

# **Hytas<sup>®</sup> (metotrexato)**

**Accord Farmacêutica Ltda.**

**Solução injetável**

**25mg/ml**

**100mg/ml**

## Hytas® (metotrexato)

### I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

**Nome comercial:** Hytas®

**Nome genérico:** metotrexato

### APRESENTAÇÕES:

Hytas® solução injetável 25 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg).

Hytas® solução injetável 100 mg/mL 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

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO:

Cada mL de Hytas® 50 mg contém 25 mg de metotrexato.

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 mL de Hytas® 500 mg e 1 g contém 100 mg de metotrexato.

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

### CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

## 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, clorambucil) *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, inibe a enzima di-hidrofolato redutase, que catalisa o processo de redução do ácido fólico a ácido tetraidrofólico. A formação inibida de tetraidrofolatos resulta na interferência da síntese e reparo do DNA e replicação celular. A afinidade da di-hidrofolato redutase pelo metotrexato é muito maior que a sua afinidade pelo ácido fólico ou di-hidrofólico, de forma que mesmo administrando-se simultaneamente grandes quantidades de ácido fólico, os efeitos do metotrexato não serão revertidos.

O fármaco parece também causar um aumento no trifosfato de desoxiadenosina intracelular. Acredita-se que essa substância iniba a redução de ribonucleotídeos e 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 promover 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 folínico, é usado como parte do tratamento de pacientes com osteossarcoma 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 folínico. As evidências mais recentes sugerem que a alta dose de metotrexato também podem se sobrepor à resistência ao metotrexato provocada pelo comprometimento do transporte ativo, a afinidade reduzida do 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

Consegue-se uma absorção rápida e completa do metotrexato após administração intramuscular e os níveis séricos máximos são obtidos dentro de 0,5-2 horas. Em adultos, a absorção oral parece ser dependente da dose.

Os picos séricos são atingidos dentro de uma a duas horas. Em doses de  $30 \text{ mg/m}^2$  ou menos, o metotrexato é geralmente bem absorvido com uma biodisponibilidade média de cerca de 60%. A absorção das doses maiores que  $80 \text{ mg/m}^2$  é significativamente menor, possivelmente devido ao efeito de saturação. Doses orais baixas (até  $25-30 \text{ mg/m}^2$ ) são rapidamente absorvidas no trato

gastrintestinal, mas a absorção de doses maiores é irregular, possivelmente devido ao efeito de saturação. Entretanto, foi detectada uma variabilidade na absorção do metotrexato em pacientes recebendo tratamento oral devido à denudação epitelial induzida pelo fármaco, mudanças na motilidade e alterações da flora intestinal induzidas pelo fármaco. Os picos séricos atingíveis após administração oral são ligeiramente menores que aqueles detectados após injeção intramuscular, sendo que esses picos são alcançados dentro de 1-4 horas após administração oral.

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) e a fração de dose absorvida. A absorção das doses maiores que 40 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>), a meia-vida terminal foi relatada como a variação de 0,7 a 5,8 horas.

### Distribuição

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 para o 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 aproximadamente ligado reversivelmente 50% à proteína.

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-espinal nas quantidades terapêuticas quando administrado por via oral ou parenteral.

As altas concentrações de LCR do fármaco 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 nas coletas de três espaços do fluido, 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 do 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 metabolito pode se tornar significativo nas doses altas usadas no sarcoma osteogênico. A solubilidade aquosa de 7-hidroximetotrexato 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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>), a meia-vida terminal foi relatada como a variação de 0,7 a 5,8 horas.

### Excreção

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. Há excreção biliar limitada que quantifica 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, uma efusão de 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 ser reduzida pela administração de ácido folínico durante a fase final da eliminação plasmática de metotrexato.

#### Dados de Segurança Pré-Clinicos

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 gastrintestinal.

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 gastrintestinal, 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.
- Insuficiência renal grave.
- Formulações de metotrexato e diluentes contendo conservantes não devem ser usadas em terapias 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.

**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 (ver itens “8. Posologia e Modo de Usar” e “10. Superdose”).

Hytas® 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, Hytas® 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 Hytas®.

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 e fibrose e cirrose foram relatadas; essas últimas lesões não podem 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.

Hytas® 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 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 Hytas®, incluindo derrame pleural e pneumonia intersticial aguda ou crônica, podem ocorrer a qualquer momento durante a terapia e tem sido relatada em baixa doses. Nem sempre é totalmente reversível e fatalidades foram reportadas. Hytas® 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.

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

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 Hytas®.

É necessário acompanhar os pacientes tratados com metotrexato rigorosamente. Hytas® 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 são reversíveis se detectados 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® é reinstituída, deve ser conduzida com cautela, com consideração adequada da real necessidade da droga, com estado de alerta aumentado, como 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 osteosarcoma requer cuidados meticulosos (ver 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 retornar após a retirada de Hytas® sem a necessidade de tratamento.

Estados de deficiência de folato podem aumentar a toxicidade do Hytas®.

### **Infecção ou estados imunológicos**

A terapia com Hytas® 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.

