A fibrose leve normalmente sugere uma repetição da biópsia em 6 meses. Os achados histológicos mais leves, como alteração na gordura e inflamação portal de baixo grau são relativamente comuns antes do início da terapia. Embora esses achados leves não sejam geralmente uma razão para evitar ou descontinuar a terapia com metotrexato, o fármaco deve ser usado com cautela.

A biópsia hepática no pré-tratamento deve ser realizada para pacientes com um histórico de consumo excessivo de álcool, valores anormais persistentes nos exames de função hepática na avaliação basal ou infecção crônica por hepatite B ou C.

Se os resultados de uma biópsia hepática mostrarem alterações leves (graus I, II e IIIa de Roenigk), Hytas[®] pode ser continuado e o paciente monitorado de acordo com as recomendações listadas acima. Hytas[®] deve ser descontinuado em qualquer paciente que exibir exame de função hepática anormal e persistente e negar a realização de biópsia hepática ou em qualquer paciente cuja biópsia hepática mostrar alterações de moderada a grave (grau IIIb e IV de Roenigk).

Infecção ou estados imunológicos

A terapia com metotrexato possui atividade imunossupressora, que potencialmente pode levar a infecções sérias ou mesmo fatais. Sinais e sintomas de infecção devem ser cuidadosamente observados e pode ser necessário tratamento antibiótico de largo espectro.

Hytas[®] deve ser usado com extrema cautela na presença de infecção ativa e geralmente é contraindicado em pacientes com evidências clínicas ou laboratoriais de síndromes de imunodeficiência.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

As infecções oportunistas potencialmente fatais, incluindo pneumonia por *Pneumocystis carinii*, podem ocorrer com a terapia de metotrexato. Quando um paciente apresenta os sintomas pulmonares, a possibilidade de pneumonia por *Pneumocystis carinii* deve ser considerada.

Imunização

As vacinações podem ser menos imunogênicas quando administradas durante a terapia de metotrexato. A imunização com as vacinas de vírus vivos geralmente não é recomendada.

Neurológicas

Existem relatos de leucoencefalopatia após a administração intravenosa de metotrexato em pacientes que tiveram irradiação cranioespinal. Consulte o tópico “Populações Especiais” “Uso pediátrico” para advertências específicas. Leucoencefalopatia e/ou calcificações microangiopáticas foram comumente observadas em pacientes sintomáticos nos estudos de diagnóstico por imagem.

A leucoencefalopatia crônica também foi relatada em pacientes que receberam doses repetidas de metotrexato em alta dosagem com resgate com ácido fólico mesmo sem irradiação craniana.

A descontinuação do metotrexato não resulta sempre na recuperação completa.

Uma síndrome neurológica aguda temporária foi observada em pacientes tratados com regimes de alta dosagem.

As manifestações desta síndrome neurológica podem incluir anormalidades comportamentais, sinais de foco motossensoriais, incluindo cegueira temporária e reflexos anormais. A causa exata é desconhecida.

Após o uso intratecal de Hytas[®], a toxicidade do sistema nervoso central que pode ocorrer pode ser classificada como: aracnoidite química aguda manifestada por cefaleia, dor nas costas, rigidez da nuca e febre; mielopatia subaguda caracterizada por paraparesia/paraplegia associada com envolvimento de uma ou mais raízes do nervo espinhal; leucoencefalopatia crônica manifestada por confusão, irritabilidade, sonolência, ataxia, demência, convulsões e coma. Essa toxicidade do sistema nervoso central pode ser progressiva e até fatal. Existe evidência de que o uso combinado de radiação craniana e de metotrexato intratecal aumenta a incidência de leucoencefalopatia. Os sinais de neurotoxicidade (irritação da meninge, paresia temporária ou permanente, encefalopatia) devem ser monitorados seguindo a administração intratecal de Hytas[®].

A administração intratecal e intravenosa de Hytas[®] também pode resultar em encefalite aguda e em encefalopatia aguda com desfecho fatal.

Existem relatos de pacientes com linfoma periventricular de SNC que desenvolveram herniação cerebral com a administração de metotrexato intratecal.

Os casos de reações adversas neurológicas severas que variaram de cefaleia à paralisia, coma e episódios semelhantes a AVC foram relatados principalmente em jovens e adolescentes que receberam metotrexato intratecal em combinação com citarabina intravenosa.

Pulmonar

Sinais e sintomas pulmonares, por exemplo, tosse seca não produtiva, febre, tosse, dor torácica, dispneia, hipoxemia e um infiltrado na radiografia torácica ou uma pneumonite não específica que ocorre durante a terapia de metotrexato, podem ser

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

indicadores de uma lesão potencialmente perigosa, que exija interrupção do tratamento e investigação cuidadosa. Pneumonite induzida por metotrexato pode ocorrer em todas as doses. Infecção (incluindo pneumonia) precisa ser excluída.

