

TEVAMETHO[®]
(metotrexato)

Teva Farmacêutica Ltda.
Solução injetável
25 mg/mL e 100 mg/ml



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

TEVAMETHO[®]
metotrexato
25mg/mL e 100mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 25 mg/mL

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de solução injetável com 2 mL – 50 mg

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de solução injetável com 20 mL – 500 mg

Solução injetável de 100 mg/mL

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de solução injetável com 10 mL – 1000 mg

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de solução injetável com 50 mL – 5000 mg

**USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR E INTRATECAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

COMPOSIÇÃO

25 mg/mL

Cada mL da solução contém:

metotrexato25 mg

Excipientes q.s.p.....1 mL

(água para injeção, hidróxido de sódio, cloreto de sódio, ácido clorídrico)

100 mg/mL

Cada mL da solução contém:

metotrexato100 mg

Excipientes q.s.p.....1 mL

(água para injeção, hidróxido de sódio, ácido clorídrico)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

USO RESTRITO A HOSPITAIS

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

TEVAMETHO[®] (metotrexato) é um medicamento utilizado no tratamento de algumas neoplasias (cânceres) e de algumas doenças não malignas.

Indicações em oncologia

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

- Neoplasias trofoblásticas gestacionais (coriocarcinoma uterino, corioadenoma destruens e mola hidatiforme);
- Leucemias linfocíticas agudas;
- Câncer pulmonar de células pequenas;
- Câncer de cabeça e pescoço (carcinoma de células escamosas);
- Câncer de mama;
- Osteossarcoma;
- Tratamento e profilaxia de linfoma ou leucemia meníngea;

Documento de referência: bula do Miantrex* CS (LLD_MIASOI_01)

1
BU_03
23/07/2013

Escritório

Rua James Joule, 92 – 8º andar – CEP 04576-080 – São Paulo – SP – Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750.

Sede

Rua Mota Pais, 471-B – CEP 05054 – 000 – São Paulo – Brasil – Tel.: (55 11) 3021-1123.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

- Terapia paliativa de tumores sólidos inoperáveis;
- Linfomas não-Hodgkin e linfoma de Burkitt.

Indicações não oncológicas

- Psoríase grave;

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TEVAMETHO[®] (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?

TEVAMETHO[®] (metotrexato) não deve ser usado em pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao metotrexato, substância presente no TEVAMETHO[®], ou a qualquer componente da fórmula e naqueles portadores de insuficiência renal grave (prejuízo grave da função dos rins). A presença de insuficiência hepática (prejuízo da função do fígado), alcoolismo, depressão da medula óssea (diminuição da produção dos glóbulos vermelhos, das células de defesa e das células de coagulação), infecções graves, úlcera péptica (ferida no estômago e/ou na parte inicial do intestino), colite ulcerativa (inflamação do intestino grosso ou cólon), gravidez e aleitamento requerem extremo cuidado no uso do TEVAMETHO[®] como terapia antineoplásica (tratamento de neoplasias) e também no tratamento para psoríase (doença de pele caracterizada por manchas e placas). TEVAMETHO[®] não deve ser usado na presença destas condições.

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

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

Geral

Como regra geral, a administração do TEVAMETHO[®] (metotrexato) deve ser realizada sob supervisão de médicos com treinamento completo para a utilização de medicamentos citotóxicos (que causa destruição celular).

Pacientes submetidos a tratamento com TEVAMETHO[®] devem ser informados dos riscos de toxicidade (efeitos tóxicos do medicamento).

Pacientes em tratamento ambulatorial com TEVAMETHO[®] devem ser informados dos sinais e sintomas de toxicidade (efeitos tóxicos do medicamento), da necessidade de procurar seu médico imediatamente no caso da presença desses sintomas e da necessidade de cuidadoso acompanhamento, inclusive da importância dos testes laboratoriais regulares para monitoração da toxicidade. TEVAMETHO[®] pode desenvolver toxicidade gastrointestinal, hepática (do fígado), pulmonar, neurológica, da pele e renal.

Infecções

A terapia com metotrexato possui atividade imunossupressora (que diminui a defesa do organismo), que pode levar a infecções sérias ou mesmo fatais.

Toxicidade gastrointestinal

Podem ocorrer vômitos recorrentes, graves ou diarreia (aumento da frequência das evacuações) recorrente ou estomatite ulcerativa extensa (inflamação da mucosa da boca).

Hepatotoxicidade (toxicidade do fígado)

Podem ocorrer aumento das enzimas do fígado (transaminases) no sangue. Pode ocorrer toxicidade hepática crônica (fibrose: endurecimento do fígado e cirrose: grau máximo de endurecimento do fígado) após tratamento prolongado (2 anos ou mais) e doses elevadas cumulativas do fármaco.