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

### **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.

### **Hepático**

Hytas® 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 uma dose total cumulativa de, pelo menos, 1,5 gramas. Nos estudos em pacientes com psoríase, a hepatotoxicidade pareceu ser uma função da dose cumulativa total e 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 biopsia. Recomenda-se obter uma biopsia 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 biopsia 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 biopsia 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 biopsia 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 biopsia hepática ou em qualquer paciente cuja biopsia hepática mostrar alterações de moderada agrave (grau IIIb e IV de Roenigk).

#### **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 Hytas®, podem ser 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.

#### **Neurológicas**

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

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

A descontinuação do Hytas® 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 hérniação cerebral com a administração de Hytas® 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 Hytas® intratecal em combinação com citarabina intravenosa.

#### **Dermatológicos**

Os pacientes recebendo metotrexato devem evitar exposição excessiva sem proteção ao sol ou lâmpadas solares devido a 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 Hytas® 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 Hytas®.

#### **Renal**

Hytas® 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 Hytas® devem ser evitados, se possível, e deve ser usada cautela em pacientes com comprometimento renal.

#### **Imunização**

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

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

### **Hematologia**

Hytas® pode suprimir a hematopoiése e provocar anemia, anemia aplástica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, e/ou trombocitopenia. Hytas® deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hematopoietico pré-existente (consulte o item “Interação com outros produtos medicinais e outras formas de interação”). O nadir dos leucócitos, neutrófilos e plaquetas circulantes geralmente ocorre entre 5 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 o segundo nadir depois de 12 a 21 dias, seguido por uma recuperação. Podem-se esperar sequelas clínicas como febre, infecções e hemorragias.

No tratamento de doenças neoplásicas, Hytas® deve ser continuado apenas se o provável benefício se sobrepuzer ao risco da mielossupressão grave. Na ocorrência de psoríase, Hytas® deve ser interrompido imediatamente, se houver uma queda significativa nas contagens de células sanguíneas.

### **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: hematológica 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: efusão pleural, ascite, obstrução do trato gastrintestinal, 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.

Os métodos de monitoramento das concentrações de metotrexato variam em cada instituição. O monitoramento das concentrações de metotrexato devem 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 superdosagem intravenosa ou intratecal por cálculo inadequado da dosagem (especialmente em jovens) ocorreu. Deve-se tomar cuidado especial ao cálculo da dose administrada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

O conservante álcool benzílico foi associado com eventos adversos sérios, 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, freqüentemente 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 ( $1 \text{ g/m}^2$ ).

#### **Uso geriátrico**

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

#### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

##### **Fertilidade**

Hytas<sup>®</sup> foi relatado por provocar comprometimento da fertilidade, oligospermia e disfunção menstrual em humanos, durante e por um curto período depois da cessação da terapia.

##### **Gravidez**

Hytas<sup>®</sup> pode provocar óbito fetal, embriotoxicidade, aborto ou efeitos teratogênicos quando administrados em pacientes grávidas. Hytas<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes grávidas com psoríase.

As mulheres em idade fértil não devem iniciar a terapia com Hytas<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

O intervalo de tempo ideal entre a cessação do tratamento de Hytas<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

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 freqüentemente 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 toxicidade renal, gastrintestinal 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 catarabina 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 Hytas<sup>®</sup>.

*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)**

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 esteroides podem ser reduzidos gradualmente em pacientes que respondam ao metotrexato. O uso combinado de metotrexato com ouro, penicilamina, hidroxicloroquina, sulfasalazina 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 esta droga. O uso concomitante de IBP e a alta dose de metotrexato devem ser evitados, se possível, e deve ser usada cautela em pacientes com comprometimento renal.

#### **Antibióticos**

*Ciprofloxacino:* O transporte tubular renal é reduzido pelo ciprofloxacino. O uso de ccom 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 antiprotozoário 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 hepatotóxico foram avaliados. 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, sulfasalazina, 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 mielossupressão e estomatite imprevisíveis. Esse efeito pode ser reduzido com a neutralização dos efeitos com ácido folínico.

#### **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, tetraciclinas, 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**

Hytas® 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.

#### **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 Hytas® 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 usados 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**

Hytas® foi relatado como incompatível com o fosfato sódico de prednisolona. A incompatibilidade relatada anteriormente com fluorouracila 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 “Interação com outros produtos medicinais e outras formas de interação”.

### **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 por mL - 12 meses a partir da data de fabricação

100 mg por mL – 18 meses a partir da data de fabricação

**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.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças**

**Descartar devidamente qualquer solução não utilizada.**

Características físicas e organolépticas: Hytas® solução injetável se apresenta como:

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

100 mg por 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 ( $m^2$ ) do paciente ou no peso corpóreo (kg). Entretanto, se o paciente for obeso ou tiver retenção hídrica grave, a dosagem 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 perfodos 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/ $m^2$ /ciclo em pacientes com função renal normal. Doses de metotrexato tão elevadas quanto 12-15 g/ $m^2$  podem ser administradas (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.