Renal

O metotrexato pode provocar dano renal que pode levar à insuficiência renal aguda. É recomendada atenção especial à função renal, incluindo hidratação adequada, alcalinização da urina, medida do metotrexato sérico e da função renal.

O uso concomitante de inibidores da bomba de próton (IBP) e a alta dose de metotrexato devem ser evitados, especialmente em pacientes com comprometimento renal.

Dermatológicos

Os pacientes recebendo metotrexato devem evitar exposição excessiva sem proteção ao sol ou lâmpadas solares devido à possíveis reações de fotossensibilidade.

Reações dermatológicas graves, ocasionalmente fatais, incluindo necrólise epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme, foram relatadas durante os dias de administração de metotrexato oral, intramuscular, intravenoso ou intratecal.

As lesões de psoríase podem ser agravadas pela exposição concomitante à radiação ultravioleta. A dermatite de radiação ou queimadura solar pode ser “recidivante” pelo uso de metotrexato.

Terapia com doses elevadas

A administração de ácido folínico (folinato de cálcio) é obrigatória na terapia de metotrexato em altas doses. A administração de ácido folínico, hidratação e alcalinização da urina devem ser realizadas com monitoração constante dos efeitos tóxicos e da eliminação do metotrexato.

Há relatos de mortes relacionadas ao uso do metotrexato no tratamento da psoríase; por esta razão, no tratamento dessa patologia, o fármaco deverá ser reservado aos casos graves, rebeldes e incapacitantes que não tenham respondido adequadamente às formas usuais de terapia e somente quando o diagnóstico for confirmado por biópsia e/ou consulta dermatológica.

Monitoramento laboratorial**Geral**

Os pacientes submetidos à terapia de metotrexato devem ser monitorados continuamente para que os efeitos tóxicos sejam detectados prontamente.

A avaliação basal deve incluir um hemograma completo com contagens diferenciais e de plaquetas, enzimas hepáticas, exames de infecção por hepatite B ou C, exames de função renal e radiografia torácica.

Durante a terapia de psoríase, é recomendado o monitoramento dos seguintes parâmetros: hematológico pelo menos mensal, níveis de enzimas hepáticas e função renal a cada 1 a 2 meses. O monitoramento mais frequente é geralmente indicado durante a terapia antineoplásica. Durante os períodos iniciais ou de alteração na dosagem ou de risco aumentado de níveis séricos elevados de metotrexato (por exemplo, desidratação), o monitoramento mais frequente também pode ser indicado.

Exames de função pulmonar

Os exames de função pulmonar podem ser úteis se houver suspeita de doença pulmonar (por exemplo, pneumonite intersticial), especialmente se as medições basais estiverem disponíveis.

Nível de metotrexato

O monitoramento do nível sérico de metotrexato pode reduzir significativamente a toxicidade e a mortalidade ao permitir o ajuste da dose de metotrexato e a realização das medidas adequadas de resgate.

Os pacientes sujeitos às seguintes condições são predispostos ao desenvolvimento de níveis elevados ou prolongados de metotrexato e se beneficiam do monitoramento rotineiro dos níveis: derrame pleural, ascite, obstrução do trato gastrointestinal, terapia anterior com cisplatina, desidratação, acidúria, função renal comprometida.

Alguns pacientes podem ter a depuração de metotrexato retardada na ausência dessas características. É importante que os pacientes sejam identificados dentro de 48 horas, uma vez que a toxicidade do metotrexato pode ser irreversível se o resgate adequado com ácido folínico for atrasado por mais de 42 a 48 horas.

O método de monitoramento das concentrações de metotrexato varia em cada instituição. O monitoramento das concentrações de metotrexato deve incluir a determinação de um nível de metotrexato em 24, 48 e 72 horas e a avaliação da taxa de declínio nas concentrações de metotrexato (para determinar por quanto tempo continuar o resgate com ácido folínico).

Populações Especiais**Uso pediátrico**

A superdose intravenosa ou intratecal por cálculo inadequado da dosagem (especialmente em jovens) tem ocorrido. Deve-se tomar cuidado especial ao cálculo da dose administrada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

O conservante álcool benzílico foi associado a eventos adversos graves, como “síndrome de gasping” e óbito em pacientes pediátricos. Os sintomas incluem uma apresentação inicial contundente de respiração difícil, hipotensão, bradicardia e colapso cardiovascular. Embora as doses terapêuticas normais deste produto proporcionem normalmente quantidades de álcool benzílico que são muito menores que as relatadas em associação com a “Síndrome de Gasping”, a quantidade mínima de álcool benzílico, na qual a toxicidade pode ocorrer, é desconhecida. O risco de toxicidade por álcool benzílico depende da quantidade administrada e da capacidade hepática de desintoxicação do produto químico. As crianças prematuras e nascidas em baixo peso podem ter mais probabilidade de desenvolver toxicidade.

A neurotoxicidade grave, frequentemente manifestada como convulsões generalizadas ou focais, foi relatada com a frequência inesperadamente aumentada entre os pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda que foram tratados com metotrexato intravenoso (1 g/m²).

