metotrexato

Blau Farmacêutica S.A.
Solução injetável
25 mg/mL

MODELO DE BULA PACIENTE RDC 47/09

metotrexato
Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
metotrexato solução injetável 25 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg) ou com 20 mL (500 mg).

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU INTRATECAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável de metotrexato 25 mg/mL contém:
metotrexato.....25 mg
excipientes (cloreto de sódio e água para injetáveis) q.s.p. ..... 1 mL
Quando necessário, o pH é ajustado com solução de ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio.

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

I) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
O metotrexato é um medicamento utilizado no tratamento de algumas neoplasias (cânceres) e de algumas doenças não malignas.

Indicações em oncologia
O metotrexato é indicado para o tratamento dos seguintes tumores sólidos e neoplasias hematológicas:
- Neoplasias trofoblásticas gestacionais (coriocarcinoma uterino, corioadenoma destruens e mola hidatiforme) (tipos de tumores relacionados à gestação);
- Leucemias linfocíticas agudas [câncer das células brancas (leucócitos) do sangue];
- Câncer pulmonar de células pequenas;
- Câncer de cabeça e pescoço (carcinoma de células escamosas);
- Câncer de mama;
Osteossarcoma (tumor maligno dos ossos);
- Tratamento e profilaxia de linfoma (câncer no sistema linfático) ou leucemia meníngea (grupo de cânceres que afetam as células brancas do sangue);
- Terapia paliativa de tumores sólidos inoperáveis;
- Linfomas não-Hodgkin e linfoma de Burkitt.

Indicação não oncológica
- Psoríase grave (doença inflamatória descamativa da pele).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O metotrexato é um medicamento citotóxico (que causa destruição celular), ou seja, ele inibe a multiplicação das células e o crescimento das neoplasias.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O metotrexato é contraindicado em casos de:

- Hipersensibilidade ao metotrexato ou quaisquer excipientes da formulação;
- Aleitamento;
- Insuficiência renal grave;
- Insuficiência hepática grave;
- Abuso de álcool;
- Formulações de metotrexato e diluentes contendo conservantes não devem ser usados em terapia intratecal ou em alta dose de metotrexato;
- Infecções graves, agudas ou crônicas, como tuberculose, HIV ou outras síndromes de imunodeficiência;
- Úlceras da cavidade oral e doença ulcerosa gastrointestinal ativa conhecida;
- Discrasias sanguíneas preexistentes, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa;
- Vacinação concomitante com vacinas vivas.

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 (diminuição da atividade de formação da medula óssea), leucopenia (redução de células de defesa no sangue), trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas) ou anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue: hemácias) significativa.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Geral

Devido à possibilidade de reações tóxicas graves (as quais podem ser fatais), metotrexato deve ser usado apenas em doenças neoplásicas (como indicado) ou em pacientes com psoríase severa, recalcitrante (resistente) 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 Uso 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 (efeitos tóxicos do medicamento) fatal.

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 a "síndrome de lise tumoral" (sintomas provocados pela destruição das células do câncer) em pacientes com rápido crescimento de tumores. Medidas adequadas de suporte e farmacológicas podem prevenir e 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 (toxicidade do fígado), fibrose hepática (endurecimento do fígado) e cirrose (doença crônica que afeta o fígado), 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.

O metotrexato causou reativação de infecção de hepatite B (inflamação do fígado) 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 metotrexato, incluindo derrame pleural (acúmulo excessivo de líquido na cavidade pleural) e pneumonia intersticial (tipo de pneumonia que afeta o tecido do pulmão) aguda ou crônica, podem 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 (aumento da frequência das evacuações) e estomatite ulcerativa (inflamação da mucosa da boca) requerem a interrupção da terapia, caso contrário, enterite (inflamação dos intestinos) hemorrágica e morte por perfuração intestinal podem ocorrer. O metotrexato deve ser usado com extrema cautela na presença de úlcera péptica (ferida no estômago e/ou na parte inicial do intestino) ou colite ulcerativa (inflamação do intestino grosso ou cólon).

O metotrexato administrado concomitantemente com radioterapia pode aumentar o risco de necrose dos tecidos moles e osteonecrose (necrose dos ossos).

O metotrexato 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 acúmulo em terceiro espaço significantes, é recomendável eliminar o fluido antes do tratamento e monitorar os níveis plasmáticos de metotrexato.

A terapia com metotrexato 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 toxicidade grave. 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 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 metotrexato 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 metotrexato (incluindo os primeiros sinais e sintomas de toxicidade), a necessidade de serem assistidos por seus médicos imediatamente se esses ocorrerem e a necessidade de acompanhamento próximo, incluindo exames laboratoriais periódicos, para monitorar a toxicidade.

O uso de regimes de altas doses de metotrexato (≥500 mg/m²) recomendados para osteossarcoma requer cuidados meticulosos. 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 metotrexato em baixas doses. Esses linfomas podem retornar após a retirada de metotrexato sem a necessidade de tratamento.

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

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.

O metotrexato 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 metotrexato. Quando um paciente apresenta 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 metotrexato, até que a recuperação ocorra, deve ser considerada.

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 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 metotrexato. Anormalidades hepáticas persistentes e/ou redução da albumina sérica podem ser indicadores de toxicidade hepática grave.

Os fatores de risco para hepatotoxicidade incluem consumo anterior excessivo de álcool, elevação persistente das enzimas hepáticas, história de doença hepática, história familiar de doenças hepáticas hereditárias, diabetes mellitus, obesidade e contato prévio com fármacos ou produtos químicos hepatotóxicos e tratamento prolongado com metotrexato.

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.
Não devem ser administrados medicamentos hepatotóxicos adicionais durante o tratamento com metotrexato, a menos que seja claramente necessário. O consumo de álcool deve ser evitado (vide item "3. Quando não devo usar este medicamento?"
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), metotrexato pode ser continuado e o paciente monitorado de acordo com as recomendações listadas acima. O metotrexato 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).

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 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.
A hemorragia alveolar pulmonar foi relatada com metotrexato utilizado em indicações reumatológicas e indicações relacionadas. Esta reação também pode estar associada à vasculite e outras comorbidades.

Neurológicas
Existem relatos de leucoencefalopatia após a administração intravenosa de metotrexato em pacientes que tinham irradiação cranioespinal. Consulte o tópico "**Populações Especiais - Uso Pediátrico"** para advertências específicas. Leucoenfalopatia 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 folínico 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 metotrexato, 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 metotrexato.
A administração intratecal e intravenosa de metotrexato 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.