### Leucemia aguda linfocítica (linfoblástica)

No uso isolado, a dose na fase aguda é de 20 - 40 mg/ $m^2$  IM ou IV, duas vezes por semana, e a dose de manutenção é de 15 - 30 mg/ $m^2$  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, que 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/ $m^2$  (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/ $m^2$ , 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 hematopoética antes da terapia, 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 entrarem em contato com fármacos anticâncer ou trabalhar 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 medicamentosas adversas são relacionadas à dose e à freqüência 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 freqüência incluem estomatite ulcerativa, leucopenia, náusea e desconforto abdominal. Outros efeitos adversos relatados com freqüência 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 freqüência. 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 freqüência 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
<b>Infecções e Infestações</b>	
Raras	Sepse
Desconhecidas	Infecções (incluindo sepse fatal); pneumonia; pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> ; nocardiose; histoplasmose; 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
<b>Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)</b>	
Incomuns	Linfoma (incluindo linfoma reversível)
Muito raras	Síndrome de lise tumoral*
<b>Distúrbios do sistema linfático e sangue</b>	
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
<b>Distúrbios do Sistema Imune</b>	
Incomuns	Reações anafiláticas
Muito raras	Hipogamaglobulinemia
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>	
Raras	Diabetes
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Classe de sistema de órgãos	Reação adversa

Raras	Humor alterado; disfunção cognitiva temporária
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
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
<b>Transtornos oculares</b>	
Raras	Visão turva; alterações visuais graves
Muito raras	Cegueira/perda da visão temporária; conjuntivite
<b>Transtornos cardíacos</b>	
Raras	Hipotensão
Muito raras	Efusão pericardial, pericardite
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Raras	Eventos tromboembólicos (incluindo trombose cerebral, trombose arterial, embolia pulmonar, trombose de veia profunda, tromboflebite, trombose de veia da retina)
Muito raras	Vasculite
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>	
Incomuns	Pneumonite intersticial (incluindo fatalidades); efusão pleural
Raras	Fibrose respiratória; faringite
Desconhecidas	Doença pulmonar intersticial crônica; alveolite, dispneia; dor torácica; hipóxia; tosse
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
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;
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Incomuns	Incomuns Elevações das enzimas hepáticas
Raras	Raras Fibrose crônica e cirrose; hepatite aguda; hepatotoxicidade
Muito raras	Muito raras Diminuição da albumina sérica
Desconhecidas	Desconhecidas Insuficiência hepática
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>	
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
Muito raras	Furunculose, telangiectasia
Desconhecidas	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos; dermatite, petequias
<b>Distúrbios musculoesqueléticos, do tecidos conjuntivo e ósseo</b>	
Raras	Artralgia/mialgia; osteoporose, fraturas por estresse
Desconhecidas	Osteonecrose
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Incomuns	Insuficiência renal, nefropatia
Raras	Disúria
Muito raras	Hematúria; azotemia; cistite
Desconhecidas	Proteinúria
<b>Afecções da gravidez, do puerpério e perinatais</b>	
Incomuns	Defeitos fetais
Raras	Aborto
Desconhecidas	Óbito fetal
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas</b>	
Raras	Disfunção menstrual
Muito raras	Oogênese/espermatoGênese comprometida; impotência; infertilidade; perda da libido; oligospermia temporária; corrimento vaginal
<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Reação adversa</b>

Desconhecidas	Disfunção urogenital
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
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 após venda, a superdosagem com metotrexato geralmente ocorreu com administração intratecal, embora a superdosagem intravenosa e intramuscular também tenham sido relatadas.

Os sintomas de superdosagem 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 superdosagem 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 a reagir contra o efeito das superdosagens 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 contrapor 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 superdosagem em massa, a hidratação e a alcalização 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 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 superdosagem intratecal acidental pode exigir suporte sistêmico intensivo, alta dose de ácido folínico 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 superdosagem.

Superdosagem aguda com metotrexato pode acarretar em mielossupressão grave e toxicidade gastrintestinal, com anorexia, perda progressiva de peso e diarreia sanguinolenta. O ácido folínico (folinato de cálcio) é um agente potente de neutralização dos efeitos tóxicos imediatos de superdosagens de metotrexato administradas inadvertidamente. A administração de ácido folínico 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 folínico 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 superdosagem, 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 superdosagem maciça, pode ser necessária 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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

MS - 1.5537.0010

Farm. Resp.: Dr. Thiago Giovannetti M. Ricardo– CRF-SP nº 67.256

**Fabricado por:** Intas Pharmaceuticals Ltd.  
Matoda 382 210 – Distr. 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**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 29/11/2013.

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)**

**0800 723 9777**

[www.accordfarma.com.br](http://www.accordfarma.com.br)



#### **Histórico de Alteração da Bula**

<b>Histórico de alteração para a bula Número do expediente</b>	<b>Nome do assunto</b>	<b>Data da notificação/petição</b>	<b>Data de aprovação da petição</b>	<b>Itens alterados</b>
NA	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12.	28/02/2014	NA	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicado no bulário.