Uso geriátrico

Foram relatadas toxicidades fatais relacionadas à dose inadvertidamente diária em vez de semanal, especialmente em pacientes idosos. Deve-se enfatizar ao paciente que a dose recomendada é administrada semanalmente para psoríase (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Fertilidade

O metotrexato foi relatado por provocar comprometimento da fertilidade, oligospermia e disfunção menstrual em humanos, durante e por um curto período depois de cessada a terapia.

Gravidez

O metotrexato pode provocar óbito fetal, embriotoxicidade, aborto ou efeitos teratogênicos quando administrados em pacientes grávidas. Hytas[®] é contraindicado em pacientes grávidas com psoríase.

As mulheres em idade fértil não devem iniciar a terapia com Hytas[®] até que a gravidez seja excluída e devem ser completamente aconselhadas sobre o sério risco ao feto caso elas engravidem durante a submissão ao tratamento. A gravidez deve ser evitada se o parceiro estiver recebendo Hytas[®].

O intervalo de tempo ideal entre o término do tratamento de Hytas[®] de outro parceiro e a gravidez não foi claramente estabelecido. As recomendações publicadas da literatura para os intervalos de tempo variam de 3 meses a 1 ano.

O risco dos efeitos sobre a reprodução deve ser discutido com pacientes do sexo feminino e do masculino que tomem Hytas[®]. As formulações de injeção de metotrexato que contenham o conservante de álcool benzílico não são recomendadas durante a gravidez, uma vez que o álcool benzílico pode atravessar a placenta.

Lactação

O metotrexato foi detectado no leite humano e é contraindicado durante a lactação.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Alguns dos efeitos relatados no item 9. Reações Adversas (por exemplo, tontura, fadiga) podem ter uma influência na capacidade de dirigir e usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Agentes quimioterápicos**

O metotrexato é frequentemente utilizado em combinação com outros fármacos citotóxicos. Pode-se esperar uma toxicidade aditiva em esquemas de quimioterapia que combinam fármacos com efeitos farmacológicos similares, devendo ser realizada uma monitoração especial com respeito à depressão de medula óssea, bem como toxicidades renal, gastrointestinal e pulmonar.

O aumento da nefrotoxicidade pode ser observado quando uma alta dose de metotrexato é administrada em combinação com um agente quimioterápico potencialmente nefrotóxico (por exemplo, cisplatina).

Citarabina: O metotrexato intratecal administrado concomitantemente com citarabina IV pode aumentar o risco de eventos adversos graves neurológicos, como cefaleia, paralisia, coma e episódios semelhantes a AVC.

L-asparaginase: Foi relatado que a administração de L-asparaginase pode antagonizar o efeito de metotrexato.

Mercaptopurina: O metotrexato aumenta os níveis plasmáticos de mercaptopurina. A combinação de metotrexato e mercaptopurina pode, portanto, exigir ajuste de dose.

Medicamentos Anti-Inflamatórios não esteroidais (AINES)

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Foram relatados casos graves e alguns fatais de agravamento da toxicidade pelo metotrexato, quando esse era administrado concomitantemente com vários fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), inclusive ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, azapropazona, diclofenaco, indometacina e cetoprofeno. O mecanismo é incerto, mas pode incluir tanto o deslocamento do metotrexato dos sítios de ligação com proteínas quanto um efeito inibitório dos AINES sobre a síntese de prostaglandina E2, causando uma redução significativa do fluxo sanguíneo renal, resultando em redução da excreção do metotrexato. Foi relatado que o naproxeno não afeta a farmacocinética do metotrexato, mas foi relatado um caso de interação fatal.

Os AINES não devem ser administrados antes ou concomitantemente com as altas doses de metotrexato, como usado no tratamento de osteossarcoma. A administração concomitante de AINES com a terapia de alta dose de metotrexato foi relatada por elevar e prolongar os níveis de metotrexato sérico, o que resulta em óbitos por toxicidade grave de origem hematológica (incluindo supressão da medula óssea e anemia aplástica) e gastrointestinal. Os AINES e os salicilatos foram relatados por reduzir a secreção tubular de metotrexato em um modelo animal e pode aumentar a sua toxicidade pela elevação dos níveis de metotrexato. Portanto, deve-se ter cautela quando eles forem administrados concomitantemente com baixas doses de metotrexato.

A possibilidade de toxicidade aumentada com o uso concomitante de AINES, incluindo os silicatos, não foi explorada completamente. Os esteróides podem ser reduzidos gradualmente em pacientes que respondam ao metotrexato. O uso combinado de metotrexato com ouro, penicilamina, hidroxicloroquina, sulfassalazina não foi estudado e pode aumentar a incidência de efeitos adversos.

Inibidores da bomba de prótons

A coadministração dos inibidores da bomba de prótons (IBP) com metotrexato pode reduzir a depuração deste, o que provoca níveis plasmáticos elevados de metotrexato com sinais e sintomas clínicos de toxicidade por este medicamento. O uso concomitante de IBP e a alta dose de metotrexato deve ser, portanto, evitado, especialmente em pacientes com comprometimento renal.