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 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.

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 prótons (IBP) e a alta dose de metotrexato devem ser evitados, especialmente 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 metotrexato. A imunização com as vacinas de vírus vivos geralmente não é recomendada.

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 pré-existente (consulte "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, metotrexato deve ser continuado apenas se o provável benefício se sobrepuser ao risco da mielossupressão grave. Na ocorrência de psoríase, metotrexato 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 (alteração da acidez da urina) devem ser realizadas com monitoração constante dos efeitos tóxicos e da eliminação do metotrexato.

Monitoramento laboratorial
Geral
Os pacientes submetidos à terapia de metotrexato devem ser monitorados continuamente para que os efeitos tóxicos sejam detectados rapidamente. O monitoramento do nível sérico (nível no sangue) de metotrexato pode reduzir significativamente a toxicidade ao permitir o ajuste da dose de metotrexato e a realização das medidas adequadas de resgate.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (doença neurológica causada pela infecção oportunista do papovavírus JC no sistema nervoso central) foram relatados em pacientes recebendo metotrexato, principalmente em combinação com outros medicamentos imunossupressores. A leucoencefalopatia multifocal progressiva pode ser fatal e deve ser considerada no diagnóstico diferencial em pacientes imunossuprimidos com novos sintomas ou agravamento dos sintomas neurológicos.

Populações Especiais
Uso Pediátrico
A superdosagem 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 "**6. Como devo usar este medicamento?**").

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 semanais, especialmente em pacientes idosos. Deve-se enfatizar ao paciente que a dose recomendada é administrada semanalmente para psoríase (consulte o item "**6. Como devo usar este medicamento?**").

Fertilidade, gravidez e lactação
Fertilidade
O metotrexato foi relatado por provocar comprometimento da fertilidade, oligospermia e disfunção menstrual e amenorreia em humanos, durante e por um curto período depois da cessação da terapia, afetando a espermatogênese e a oogênese durante o período de sua administração – efeitos que parecem ser reversíveis com a descontinuação da terapia.

Nas indicações oncológicas, as mulheres que planejam engravidar são aconselhadas a consultar um centro de aconselhamento genético, se possível, antes da terapia e os homens devem procurar aconselhamento sobre a possibilidade de preservação do esperma antes de iniciar a terapia, pois o metotrexato pode ser genotóxico em doses mais altas.

Para indicações não oncológicas, o resultado negativo para a gravidez deve ser confirmado antes que o metotrexato seja utilizado. Se mulheres em idade de maturidade sexual receberem este tratamento, uma contracepção eficaz deve ser adotada durante o tratamento e por, pelo menos, seis meses depois.

Contracepção em homens
Como medidas de precaução, recomenda-se que os pacientes sexualmente ativos do sexo masculino ou as suas parceiras façam uso de uma contracepção eficaz durante o tratamento do paciente do sexo masculino e durante pelo menos, 6 meses após a descontinuação do metotrexato. Os homens não devem doar sêmen durante a terapia ou por 6 meses após a descontinuação do metotrexato.

Mulheres com potencial para engravidar/Contracepção em mulheres
As mulheres não devem engravidar durante a terapia com metotrexato e deve ser utilizada uma contracepção eficaz durante o tratamento com metotrexato e por, pelo menos, 6 meses depois. Antes de iniciar o tratamento, as mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas do risco de malformações associadas ao metotrexato e qualquer gravidez existente deve ser excluída com certeza, tomando as medidas apropriadas, como um teste de gravidez. Durante o tratamento, os testes de gravidez devem ser repetidos conforme necessidade clínica (por exemplo, após qualquer intervalo de contracepção). Pacientes do sexo feminino de potencial reprodutivo devem ser aconselhadas em relação à prevenção e planejamento da gravidez.

Gravidez
O metotrexato pode provocar óbito fetal, embriotoxicidade, aborto ou efeitos teratogênicos quando administrados em pacientes grávidas. O metotrexato é contraindicado em pacientes grávidas com psoríase.
As mulheres em idade fértil não devem iniciar a terapia com metotrexato 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 metotrexato.
O intervalo de tempo ideal entre a cessação do tratamento de metotrexato 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.

Caso ocorra uma gravidez durante o tratamento com metotrexato e até seis meses depois, deve-se oferecer um alerta médico sobre o risco de efeitos nocivos para a criança associado ao tratamento e devem ser realizados exames de ultrassonografia para confirmar o desenvolvimento fetal normal.

Quando utilizado em indicações oncológicas, o metotrexato não deve ser administrado durante a gravidez, em particular durante o primeiro trimestre da gravidez. Em cada caso individual, o benefício do tratamento deve ser ponderado em relação ao possível risco para o feto. Se o fármaco for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando metotrexato, a paciente deve ser informada sobre o risco potencial para o feto.

O risco dos efeitos sobre a reprodução deve ser discutido com pacientes do sexo feminino e do masculino que tomem metotrexato.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

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 "**8. Quais os males que este medicamento pode me causar?**" (por exemplo, tontura, fadiga) podem ter uma influência na capacidade de dirigir e usar máquinas.

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, 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 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)
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 gastrintestinal. Os AINEs e os salicilatos foram relatados por reduzir a secreção tubular de metotrexato em um modelo animal e podem 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 salicilatos, 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, 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 alta dose de metotrexato devem ser evitados, se possível, e deve ser usada cautela em pacientes com comprometimento renal.

Álcool, medicamentos hepatotóxicos, medicamentos hematotóxicos
A probabilidade de o metotrexato apresentar um efeito hepatotóxico é aumentada pelo consumo regular de álcool e quando outros medicamentos hepatotóxicos são tomados ao mesmo tempo. Os pacientes que tomam concomitantemente outros medicamentos hepatotóxicos (por exemplo, leflunomida) devem ser monitorizados com cuidado especial. O mesmo deve ser levado em consideração com a administração simultânea de medicamentos hematotóxicos (por exemplo, leflunomida, azatioprina, retinoides, sulfassalazina). A incidência de pancitopenia e hepatotoxicidade pode ser aumentada quando a leflunomida é combinada com metotrexato.
O tratamento combinado com metotrexato e retinoides como acitretina ou etretinato aumenta o risco de hepatotoxicidade.