Toxicidade pulmonar

Escritório

Rua James Joule, 92 – 8º andar – CEP 04576-080 – São Paulo – SP – Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750.

Sede

Rua Mota Pais, 471-B – CEP 05054 – 000 – São Paulo – Brasil – Tel.: (55 11) 3021-1123.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

O metotrexato tem potencial para causar toxicidade pulmonar, de forma que os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas pulmonares (por exemplo, tosse seca, improdutiva).

Neurotoxicidade

Altas doses sistêmicas ou administração intratecal (diretamente no espaço onde corre o líquido espinhal) de metotrexato podem causar toxicidade significativa ao SNC. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto a sinais e sintomas neurológicos.

Toxicidade cutânea

Os pacientes recebendo metotrexato devem evitar exposição excessiva sem proteção ao sol ou lâmpadas solares devido a possíveis reações de fotossensibilidade (sensibilidade exagerada da pele à luz).

Função renal

O metotrexato não é nefrotóxico (tóxico para os rins), mas é quase completamente excretado (eliminado) pelos rins. O risco de dano renal levando à insuficiência renal aguda (diminuição aguda da função dos rins) devido, principalmente, à precipitação (depósito) no rim do fármaco inalterado e seus metabólitos, pode ser reduzido por hidratação oral adequada e alcalinização da urina (alteração da acidez da urina).

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.

Uso no Idoso

TEVAMETHO[®] deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes idosos, aplicando-se as mesmas recomendações para os pacientes em geral.

Uso durante a Gravidez

Foram observados quadros de abortamento, morte fetal e/ou malformação fetal em mulheres grávidas recebendo metotrexato. Caso o medicamento seja administrado durante a gravidez ou caso a paciente fique grávida durante o tratamento com TEVAMETHO[®], todas as informações sobre os riscos potenciais ao feto devem ser fornecidas.

As mulheres com probabilidade de engravidar não devem receber TEVAMETHO[®] até que a gravidez esteja excluída e devem ser aconselhadas a fazer uso de métodos anticoncepcionais confiáveis durante e até cerca de 3 meses após a descontinuação do uso do medicamento.

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

Uso durante a Lactação

As mulheres devem ser instruídas a não amamentar durante o tratamento com TEVAMETHO[®], uma vez que o fármaco é excretado no leite materno e pode ser causa potencial de efeitos adversos sérios.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Não existem relatos descrevendo explicitamente efeitos do tratamento com metotrexato sobre a capacidade de conduzir automóveis e usar máquinas. Entretanto, com base nas reações adversas relatadas, presume-se que o medicamento seja potencialmente perigoso.

O metotrexato é frequentemente utilizado em combinação com outros fármacos citotóxicos. Os salicilatos, as sulfonamidas, as sulfonilureias, a fenitoína, a fenilbutazona, o ácido aminobenzoico, alguns antibióticos como as penicilinas, tetraciclina, pristinamicina, probenecida e cloranfenicol, apresentam um efeito inibidor/competitivo com o metotrexato, com risco de toxicidade. Além disso, compostos como a colestiramina mostraram afinidade para ligação quando administrados em combinação com metotrexato.

Deve ser evitado o uso concomitante de outros fármacos com potencial nefrotóxico (tóxico para os rins) ou hepatotóxico (tóxico para o fígado), inclusive o álcool.

Escritório

Rua James Joule, 92 – 8º andar – CEP 04576-080 – São Paulo – SP – Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750.

Sede

Rua Mota Pais, 471-B – CEP 05054 – 000 – São Paulo – Brasil – Tel.: (55 11) 3021-1123.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Foram relatados casos graves e alguns fatais de agravamento da toxicidade pelo metotrexato, quando esse era administrado concomitantemente com vários fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inclusive ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, azapropazona, diclofenaco, indometacina e cetoprofeno. Foi relatado que o naproxeno não afeta a farmacocinética do metotrexato, mas foi relatado um caso de interação fatal.

O uso concomitante de pirimetamina ou trimetoprima pode aumentar os efeitos tóxicos do metotrexato. Por outro lado, preparações multivitamínicas incluindo ácido fólico ou seus derivados podem alterar as respostas ao metotrexato e não devem ser administradas a pacientes que estejam recebendo metotrexato.

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

Foi relatado um risco aumentado de hepatotoxicidade (toxicidade do fígado) quando metotrexato e etretinato foram administrados concomitantemente.

O uso de anestesia com óxido nitroso potencializa o efeito do metotrexato.

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

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).