Antibióticos

Ciprofloxacino: O transporte tubular renal é reduzido pelo ciprofloxacino. O uso de Hytas[®] com esse fármaco deve ser cuidadosamente monitorado.

Penicilinas e sulfonamidas: As penicilinas e as sulfonamidas podem reduzir a depuração renal de metotrexato. A toxicidade hematológica e gastrointestinal foi observada em combinação com doses altas e baixas de metotrexato.

Antibióticos orais: Os antibióticos orais, como tetraciclina, cloranfenicol e antibióticos de amplo espectro não absorvíveis, podem reduzir a absorção intestinal de metabolismo ou interferir na circulação entero-hepática ao inibir a flora intestinal e suprimir o metabolismo de metabolismo pelas bactérias.

A trimetoprima/sulfametoxazol foi relatada por aumentar raramente a supressão da medula óssea em pacientes que recebem metotrexato, provavelmente por diminuir a secreção tubular e/ou o efeito aditivo de antifolato.

O uso concomitante de pirimetamina antiprotzoário pode aumentar os efeitos tóxicos de metotrexato devido a um efeito aditivo de antifolato.

Agentes de hepatotoxicidade

O potencial para hepatotoxicidade aumentada quando o metotrexato é administrado com outros agentes hepatotóxicos não foi avaliado. Entretanto, a hepatotoxicidade foi relatada nesses casos. Portanto, os pacientes que receberam a terapia concomitante com metotrexato e outros potenciais agentes (por exemplo, leflunomida, azatioprina, sulfassalazina, retinoides) devem ser continuamente monitorados para possíveis riscos aumentados de hepatotoxicidade.

Anestesia com óxido nitroso

O uso de anestesia com óxido nitroso potencializa o efeito do metotrexato sobre o metabolismo do folato, causando aumento da toxicidade como mielossupressão grave imprevisível, estomatite e neurotoxicidade com administração intratecal. Esse efeito pode ser reduzido com a neutralização dos efeitos com ácido fólico (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Probenecida

O transporte tubular renal é reduzido pela probenecida. O uso de metotrexato com esse fármaco deve ser cuidadosamente monitorado.

Vitaminas

As preparações de vitamina que contêm ácido fólico ou seus derivados podem reduzir as respostas ao Hytas[®] administrado sistemicamente, entretanto, os estados de deficiência de folato podem aumentar a toxicidade de Hytas[®]. Portanto, não devem ser administradas a pacientes que estejam recebendo metotrexato.

Amiodarona

A administração de amiodarona a pacientes tratados com metotrexato para psoríase induziu lesões cutâneas ulceradas.

Fármacos altamente ligados às proteínas plasmáticas

O metotrexato é parcialmente ligado à albumina sérica e a toxicidade pode ser aumentada devido ao deslocamento por outros fármacos altamente ligados, como sulfonilureias, ácido aminobenzoicos, salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, sulfamidas, alguns antibióticos como penicilinas, tetraciclina, pristamicina, probenecida e cloranfenicol.

Além disso, compostos hipolipidêmicos como a colestiramina mostraram-se substratos de ligação preferencial em comparação com as proteínas séricas, quando administrados em combinação com metotrexato.

Leflunomida

O metotrexato em combinação com a leflunomida pode aumentar o risco de pancitopenia.

Concentrado de hemácias

Deve-se tomar cuidado se concentrado de hemácias e Hytas[®] forem administradas concomitantemente: os pacientes que receberam infusão de 24h de metotrexato e transfusões posteriores mostraram toxicidade aumentada provavelmente resultando das altas concentrações prolongadas de metotrexato sérico.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Terapia de psoraleno + iluminação ultravioleta (PUVA)

Foi relatado câncer de pele em poucos pacientes portadores de psoríase ou micose fungoide (um linfoma cutâneo de células-T) recebendo tratamento concomitante com metotrexato e terapia PUVA (metoxaleno e radiação ultravioleta).

Etretinato

Foi relatado um risco aumentado de hepatotoxicidade quando metotrexato e etretinato são administrados concomitantemente.

Teofilina

O metotrexato pode reduzir a depuração da teofilina. Os níveis de teofilina devem ser monitorados quando usado concomitantemente com Hytas[®].

Diuréticos

A supressão da medula óssea e os níveis diminuídos de folato foram descritos na administração concomitante de triantereno e metotrexato.

Vacinas

O metotrexato é um imunossupressor, podendo reduzir a resposta imunológica à vacinação concomitante. Podem ocorrer reações antigênicas graves se vacinas vivas forem administradas concomitantemente.