Antibióticos
Ciprofloxacino: O transporte tubular renal é reduzido pelo ciprofloxacino. O uso de metotrexato 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 gastrintestinal 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 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 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 e estomatite severas e imprevisíveis, e em caso de administração intratecal, aumento severo e imprevisível da neurotoxicidade. Esse efeito pode ser reduzido com a neutralização dos efeitos com ácido folínico. O uso concomitante de óxido nitroso e metotrexato deve ser evitado.

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

Vitaminas
As preparações de vitaminas que contêm ácido fólico ou seus derivados podem reduzir as respostas ao metotrexato administrado sistemicamente; entretanto, os estados de deficiência de folato podem aumentar a toxicidade de metotrexato. 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, pristinamicina, 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 metotrexato 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 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 usados concomitantemente com metotrexato.

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 sódico de hidrocortisona em vários fluidos de infusão foi relatada como visualmente compatível por pelo menos 8 horas a 25°C, embora a precipitação tenha ocorrido em vários dias. Em geral, a compatibilidade de qualquer medicamento administrado com metotrexato deve ser garantido antes da administração ao paciente. As interações medicamentosas estão descritas no item "**4. O que devo saber antes de usar este medicamento?**".

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Outras informações podem ser fornecidas pelo seu médico.
Para maiores informações consulte seu médico ou a bula com Informações Técnicas aos Profissionais de Saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Metotrexato solução injetável deve ser conservada em temperatura ambiente entre 15ºC e 30ºC. protegido da luz.
Mantenha-o em sua embalagem original para proteger da luz.

Prazo de validade: 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.

Após o preparo (reconstituição/ diluição), as soluções diluídas em soro fisiológico 0,9% ou soro glicosado a 5%, nas concentrações de 0,2 e 2,5mg/mL, são estáveis por até 48 horas, quando armazenadas nas condições de 25ºC ± 2ºC ou 5ºC ± 3ºC (ver item **"6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?")**

Características físicas e organolépticas
Solução injetável límpida, de coloração levemente amarelada a amarela, isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descartar devidamente qualquer solução não utilizada.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O metotrexato é um medicamento de **USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**, portanto a preparação e administração devem ser feita por profissionais treinados em ambiente hospitalar ou ambulatorial.

Outras informações podem ser fornecidas pelo seu médico.
Para maiores informações consulte seu médico ou a bula com informações técnicas aos Profissionais de Saúde.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Como metotrexato 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.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Em geral, a incidência e a gravidade de reações medicamentosas adversas 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 metotrexato.
As reações adversas relatadas com mais frequência incluem estomatite (inflamação da mucosa da boca) ulcerativa, leucopenia (redução de células de defesa no sangue), náusea (enjoo) e desconforto abdominal.
Outros efeitos adversos relatados com frequência são indisposição, fadiga (cansaço) 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 metotrexato. Consulte o item "**4. O que devo saber antes de usar este medicamento?**" 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 (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), muito raras (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Infecções e infestações:
Raras: Sepse (infecção generalizada no organismo).
Desconhecidas: Infecções (incluindo sepse fatal); pneumonia; pneumonia por *Pneumocystis carinii*; nocardiose (doença infecciosa causada por bactérias); histoplasmose; criptococose; Herpes-zoster; 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.

Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluindo cistos e pólipos):
Incomuns: Linfoma [incluindo linfoma reversível – câncer que se origina nos linfonodos (gânglios)].
Muito raras: Síndrome de lise tumoral (sintomas provocados pela destruição das células do câncer)*.

Distúrbios do sistema linfático e sangue:
Incomuns: Insuficiência da medula óssea (diminuição da função da medula óssea); anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue: hemácias); trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas).
Muito raras: Anemia aplástica (diminuição da produção de glóbulos vermelhos do sangue); distúrbios linfoproliferativos (aumento anormal das células do sistema linfático).
Desconhecidas: Agranulocitose (ausência de células de defesa: neutrófilos, basófilos e eosinófilos); pancitopenia (diminuição de todas as células do sangue); leucopenia (redução de células de defesa no sangue); neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos); linfadenopatia (ínguas) eosinofilia (aumento da concentração de eosinófilos no sangue, um dos tipos de células sanguíneas responsáveis pela defesa ou imunidade do organismo); anemia megaloblástica (doença na qual a medula óssea produz glóbulos vermelhos gigantes e imaturos).

Distúrbios do Sistema Imune:

Incomuns: Reações anafiláticas (reações alérgicas graves).

Muito raras: Hipogamaglobulinemia (alteração na produção de anticorpos).

Distúrbios do metabolismo e nutrição:
Raras: Diabetes.

Distúrbios psiquiátricos:
Raras: Humor alterado; disfunção cognitiva temporária.

Distúrbios do sistema nervoso:
Comuns: Parestesia (dormência e formigamento).
Incomuns: Hemiparesia (paralisia parcial de um lado do corpo); encefalopatia/leucoencefalopatia (doença neuropsiquiátrica que acontece por inflamação do cérebro)*; convulsões (ataque epiléptico)*; cefaleias (dor de cabeça).
Raras: Paresia; disartria (dificuldade de articular as palavras); afasia (distúrbio na formulação e compreensão da linguagem falada e escrita); sonolência.
Muito raras: Distúrbios dos nervos cranianos; hipoestesia.
Desconhecidas: Pressão de LCR aumentada (do líquido cefalorraquidiano); neurotoxicidade (efeito tóxico sobre o sistema neurológico), aracnoidite (inflamação de membrana que cobre o sistema nervoso central); paraplegia (perda de movimento nas pernas); estupor (alteração do nível de consciência); ataxia (dificuldade em coordenar os movimentos); demência; tontura.

Transtornos oculares:
Raras: Visão turva; alterações visuais graves.
Muito raras: Cegueira/perda da visão temporária; conjuntivite (inflamação ou infecção da membrana que cobre o olho).

Transtornos cardíacos:
Raras: Hipotensão (pressão baixa).
Muito raras: Efusão pericárdica (inflamação da membrana que reveste o coração externamente); pericardite (inflamação da membrana que reveste o coração externamente).

Distúrbios vasculares:
Raras: Eventos tromboembólicos [incluindo trombose cerebral (coágulo sanguíneo no cérebro), trombose arterial, embolia pulmonar (entupimento de uma veia do pulmão por um coágulo), trombose de veia profunda (formação de um coágulo sanguíneo numa veia profunda), tromboflebite (inflamação da veia com formação de coágulos), trombose de veia da retina].
Muito raras: Vasculite (inflamação da parede de um vaso sanguíneo).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:
Incomuns: Pneumonite intersticial (inflamação no pulmão) (incluindo fatalidades); efusão pleural (acúmulo de líquido na membrana que cobre o pulmão).
Raras: Fibrose respiratória; faringite (inflamação da faringe).
Desconhecidas: Doença pulmonar intersticial crônica (inflamação crônica do pulmão); alveolite (inflamação dos alvéolos pulmonares), dispneia (falta de ar); dor torácica; hipóxia (baixo teor de oxigênio no sangue); tosse; hemorragia alveolar pulmonar.

Distúrbios gastrintestinais:
Incomuns: Pancreatite (inflamação no pâncreas); apetite reduzido; vômito; diarreia (aumento no número e quantidade de fezes eliminadas diariamente); estomatite (inflamação da mucosa da boca).
Raras: Ulceração e sangramento gastrintestinal; melena (fezes escuras devido à presença de sangue); enterite (inflamação dos intestinos); gengivite (inflamação da gengiva).
Muito raras: Hematêmese (vômito com sangue).
Desconhecidas: Perfuração intestinal; peritonite não infecciosa (inflamação da membrana que cobre o abdômen, não causada por agente infeccioso); glossite (inflamação da mucosa da língua); náusea (enjoo).

Distúrbios hepatobiliares:
Incomuns: Elevações das enzimas hepáticas (do fígado).
Raras: Fibrose crônica (endurecimento do fígado) e cirrose; hepatite aguda; hepatotoxicidade (toxicidade do fígado).

Muito raras: Diminuição da albumina sérica (diminuição de uma proteína do sangue).

Desconhecidas: Insuficiência hepática (do fígado).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:
Incomuns: Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) (descamação grave da camada superior da pele); Síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave com bolhas na pele e mucosas); Alopecia (perda de cabelo).
Raras: Eritema multiforme (manchas vermelhas, bolhas e ulcerações em todo o corpo); erupções eritematosas (pequenas manchas ou elevações na pele avermelhadas); erosão dolorosa de placas psoriáticas (doença de pele caracterizada por manchas e placas); fotossensibilidade (sensibilidade aumentada à luz); ulceração cutânea (erosão da pele); urticária (alergia na pele); acne; equimose (manchas arroxeadas); distúrbios pigmentares (alterações da coloração da pele); prurido (coceira).
Muito raras: Furunculose, telangiectasia (dilatação de pequenos vasos).
Desconhecidas: Reação medicamentosa com eosinofilia (aumento da concentração de eosinófilos no sangue, um dos tipos de células sanguíneas responsáveis pela defesa ou imunidade do organismo) e sintomas sistêmicos; dermatite (reação alérgica de pele), petéquias (hematomas puntiformes na pele); esfoliação da pele / dermatite esfoliativa.

Distúrbios musculoesqueléticos, dos tecidos conjuntivo e ósseo:
Raras: Artralgia (dor nas articulações) / mialgia (dor muscular); osteoporose (perda de massa óssea, deixando os ossos mais fracos), fraturas por estresse.
Desconhecidas: Osteonecrose (gangrena do osso) da mandíbula (secundária a doenças linfoproliferativas).

Distúrbios renais e urinários:
Incomuns: Insuficiência renal, nefropatia (doença do rim).
Raras: Disúria (dificuldade e dor para urinar).
Muito raras: Hematúria (sangue na urina); azotemia (aumento da quantidade de nitrogênio no sangue); cistite (inflamação da bexiga).
Desconhecidas: Proteinúria (proteína aumentada na urina / eliminação de proteínas pela urina).

Afecções da gravidez, do puerpério e perinatais:
Incomuns: Defeitos fetais.
Raras: Aborto.
Desconhecidas: Óbito fetal (morte do feto).

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas:
Raras: Disfunção menstrual.
Muito Raras: Oogênese (produção e liberação do óvulo) / espermatogênese (produção e liberação do espermatozoide) comprometida; impotência; infertilidade; perda da libido; oligospermia temporária (diminuição do número de espermatozoides no ejaculado); corrimento vaginal.
Desconhecidas: Disfunção urogenital (do sistema urinário e reprodutivo).

Distúrbios gerais e condições do local de administração:
Raras: Nódulo.
Muito Raras: Morte súbita.
Desconhecidas: Pirexia (febre); calafrios; indisposição; fadiga (cansaço); edema.

*Apenas parenteral.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Na experiência pós-comercialização, 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.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

II) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1637.0142

Registrado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5, nº 2833.
CEP: 06705-030. Cotia, SP.
www.blau.com

Produzido por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0002-40
Avenida Ivo Mário Isaac Pires, nº 7602.
CEP: 06720-480. Cotia, SP.

SAC 0800-7016399
sac@blau.com

QUALIDADE

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	-	-	-	-	-	- APRESENTAÇÕES - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg) - solução injetável. 25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 20 mL (500 mg) - solução injetável.

12/08/2022	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/1260/12	-	-	-	-	- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg) - solução injetável. 25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 20 mL (500 mg) - solução injetável.
14/04/2022	2415497/22-3	-	-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg) - solução injetável. 25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 20 mL (500 mg) - solução injetável. 100 mg/mL x 1 frasco-ampola com 10 mL (1 g) - solução injetável.

20/05/2021	1951691/21-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2020	0979812/20-9	11093 – RDC 73/2016 – SIMILAR – Inclusão de nova apresentação	30/11/2020	- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg) - solução injetável. 25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 20 mL (500 mg) - solução injetável. 100 mg/mL x 1 frasco-ampola

									com 10 mL (1 g) - solução injetável.
24/02/2021	0741219/21-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2020	0979812/20-9	11093 – RDC 73/2016 – SIMILAR – Inclusão de nova apresentação	30/11/2020	- APRESENTAÇÕES - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg) - solução injetável. 25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 20 mL (500 mg) - solução injetável. 100 mg/mL x 1 frasco-ampola com 10 mL (1 g) - solução injetável.
21/11/2019	3209169/19-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2019	3209169/19-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/11/2019	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - O QUE DEVO - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	frasco-ampola com 20 mL (500 mg) - solução injetável. 100 mg/mL x 1 frasco-ampola com 10 mL (1 g) - solução injetável.