Incompatibilidades

O metotrexato foi relatado como incompatível com o fosfato sódico de prednisolona. A incompatibilidade relatada anteriormente com fluoruracila foi questionada e estudos posteriores documentados na literatura indicam que o metotrexato e a citarabina são física e quimicamente estáveis nas administrações intravenosas em uma série de concentrações e em uma variedade de veículos típicos. Uma mistura de metotrexato sódico com citarabina e succinato de sódico de hidrocortisona em vários fluidos de infusão foi relatada como visualmente compatível por pelo menos 8 horas em 25°C, embora a precipitação tenha ocorrido em vários dias. Em geral, a compatibilidade de qualquer medicamento administrado com metotrexato deve ser garantida antes da administração ao paciente. As interações medicamentosas estão descritas no item 6. Interações Medicamentosas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Hytas[®] solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e pode ser utilizado por:

25 mg/mL - 12 meses a partir da data de fabricação.

100 mg/mL - 18 meses a partir da data de fabricação.

Manter o produto dentro da caixa até o momento de sua utilização.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descartar devidamente qualquer solução não utilizada.

Características do Produto: Hytas[®] solução injetável se apresenta como:

25 mg/mL - Solução amarela, translúcida, isenta de partículas visíveis.

100 mg/mL - Solução amarela à laranja, translúcida, isenta de partículas visíveis

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Indicações em oncologia

A dose do metotrexato para indicações oncológicas é habitualmente baseada na área de superfície corpórea (m²) do paciente ou no peso corpóreo (kg). Entretanto, se o paciente for obeso ou tiver retenção hídrica grave, a dose deve ser baseada no peso corpóreo ideal estimado.

A faixa de dose terapêutica do metotrexato para indicações oncológicas é muito ampla. A dose, as vias intravenosa (injeção em bolus ou infusão), intramuscular, intratecal e esquemas de administração variam de acordo com a doença que está sendo tratada, os tratamentos citotóxicos concomitantes que estão sendo empregados (fármacos e radioterapia), a condição do paciente e a disponibilidade de adequadas medidas quimioprotetoras/ de suporte.

De um modo geral, as doses devem ser reduzidas em função de deficiências hematológicas e insuficiência renal ou hepática.

Doses elevadas (superiores a 100 mg) são geralmente administradas através de infusão intravenosa lenta, durante períodos que não devem exceder a 24 horas, sendo que parte da dose é injetada inicialmente por via IV rápida. A solução final de infusão deve ser diluída em meio adequado, estéril, isento de conservantes (como por exemplo, soro fisiológico ou soro glicosado a 5%). As doses intravenosas (IV) de metotrexato variam, usualmente, de 30 a 120 mg/m²/ciclo em pacientes com função renal normal. Doses de metotrexato tão elevadas quanto 12-15 g/m² podem ser administradas 1 vez por semana (por exemplo, no tratamento de osteossarcoma), as quais devem sempre ser administradas com ácido folínico (folinato de cálcio) a fim de proteger contra a toxicidade excessiva.

Além disso, doses altas não devem ser administradas por *push* IV e necessitam de pré-hidratação e alcalinização da urina. A dosagem do metotrexato deve ser ajustada se o fármaco for utilizado em associação com outros agentes quimioterápicos com sobreposição de toxicidades. É necessário ter especial cuidado no caso de associações com outros fármacos nefrotóxicos (por exemplo, cisplatina).

Os exemplos de doses abaixo têm sido empregados nas indicações que se seguem:

Coriocarcinoma e doenças trofoblásticas similares

15 a 30 mg/dia em ciclos terapêuticos de 5 dias. Os ciclos são usualmente repetidos 3 a 5 vezes, caso necessário com intervalos de repouso de uma ou duas semanas (6 - 12 dias, em média), até o desaparecimento de qualquer efeito tóxico porventura manifestado. A eficácia é avaliada através da dosagem das gonadotrofinas coriônicas urinárias (GCU) de 24 horas, que devem retornar ao normal, ou a menos que 50 UI/24h, após o 3º ou 4º ciclo.

Recomenda-se um ou dois ciclos suplementares após a normalização das GCU. Antes de cada ciclo é essencial cuidadosa avaliação clínica. Doses semelhantes de metotrexato têm sido também utilizadas no tratamento de mola hidatiforme e do corioadenoma destruens.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Leucemia aguda linfocítica (linfoblástica)

No uso isolado, a dose na fase aguda é de 20 - 40 mg/m² IM ou IV, duas vezes por semana, e a dose de manutenção é de 15 - 30 mg/m² IM, uma ou duas vezes por semana, geralmente associado a outros quimioterápicos. Diante de recidiva, a remissão pode ser novamente obtida com a administração do esquema inicial. Quando empregado em associação à corticoterapia, o metotrexato deverá ter sua dose reduzida em relação ao seu emprego isolado.