30/09/2016	2341124/16-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2016	2341124/16-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2016	Todos	VP	Todas

metotrexato

Blau Farmacêutica S.A.
Solução injetável
100 mg/mL

MODELO DE BULA PACIENTE RDC 47/09

metotrexato
Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
metotrexato solução injetável 25 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg) ou com 20 mL (500 mg).

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU INTRATECAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável de metotrexato 25 mg/mL contém:
metotrexato.....25 mg
excipientes (cloreto de sódio e água para injetáveis) q.s.p. ..... 1 mL
Quando necessário, o pH é ajustado com solução de ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio.

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

I) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
O metotrexato é um medicamento utilizado no tratamento de algumas neoplasias (cânceres) e de algumas doenças não malignas.

Indicações em oncologia
O metotrexato é indicado para o tratamento dos seguintes tumores sólidos e neoplasias hematológicas:
- Neoplasias trofoblásticas gestacionais (coriocarcinoma uterino, corioadenoma destruens e mola hidatiforme) (tipos de tumores relacionados à gestação);
- Leucemias linfocíticas agudas [câncer das células brancas (leucócitos) do sangue];
- Câncer pulmonar de células pequenas;
- Câncer de cabeça e pescoço (carcinoma de células escamosas);
- Câncer de mama;
Osteossarcoma (tumor maligno dos ossos);
- Tratamento e profilaxia de linfoma (câncer no sistema linfático) ou leucemia meníngea (grupo de cânceres que afetam as células brancas do sangue);
- Terapia paliativa de tumores sólidos inoperáveis;
- Linfomas não-Hodgkin e linfoma de Burkitt.

Indicação não oncológica
- Psoríase grave (doença inflamatória descamativa da pele).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O metotrexato é um medicamento citotóxico (que causa destruição celular), ou seja, ele inibe a multiplicação das células e o crescimento das neoplasias.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O metotrexato é contraindicado em casos de:

- Hipersensibilidade ao metotrexato ou quaisquer excipientes da formulação;
- Aleitamento;
- Insuficiência renal grave;
- Insuficiência hepática grave;
- Abuso de álcool;
- Formulações de metotrexato e diluentes contendo conservantes não devem ser usados em terapia intratecal ou em alta dose de metotrexato;
- Infecções graves, agudas ou crônicas, como tuberculose, HIV ou outras síndromes de imunodeficiência;
- Úlceras da cavidade oral e doença ulcerosa gastrointestinal ativa conhecida;
- Discrasias sanguíneas preexistentes, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa;
- Vacinação concomitante com vacinas vivas.

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 (diminuição da atividade de formação da medula óssea), leucopenia (redução de células de defesa no sangue), trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas) ou anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue: hemácias) significativa.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Geral

Devido à possibilidade de reações tóxicas graves (as quais podem ser fatais), metotrexato deve ser usado apenas em doenças neoplásicas (como indicado) ou em pacientes com psoríase severa, recalcitrante (resistente) 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 Uso 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 (efeitos tóxicos do medicamento) fatal.

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 a "síndrome de lise tumoral" (sintomas provocados pela destruição das células do câncer) em pacientes com rápido crescimento de tumores. Medidas adequadas de suporte e farmacológicas podem prevenir e 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 (toxicidade do fígado), fibrose hepática (endurecimento do fígado) e cirrose (doença crônica que afeta o fígado), 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.

O metotrexato causou reativação de infecção de hepatite B (inflamação do fígado) 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 metotrexato, incluindo derrame pleural (acúmulo excessivo de líquido na cavidade pleural) e pneumonia intersticial (tipo de pneumonia que afeta o tecido do pulmão) aguda ou crônica, podem 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 (aumento da frequência das evacuações) e estomatite ulcerativa (inflamação da mucosa da boca) requerem a interrupção da terapia, caso contrário, enterite (inflamação dos intestinos) hemorrágica e morte por perfuração intestinal podem ocorrer. O metotrexato deve ser usado com extrema cautela na presença de úlcera péptica (ferida no estômago e/ou na parte inicial do intestino) ou colite ulcerativa (inflamação do intestino grosso ou cólon).

O metotrexato administrado concomitantemente com radioterapia pode aumentar o risco de necrose dos tecidos moles e osteonecrose (necrose dos ossos).

O metotrexato 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 acúmulo em terceiro espaço significantes, é recomendável eliminar o fluido antes do tratamento e monitorar os níveis plasmáticos de metotrexato.

A terapia com metotrexato 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 toxicidade grave. 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 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 metotrexato 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 metotrexato (incluindo os primeiros sinais e sintomas de toxicidade), a necessidade de serem assistidos por seus médicos imediatamente se esses ocorrerem e a necessidade de acompanhamento próximo, incluindo exames laboratoriais periódicos, para monitorar a toxicidade.

O uso de regimes de altas doses de metotrexato (≥500 mg/m²) recomendados para osteossarcoma requer cuidados meticulosos. 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 metotrexato em baixas doses. Esses linfomas podem retornar após a retirada de metotrexato sem a necessidade de tratamento.

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

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.

O metotrexato 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 metotrexato. Quando um paciente apresenta 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 metotrexato, até que a recuperação ocorra, deve ser considerada.

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 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 metotrexato. Anormalidades hepáticas persistentes e/ou redução da albumina sérica podem ser indicadores de toxicidade hepática grave.

Os fatores de risco para hepatotoxicidade incluem consumo anterior excessivo de álcool, elevação persistente das enzimas hepáticas, história de doença hepática, história familiar de doenças hepáticas hereditárias, diabetes mellitus, obesidade e contato prévio com fármacos ou produtos químicos hepatotóxicos e tratamento prolongado com metotrexato.

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.
Não devem ser administrados medicamentos hepatotóxicos adicionais durante o tratamento com metotrexato, a menos que seja claramente necessário. O consumo de álcool deve ser evitado (vide item "3. Quando não devo usar este medicamento?"
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), metotrexato pode ser continuado e o paciente monitorado de acordo com as recomendações listadas acima. O metotrexato 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).

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 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.
A hemorragia alveolar pulmonar foi relatada com metotrexato utilizado em indicações reumatológicas e indicações relacionadas. Esta reação também pode estar associada à vasculite e outras comorbidades.

Neurológicas
Existem relatos de leucoencefalopatia após a administração intravenosa de metotrexato em pacientes que tinham irradiação cranioespinal. Consulte o tópico "**Populações Especiais - Uso Pediátrico"** para advertências específicas. Leucoenfalopatia 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 folínico 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 metotrexato, 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 metotrexato.
A administração intratecal e intravenosa de metotrexato 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.

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 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.

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 prótons (IBP) e a alta dose de metotrexato devem ser evitados, especialmente 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 metotrexato. A imunização com as vacinas de vírus vivos geralmente não é recomendada.

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 pré-existente (consulte "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, metotrexato deve ser continuado apenas se o provável benefício se sobrepuser ao risco da mielossupressão grave. Na ocorrência de psoríase, metotrexato 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 (alteração da acidez da urina) devem ser realizadas com monitoração constante dos efeitos tóxicos e da eliminação do metotrexato.

Monitoramento laboratorial
Geral
Os pacientes submetidos à terapia de metotrexato devem ser monitorados continuamente para que os efeitos tóxicos sejam detectados rapidamente. O monitoramento do nível sérico (nível no sangue) de metotrexato pode reduzir significativamente a toxicidade ao permitir o ajuste da dose de metotrexato e a realização das medidas adequadas de resgate.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (doença neurológica causada pela infecção oportunista do papovavírus JC no sistema nervoso central) foram relatados em pacientes recebendo metotrexato, principalmente em combinação com outros medicamentos imunossupressores. A leucoencefalopatia multifocal progressiva pode ser fatal e deve ser considerada no diagnóstico diferencial em pacientes imunossuprimidos com novos sintomas ou agravamento dos sintomas neurológicos.

Populações Especiais
Uso Pediátrico
A superdosagem 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 "**6. Como devo usar este medicamento?**").

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 semanais, especialmente em pacientes idosos. Deve-se enfatizar ao paciente que a dose recomendada é administrada semanalmente para psoríase (consulte o item "**6. Como devo usar este medicamento?**").

Fertilidade, gravidez e lactação
Fertilidade
O metotrexato foi relatado por provocar comprometimento da fertilidade, oligospermia e disfunção menstrual e amenorreia em humanos, durante e por um curto período depois da cessação da terapia, afetando a espermatogênese e a oogênese durante o período de sua administração – efeitos que parecem ser reversíveis com a descontinuação da terapia.

Nas indicações oncológicas, as mulheres que planejam engravidar são aconselhadas a consultar um centro de aconselhamento genético, se possível, antes da terapia e os homens devem procurar aconselhamento sobre a possibilidade de preservação do esperma antes de iniciar a terapia, pois o metotrexato pode ser genotóxico em doses mais altas.

Para indicações não oncológicas, o resultado negativo para a gravidez deve ser confirmado antes que o metotrexato seja utilizado. Se mulheres em idade de maturidade sexual receberem este tratamento, uma contracepção eficaz deve ser adotada durante o tratamento e por, pelo menos, seis meses depois.

Contracepção em homens
Como medidas de precaução, recomenda-se que os pacientes sexualmente ativos do sexo masculino ou as suas parceiras façam uso de uma contracepção eficaz durante o tratamento do paciente do sexo masculino e durante pelo menos, 6 meses após a descontinuação do metotrexato. Os homens não devem doar sêmen durante a terapia ou por 6 meses após a descontinuação do metotrexato.

Mulheres com potencial para engravidar/Contracepção em mulheres
As mulheres não devem engravidar durante a terapia com metotrexato e deve ser utilizada uma contracepção eficaz durante o tratamento com metotrexato e por, pelo menos, 6 meses depois. Antes de iniciar o tratamento, as mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas do risco de malformações associadas ao metotrexato e qualquer gravidez existente deve ser excluída com certeza, tomando as medidas apropriadas, como um teste de gravidez. Durante o tratamento, os testes de gravidez devem ser repetidos conforme necessidade clínica (por exemplo, após qualquer intervalo de contracepção). Pacientes do sexo feminino de potencial reprodutivo devem ser aconselhadas em relação à prevenção e planejamento da gravidez.

Gravidez
O metotrexato pode provocar óbito fetal, embriotoxicidade, aborto ou efeitos teratogênicos quando administrados em pacientes grávidas. O metotrexato é contraindicado em pacientes grávidas com psoríase.
As mulheres em idade fértil não devem iniciar a terapia com metotrexato 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 metotrexato.
O intervalo de tempo ideal entre a cessação do tratamento de metotrexato 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.

Caso ocorra uma gravidez durante o tratamento com metotrexato e até seis meses depois, deve-se oferecer um alerta médico sobre o risco de efeitos nocivos para a criança associado ao tratamento e devem ser realizados exames de ultrassonografia para confirmar o desenvolvimento fetal normal.

Quando utilizado em indicações oncológicas, o metotrexato não deve ser administrado durante a gravidez, em particular durante o primeiro trimestre da gravidez. Em cada caso individual, o benefício do tratamento deve ser ponderado em relação ao possível risco para o feto. Se o fármaco for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando metotrexato, a paciente deve ser informada sobre o risco potencial para o feto.

O risco dos efeitos sobre a reprodução deve ser discutido com pacientes do sexo feminino e do masculino que tomem metotrexato.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

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 "**8. Quais os males que este medicamento pode me causar?**" (por exemplo, tontura, fadiga) podem ter uma influência na capacidade de dirigir e usar máquinas.

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, 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 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)
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 gastrintestinal. Os AINEs e os salicilatos foram relatados por reduzir a secreção tubular de metotrexato em um modelo animal e podem 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 salicilatos, 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, 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 alta dose de metotrexato devem ser evitados, se possível, e deve ser usada cautela em pacientes com comprometimento renal.

Álcool, medicamentos hepatotóxicos, medicamentos hematotóxicos
A probabilidade de o metotrexato apresentar um efeito hepatotóxico é aumentada pelo consumo regular de álcool e quando outros medicamentos hepatotóxicos são tomados ao mesmo tempo. Os pacientes que tomam concomitantemente outros medicamentos hepatotóxicos (por exemplo, leflunomida) devem ser monitorizados com cuidado especial. O mesmo deve ser levado em consideração com a administração simultânea de medicamentos hematotóxicos (por exemplo, leflunomida, azatioprina, retinoides, sulfassalazina). A incidência de pancitopenia e hepatotoxicidade pode ser aumentada quando a leflunomida é combinada com metotrexato.
O tratamento combinado com metotrexato e retinoides como acitretina ou etretinato aumenta o risco de hepatotoxicidade.