Leucemia meníngea

Pelo fato dos portadores de leucemia estarem sujeitos à invasão leucêmica do sistema nervoso central, quem poderá ou não apresentar sintomatologia, é recomendável a análise rotineira do líquido cefalorraquidiano (LCR) em tais pacientes. Devido à marcante frequência da leucemia meníngea, é agora uma prática comum administrar o metotrexato intratecalmente como profilaxia, uma vez que a passagem da droga do sangue para o líquido cefalorraquidiano é mínima. Por via IT, a administração é feita sob forma de solução, na dose de 12 mg/m² (recomendando-se 15 mg como dose máxima), a intervalos de 2 a 5 dias. A solução final de infusão deve apresentar uma concentração de 1 mg/mL em meio adequado, estéril, isento de conservantes (como por exemplo, soro fisiológico ou soro glicosado a 5%). O metotrexato é administrado até que a contagem de células no LCR retorne ao normal, ponto em que se aconselha uma dose adicional. Doses elevadas podem ocasionar convulsões, porém qualquer que seja a dose injetada por via IT pode desencadear efeitos indesejáveis, principalmente de natureza neurológica. Após administração IT, a droga aparece em concentrações significativas na circulação, quando pode dar origem à toxicidade sistêmica. Por conseguinte, a terapia antileucêmica sistêmica com o medicamento deve ser apropriadamente ajustada, reduzida ou interrompida. O envolvimento focal do SNC poderá não responder à quimioterapia por via IT.

Alternativamente, foi sugerido um esquema baseado na idade do paciente, com crianças abaixo de 1 ano recebendo 6 mg, 8 mg para crianças de 1 ano, 10 mg para as de 2 anos e 12 mg para aquelas com 3 anos ou mais.

Não deve ser realizada radioterapia envolvendo o sistema nervoso central concomitantemente com metotrexato IT.

Câncer de mama

O metotrexato, em doses IV de 10-60 mg/m², é comumente incluído em regimes combinados cíclicos com outros agentes citotóxicos, no tratamento do câncer avançado de mama. Esquemas similares têm sido também utilizados como terapia adjuvante em casos precoces após mastectomia e/ou radioterapia.

Terapia paliativa de tumores sólidos inoperáveis

Têm sido recomendadas doses de 25 a 50 mg por semana, por via intramuscular. Doses de 30 mg a 50 mg têm sido aplicadas por perfusão, diluídas em soro fisiológico e instiladas em cavidades do corpo relacionadas ao tumor.

Indicações não oncológicas

No tratamento de indicações não oncológicas, são normalmente utilizadas doses baixas (administradas por injeção IM).

Psoríase grave (vide item 5 - Advertências e Precauções)

Dose única de 10 a 25 mg por semana, IM ou IV, até obtenção de resposta adequada. Ao se decidir pela quimioterapia da psoríase com metotrexato, recomenda-se avaliação da funcionalidade renal, hepática e hematopoiética antes da terapia,

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

periodicamente, no decorrer desta e antes de sua reinstituição. Pacientes femininos devem ser orientadas no sentido de evitar a concepção durante pelo menos 8 semanas após a terapia com metotrexato. Uma vez obtida resposta clínica, a dose deverá ser reduzida ao mínimo possível e administrada a intervalos maiores.

Dose Omitida

Como Hytas[®] é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Instruções de Uso/Manuseio

Os indivíduos que entrem em contato com fármacos anticâncer ou trabalhem em áreas onde essas drogas são usadas podem estar expostos a esses agentes no ar ou através do contato direto com os objetos contaminados. Os prováveis efeitos à saúde podem ser reduzidos pela aderência aos procedimentos institucionais, diretrizes publicadas e regulamentações locais para a preparação, administração, transporte e descarte dos fármacos perigosos. Não existe concordância geral que todos os procedimentos recomendados nas diretrizes sejam necessários ou apropriados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em geral, a incidência e a gravidade de reações adversas à medicamentos são relacionadas à dose e à frequência da administração. As seções relevantes devem ser consultadas durante a busca por informações sobre as reações adversas com Hytas[®].

As reações adversas relatadas com mais frequência incluem estomatite ulcerativa, leucopenia, náusea e desconforto abdominal. Outras reações adversas relatadas com frequência são indisposição, fadiga indevida, calafrios e febre, tonturas e resistência reduzida à infecção. As ulcerações da mucosa oral são geralmente os sinais precoces de toxicidade.

Outras reações adversas que foram relatadas com metotrexato estão listadas abaixo por sistema de órgão e por frequência. No contexto oncológico, o tratamento concomitante e a doença subjacente dificultam a atribuição específica de uma reação ao Hytas[®]. Consulte o item 5. Advertências e Precauções para a referência específica aos eventos clinicamente importantes e de longo prazo, incluindo os que ocorrem após o tratamento de longo prazo ou altas doses cumulativas (por exemplo, toxicidade hepática).