Antibióticos
Ciprofloxacino: O transporte tubular renal é reduzido pelo ciprofloxacino. O uso de metotrexato 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 gastrintestinal 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 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 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 e estomatite severas e imprevisíveis, e em caso de administração intratecal, aumento severo e imprevisível da neurotoxicidade. Esse efeito pode ser reduzido com a neutralização dos efeitos com ácido folínico. O uso concomitante de óxido nitroso e metotrexato deve ser evitado.

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

Vitaminas
As preparações de vitaminas que contêm ácido fólico ou seus derivados podem reduzir as respostas ao metotrexato administrado sistemicamente; entretanto, os estados de deficiência de folato podem aumentar a toxicidade de metotrexato. 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, pristinamicina, 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 metotrexato 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 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 usados concomitantemente com metotrexato.

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 sódico de hidrocortisona em vários fluidos de infusão foi relatada como visualmente compatível por pelo menos 8 horas a 25°C, embora a precipitação tenha ocorrido em vários dias. Em geral, a compatibilidade de qualquer medicamento administrado com metotrexato deve ser garantido antes da administração ao paciente. As interações medicamentosas estão descritas no item "**4. O que devo saber antes de usar este medicamento?**".

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Outras informações podem ser fornecidas pelo seu médico.
Para maiores informações consulte seu médico ou a bula com Informações Técnicas aos Profissionais de Saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Metotrexato solução injetável deve ser conservada em temperatura ambiente entre 15ºC e 30ºC. protegido da luz.
Mantenha-o em sua embalagem original para proteger da luz.

Prazo de validade: 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.

Após o preparo (reconstituição/ diluição), as soluções diluídas em soro fisiológico 0,9% ou soro glicosado a 5%, nas concentrações de 0,2 e 2,5mg/mL, são estáveis por até 48 horas, quando armazenadas nas condições de 25ºC ± 2ºC ou 5ºC ± 3ºC (ver item **"6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?")**

Características físicas e organolépticas
Solução injetável límpida, de coloração levemente amarelada a amarela, isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descartar devidamente qualquer solução não utilizada.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O metotrexato é um medicamento de **USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**, portanto a preparação e administração devem ser feita por profissionais treinados em ambiente hospitalar ou ambulatorial.

Outras informações podem ser fornecidas pelo seu médico.
Para maiores informações consulte seu médico ou a bula com informações técnicas aos Profissionais de Saúde.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Como metotrexato 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.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Em geral, a incidência e a gravidade de reações medicamentosas adversas 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 metotrexato.
As reações adversas relatadas com mais frequência incluem estomatite (inflamação da mucosa da boca) ulcerativa, leucopenia (redução de células de defesa no sangue), náusea (enjoo) e desconforto abdominal.
Outros efeitos adversos relatados com frequência são indisposição, fadiga (cansaço) 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 metotrexato. Consulte o item "**4. O que devo saber antes de usar este medicamento?**" 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 (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), muito raras (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Infecções e infestações:
Raras: Sepse (infecção generalizada no organismo).
Desconhecidas: Infecções (incluindo sepse fatal); pneumonia; pneumonia por *Pneumocystis carinii*; nocardiose (doença infecciosa causada por bactérias); histoplasmose; criptococose; Herpes-zoster; 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.

Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluindo cistos e pólipos):
Incomuns: Linfoma [incluindo linfoma reversível – câncer que se origina nos linfonodos (gânglios)].
Muito raras: Síndrome de lise tumoral (sintomas provocados pela destruição das células do câncer)*.

Distúrbios do sistema linfático e sangue:
Incomuns: Insuficiência da medula óssea (diminuição da função da medula óssea); anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue: hemácias); trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas).
Muito raras: Anemia aplástica (diminuição da produção de glóbulos vermelhos do sangue); distúrbios linfoproliferativos (aumento anormal das células do sistema linfático).
Desconhecidas: Agranulocitose (ausência de células de defesa: neutrófilos, basófilos e eosinófilos); pancitopenia (diminuição de todas as células do sangue); leucopenia (redução de células de defesa no sangue); neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos); linfadenopatia (ínguas) eosinofilia (aumento da concentração de eosinófilos no sangue, um dos tipos de células sanguíneas responsáveis pela defesa ou imunidade do organismo); anemia megaloblástica (doença na qual a medula óssea produz glóbulos vermelhos gigantes e imaturos).

Distúrbios do Sistema Imune:

Incomuns: Reações anafiláticas (reações alérgicas graves).

Muito raras: Hipogamaglobulinemia (alteração na produção de anticorpos).

Distúrbios do metabolismo e nutrição:
Raras: Diabetes.

Distúrbios psiquiátricos:
Raras: Humor alterado; disfunção cognitiva temporária.

Distúrbios do sistema nervoso:
Comuns: Parestesia (dormência e formigamento).
Incomuns: Hemiparesia (paralisia parcial de um lado do corpo); encefalopatia/leucoencefalopatia (doença neuropsiquiátrica que acontece por inflamação do cérebro)*; convulsões (ataque epiléptico)*; cefaleias (dor de cabeça).
Raras: Paresia; disartria (dificuldade de articular as palavras); afasia (distúrbio na formulação e compreensão da linguagem falada e escrita); sonolência.
Muito raras: Distúrbios dos nervos cranianos; hipoestesia.
Desconhecidas: Pressão de LCR aumentada (do líquido cefalorraquidiano); neurotoxicidade (efeito tóxico sobre o sistema neurológico), aracnoidite (inflamação de membrana que cobre o sistema nervoso central); paraplegia (perda de movimento nas pernas); estupor (alteração do nível de consciência); ataxia (dificuldade em coordenar os movimentos); demência; tontura.

Transtornos oculares:
Raras: Visão turva; alterações visuais graves.
Muito raras: Cegueira/perda da visão temporária; conjuntivite (inflamação ou infecção da membrana que cobre o olho).

Transtornos cardíacos:
Raras: Hipotensão (pressão baixa).
Muito raras: Efusão pericárdica (inflamação da membrana que reveste o coração externamente); pericardite (inflamação da membrana que reveste o coração externamente).