As categorias de frequência são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa
Infecções e Infestações	
Raras	Sepse
Desconhecidas	Infecções (incluindo sepsse fatal); pneumonia; pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> ; nocardiose; histoplasmoze; criptococose; Herpes-zóster; hepatite por Herpes simplex; Herpes simplex disseminada; infecção por citomegalovírus (incluindo pneumonia citomegaloviral); reativação de infecção por hepatite B; piora da infecção por hepatite C

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)	
Incomuns	Linfoma (incluindo linfoma reversível)
Muito raras	Síndrome de lise tumoral*
Distúrbios do sistema linfático e sangue	
Incomuns	Insuficiência da medula óssea; anemia; trombocitopenia.
Muito raras	Anemia aplástica
Desconhecidas	Agranulocitose; pancitopenia; leucopenia; neutropenia; linfadenopatia e distúrbios linfoproliferativos (incluindo os reversíveis); eosinofilia; anemia megaloblástica
Distúrbios do Sistema Imune	
Incomuns	Reações anafiláticas
Muito raras	Hipogamaglobulinemia
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Raras	Diabetes
Distúrbios psiquiátricos	
Raras	Humor alterado; disfunção cognitiva temporária
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns	Parestesia
Incomuns	Hemiparesia; encefalopatia/leucoencefalopatia*; convulsões;* cefaleias
Raras	Paresia; disartria; afasia; sonolência
Muito raras	Distúrbios dos nervos cranianos
Desconhecidas	Pressão de LCR aumentada; neurotoxicidade, aracnoidite; paraplegia; estupor; ataxia; demência; tontura
Distúrbios oculares	
Raras	Visão turva; alterações visuais graves
Muito raras	Cegueira/perda da visão temporária; conjuntivite
Distúrbios cardíacos	
Raras	Hipotensão
Muito raras	Efusão pericardial; pericardite
Distúrbios vasculares	
Raras	Eventos tromboembólicos (incluindo trombose cerebral, trombose arterial, embolia pulmonar, trombose de veia profunda, tromboflebite, trombose de veia da retina)
Muito raras	Vasculite
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Incomuns	Pneumonite intersticial (incluindo fatalidades); efusão pleural
Raras	Fibrose respiratória; faringite
Desconhecidas	Doença pulmonar intersticial crônica; alveolite, dispneia; dor torácica; hipóxia; tosse
Distúrbios gastrintestinais	
Incomuns	Pancreatite; apetite reduzido; vômito; diarreia; estomatite
Raras	Ulceração e sangramento gastrintestinal; melena; enterite; gengivite
Muito raras	Hematemese
Desconhecidas	Perfuração intestinal; peritonite não infecciosa; glossite; náusea;
Distúrbios hepatobiliares	
Incomuns	Elevações das enzimas hepáticas
Raras	Fibrose crônica e cirrose; hepatite aguda; hepatotoxicidade
Muito raras	Diminuição da albumina sérica
Desconhecidas	Insuficiência hepática
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Incomuns	Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell); Síndrome de Stevens-Johnson; Alopecia
Raras	Eritema multiforme; erupções eritematosas; erosão dolorosa de placas psoriáticas; fotossensibilidade; ulceração cutânea; urticária; acne; equimose; distúrbios pigmentares; prurido

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Muito raras	Furunculose, telangiectasia
Desconhecidas	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos; dermatite, petéquias
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo	
Raras	Artralgia/mialgia; osteoporose, fraturas por estresse
Desconhecidas	Osteonecrose
Distúrbios renais e urinários	
Incomuns	Insuficiência renal, nefropatia
Raras	Disúria
Muito raras	Hematúria; azotemia; cistite
Desconhecidas	Proteinúria
Afecções da gravidez, do puerpério e perinatais	
Incomuns	Defeitos fetais
Raras	Aborto
Desconhecidas	Óbito fetal
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	
Raras	Disfunção menstrual
Muito raras	Oogênese/espermatogênese comprometida; impotência; infertilidade; perda da libido; oligospermia temporária; corrimento vaginal
Desconhecidas	Disfunção urogenital
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Raras	Nódulo
Muito raras	Morte súbita
Desconhecidas	Pirexia; calafrios; indisposição; fadiga

*Apenas parenteral

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Na experiência pós-comercialização, a superdose com metotrexato geralmente ocorreu com administração intratecal, embora a superdose intravenosa e intramuscular também tenham sido relatadas.

Os sintomas de superdose intratecal são geralmente sintomas do sistema nervoso central (SNC), incluindo cefaleia, náusea e vômito, convulsões e encefalopatia tóxica aguda. Em alguns casos, não foram relatados sintomas. Existem relatos de óbito após superdose intratecal. Nesses casos, a herniação cerebelar associada com a pressão intracraniana aumentada e a encefalopatia tóxica aguda também foram relatadas.

Tratamento recomendado

O ácido folínico é indicado para diminuir a toxicidade e neutralizar o efeito das superdoses de metotrexato administradas inadvertidamente. A administração de ácido folínico deve começar o mais rápido possível. Conforme o intervalo de tempo entre a administração de metotrexato e a iniciação do ácido folínico aumenta, a efetividade do ácido folínico em neutralizar a toxicidade diminui. O monitoramento da concentração sérica de metotrexato é essencial na determinação da dose ideal e da duração do tratamento com ácido folínico.

Nos casos de superdose em massa, a hidratação e a alcalinização urinária podem ser necessárias para evitar a precipitação do metotrexato e/ou de seus metabólitos nos túbulos renais. Nem a hemodiálise padrão tampouco a diálise peritoneal mostraram

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

melhorar a eliminação de metotrexato. Entretanto, a depuração eficaz do metotrexato foi relatada com hemodiálise aguda e intermitente com uso de um dialisador de alto fluxo.

A superdose intratecal acidental pode exigir suporte sistêmico intensivo, alta dose de ácido fólico sistêmico (intravenoso), diurese alcalina, drenagem rápida de LCR e perfusão ventrículo-lombar.

Há relatos de caso publicados do tratamento carboxipeptidase G2 intravenoso e intratecal para antecipar a depuração do metotrexato nos casos de superdose.

Superdose aguda com metotrexato pode acarretar em mielossupressão grave e toxicidade gastrointestinal, com anorexia, perda progressiva de peso e diarreia sanguinolenta. O ácido fólico (folinato de cálcio) é um agente potente de neutralização dos efeitos tóxicos imediatos de superdoses de metotrexato administradas inadvertidamente. A administração de ácido fólico deve ser iniciada o mais precocemente possível, de preferência dentro da primeira hora, administrado por infusão IV em doses de até 75 mg por 12 horas, seguido de quatro doses de 12 mg IM, a cada 6 horas. Diante de efeito adverso com doses médias de metotrexato, o ácido fólico poderá ser administrado na dose de 6 a 12 mg via IM, a cada 6 horas (quatro doses). De uma forma geral, diante de suspeita de superdose, a dose do antídoto deve ser igual ou maior que a dose deletéria de metotrexato e deverá ser injetada em até 1 hora após a administração do quimioterápico. Eventualmente podem ser necessários outros meios terapêuticos de suporte tais como transfusão sanguínea e diálise renal.

Em caso de superdose maciça, podem ser necessárias hidratação e alcalinização urinária para prevenir a precipitação do fármaco e/ou de seus metabólitos nos túbulos renais. A superdosagem intratecal inadvertida pode ser tratada através de outra punção lombar realizada imediatamente após o reconhecimento da superdosagem para permitir que o líquido cefalorraquidiano drene por gravidade. Se a dose exceder 100 mg, deve ser considerada a realização de intervenção neurocirúrgica imediata, com perfusão ventriculolombar após drenagem imediata do líquido cefalorraquidiano; a drenagem contínua ou trocas múltiplas do líquido cefalorraquidiano também podem ser levadas em consideração, mas provavelmente não serão tão eficazes.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III. DIZERES LEGAIS

MS - 1.5537.0010

Farm. Resp.: Dra. Jarsonita Alves Serafim – CRF-SP nº 51.512

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Plot nº 457, 458 - Matoda 382 210, Dist. Ahmedabad – Índia

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/10/2018.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

0800 723 9777

www.accordfarma.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/03/2014	0167242/14-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Todos os itens.	VP VPS	25 MG/ ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML 100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 5 ML 100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 10 ML
22/10/2015	0931242/15-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> - Identificação do Medicamento - Para quê este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? <ul style="list-style-type: none"> - Indicações - Resultado de eficácia - Contraindicações - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar <ul style="list-style-type: none"> - Reações adversas - Superdose 	VP VPS	25 MG/ ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML 100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 5 ML 100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 10 ML
22/10/2015	0931377/15-0	10756- SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação	NA	NA	NA	NA	N/A	VP VPS	25 MG/ ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML 100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 5 ML 100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 10 ML

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		a intercambiabilidade							
16/09/2016	2293079/16-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>Atualização da Bula do Referência:</p> <ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Características Farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Dizeres Legais (alteração do Farmacêutico Responsável) - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? / Cuidados de armazenamento do medicamento. 	VP VPS	<p>25 MG/ ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML</p> <p>100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 5 ML</p> <p>100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 10 ML</p>
30/05/2017	1056080/17-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Características Farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas 	VP VPS	<p>25 MG/ ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML</p> <p>100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 5 ML</p> <p>100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 10 ML</p>
20/11/2017	2221364/17-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>Atualização conforme bula padrão em 27/10/2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? - Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Reações adversas - Superdose 	VP VPS	<p>25 MG/ ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML</p> <p>100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 5 ML</p> <p>100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 10 ML</p>
09/10/2018	0980069/1-87	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	-Posologia e Modo de uso	VP VPS	<p>25 MG/ ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML</p> <p>100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 5 ML</p> <p>100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 10 ML</p>

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/12/2018	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais: Alteração do farmacêutico responsável; Complementação do endereço da fábrica; Alteração “Infusão I.V. / I.M. / I.T.” por “Uso I.V. / I.M. / I.T.”	VP VPS	25 MG/ ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML 100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 5 ML 100 MG/ ML SOL INJ FA VD INC X 10 ML