Distúrbios vasculares:
Raras: Eventos tromboembólicos [incluindo trombose cerebral (coágulo sanguíneo no cérebro), trombose arterial, embolia pulmonar (entupimento de uma veia do pulmão por um coágulo), trombose de veia profunda (formação de um coágulo sanguíneo numa veia profunda), tromboflebite (inflamação da veia com formação de coágulos), trombose de veia da retina].
Muito raras: Vasculite (inflamação da parede de um vaso sanguíneo).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:
Incomuns: Pneumonite intersticial (inflamação no pulmão) (incluindo fatalidades); efusão pleural (acúmulo de líquido na membrana que cobre o pulmão).
Raras: Fibrose respiratória; faringite (inflamação da faringe).
Desconhecidas: Doença pulmonar intersticial crônica (inflamação crônica do pulmão); alveolite (inflamação dos alvéolos pulmonares), dispneia (falta de ar); dor torácica; hipóxia (baixo teor de oxigênio no sangue); tosse; hemorragia alveolar pulmonar.

Distúrbios gastrintestinais:
Incomuns: Pancreatite (inflamação no pâncreas); apetite reduzido; vômito; diarreia (aumento no número e quantidade de fezes eliminadas diariamente); estomatite (inflamação da mucosa da boca).
Raras: Ulceração e sangramento gastrintestinal; melena (fezes escuras devido à presença de sangue); enterite (inflamação dos intestinos); gengivite (inflamação da gengiva).
Muito raras: Hematêmese (vômito com sangue).
Desconhecidas: Perfuração intestinal; peritonite não infecciosa (inflamação da membrana que cobre o abdômen, não causada por agente infeccioso); glossite (inflamação da mucosa da língua); náusea (enjoo).

Distúrbios hepatobiliares:
Incomuns: Elevações das enzimas hepáticas (do fígado).
Raras: Fibrose crônica (endurecimento do fígado) e cirrose; hepatite aguda; hepatotoxicidade (toxicidade do fígado).

Muito raras: Diminuição da albumina sérica (diminuição de uma proteína do sangue).

Desconhecidas: Insuficiência hepática (do fígado).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:
Incomuns: Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) (descamação grave da camada superior da pele); Síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave com bolhas na pele e mucosas); Alopecia (perda de cabelo).
Raras: Eritema multiforme (manchas vermelhas, bolhas e ulcerações em todo o corpo); erupções eritematosas (pequenas manchas ou elevações na pele avermelhadas); erosão dolorosa de placas psoriáticas (doença de pele caracterizada por manchas e placas); fotossensibilidade (sensibilidade aumentada à luz); ulceração cutânea (erosão da pele); urticária (alergia na pele); acne; equimose (manchas arroxeadas); distúrbios pigmentares (alterações da coloração da pele); prurido (coceira).
Muito raras: Furunculose, telangiectasia (dilatação de pequenos vasos).
Desconhecidas: Reação medicamentosa com eosinofilia (aumento da concentração de eosinófilos no sangue, um dos tipos de células sanguíneas responsáveis pela defesa ou imunidade do organismo) e sintomas sistêmicos; dermatite (reação alérgica de pele), petéquias (hematomas puntiformes na pele); esfoliação da pele / dermatite esfoliativa.

Distúrbios musculoesqueléticos, dos tecidos conjuntivo e ósseo:
Raras: Artralgia (dor nas articulações) / mialgia (dor muscular); osteoporose (perda de massa óssea, deixando os ossos mais fracos), fraturas por estresse.
Desconhecidas: Osteonecrose (gangrena do osso) da mandíbula (secundária a doenças linfoproliferativas).

Distúrbios renais e urinários:
Incomuns: Insuficiência renal, nefropatia (doença do rim).
Raras: Disúria (dificuldade e dor para urinar).
Muito raras: Hematúria (sangue na urina); azotemia (aumento da quantidade de nitrogênio no sangue); cistite (inflamação da bexiga).
Desconhecidas: Proteinúria (proteína aumentada na urina / eliminação de proteínas pela urina).

Afecções da gravidez, do puerpério e perinatais:
Incomuns: Defeitos fetais.
Raras: Aborto.
Desconhecidas: Óbito fetal (morte do feto).

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas:
Raras: Disfunção menstrual.
Muito Raras: Oogênese (produção e liberação do óvulo) / espermatogênese (produção e liberação do espermatozoide) comprometida; impotência; infertilidade; perda da libido; oligospermia temporária (diminuição do número de espermatozoides no ejaculado); corrimento vaginal.
Desconhecidas: Disfunção urogenital (do sistema urinário e reprodutivo).

Distúrbios gerais e condições do local de administração:
Raras: Nódulo.
Muito Raras: Morte súbita.
Desconhecidas: Pirexia (febre); calafrios; indisposição; fadiga (cansaço); edema.

*Apenas parenteral.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Na experiência pós-comercialização, 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.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

II) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1637.0142

Registrado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5, nº 2833.
CEP: 06705-030. Cotia, SP.
www.blau.com

Produzido por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0002-40
Avenida Ivo Mário Isaac Pires, nº 7602.
CEP: 06720-480. Cotia, SP.

SAC 0800-7016399
sac@blau.com

QUALIDADE

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	-	-	-	-	-	- APRESENTAÇÕES - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg) - solução injetável. 25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 20 mL (500 mg) - solução injetável.

12/08/2022	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/1260/12	-	-	-	-	- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg) - solução injetável. 25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 20 mL (500 mg) - solução injetável.
14/04/2022	2415497/22-3	-	-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg) - solução injetável. 25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 20 mL (500 mg) - solução injetável. 100 mg/mL x 1 frasco-ampola com 10 mL (1 g) - solução injetável.

20/05/2021	1951691/21-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2020	0979812/20-9	11093 – RDC 73/2016 – SIMILAR – Inclusão de nova apresentação	30/11/2020	- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg) - solução injetável. 25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 20 mL (500 mg) - solução injetável. 100 mg/mL x 1 frasco-ampola

									com 10 mL (1 g) - solução injetável.
24/02/2021	0741219/21-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2020	0979812/20-9	11093 – RDC 73/2016 – SIMILAR – Inclusão de nova apresentação	30/11/2020	- APRESENTAÇÕES - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg) - solução injetável. 25 mg/mL x 1 frasco-ampola com 20 mL (500 mg) - solução injetável. 100 mg/mL x 1 frasco-ampola com 10 mL (1 g) - solução injetável.
21/11/2019	3209169/19-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2019	3209169/19-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/11/2019	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - O QUE DEVO - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	frasco-ampola com 20 mL (500 mg) - solução injetável. 100 mg/mL x 1 frasco-ampola com 10 mL (1 g) - solução injetável.

30/09/2016	2341124/16-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2016	2341124/16-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2016	Todos	VP	Todas