Deve-se tomar cuidado sempre que papa de hemácias e metotrexato forem administrados concomitantemente. Pacientes que receberam infusão de metotrexato por 24 horas e transfusões subsequentes apresentaram uma probabilidade aumentada de toxicidade decorrente de concentrações séricas elevadas e prolongadas de metotrexato.

O metotrexato é um imunossupressor, podendo reduzir a resposta imunológica à vacinação concomitante. Podem ocorrer reações alérgicas graves mediante uso de vacinas vivas concomitantemente.

Incompatibilidades

Foi relatada incompatibilidade entre metotrexato e citarabina, fluoruracila e prednisolona.

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

TEVAMETHO[®] (metotrexato) solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (abaixo de 25° C), protegido da luz.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. 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.

Características do Produto: TEVAMETHO[®] (metotrexato) solução injetável se apresenta como:

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

100 mg por mL - Solução laranja, límpida, isenta de partículas visíveis.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Escritório

Rua James Joule, 92 – 8º andar – CEP 04576-080 – São Paulo – SP – Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750.

Sede

Rua Mota Pais, 471-B – CEP 05054 – 000 – São Paulo – Brasil – Tel.: (55 11) 3021-1123.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

TEVAMETHO[®] (metotrexato) é um medicamento de USO RESTRITO A HOSPITAIS OU AMBULATÓRIOS ESPECIALIZADOS, portanto a preparação e administração devem ser feita por profissionais treinados em ambiente hospitalar ou ambulatorial. Outras informações podem ser fornecidas pelo seu médico.

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 TEVAMETHO[®] (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?

Muitos dos efeitos colaterais da terapia com TEVAMETHO[®] (metotrexato) não podem ser evitados, tendo em vista o mecanismo de ação do medicamento. Entretanto, os efeitos adversos são geralmente reversíveis se detectados precocemente. Os principais efeitos tóxicos do TEVAMETHO[®] ocorrem na medula óssea e o trato gastrointestinal. Ulcerações (feridas) da mucosa oral são, habitualmente, os sinais mais precoces de toxicidade. As reações adversas mais comuns incluem estomatite (inflamação da mucosa da boca), leucopenia (redução das células de defesa no sangue), náusea (enjoo) e desconforto abdominal; entretanto, como ocorre com outros medicamentos, podem ocorrer outras toxicidades com frequências e intensidades diferentes de acordo com a dose e a via de administração.

As reações adversas relatadas para os diferentes sistemas são as seguintes:

Efeitos Hematológicos

Depressão da medula óssea (diminuição da função da medula óssea, podendo desenvolver leucopenia (redução de células de defesa no sangue), neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos), trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas) e anemia) é esperada após terapia com TEVAMETHO[®]. Podem ser esperadas febre, infecções e hemorragia (sangramento) em várias localizações.

Também foi relatada anemia megaloblástica (anemia causada por deficiência de ácido fólico ou vitamina B12), principalmente em pacientes idosos recebendo tratamento prolongado semanalmente com metotrexato. A suplementação de folato (ácido fólico) pode permitir a continuação da terapia com metotrexato com a melhora da anemia.

Efeitos Gastrointestinais

Podem ocorrer mucosite (úlceras na mucosa dos órgãos do aparelho digestivo) – estomatite (inflamação da mucosa da boca), gengivite (inflamação da gengiva), glossite (inflamação da mucosa da língua), enterite (inflamação dos intestinos) - bem como náuseas (enjoo), vômitos e diarreia (aumento no número e na quantidade de fezes eliminadas diariamente). As consequências clínicas dessa toxicidade podem ser ulceração (formação de feridas) e sangramento das membranas mucosas da boca e/ou outras porções do trato gastrointestinal, perfuração intestinal, desconforto abdominal, anorexia (falta de apetite). A administração de metotrexato tem sido associada com toxicidade hepática (do fígado) aguda e crônica. É comumente relatada a alteração dos testes de função hepática (aumentos nos níveis de transaminases e DHL), mas isso geralmente se resolve dentro de um mês após o término da terapia. Fibrose (endurecimento do fígado) ou cirrose hepática mais importante pode acompanhar tratamentos prolongados (2 anos ou mais) e doses elevadas cumulativas do medicamento. O risco de desenvolver toxicidade hepática (do fígado) crônica em pacientes com psoríase parece estar correlacionado, não

Escritório

Rua James Joule, 92 – 8º andar – CEP 04576-080 – São Paulo – SP – Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750.

Sede

Rua Mota Pais, 471-B – CEP 05054 – 000 – São Paulo – Brasil – Tel.: (55 11) 3021-1123.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

somente com as doses cumulativas do fármaco, mas também com a presença de condições associadas como alcoolismo, obesidade, diabetes, idade avançada e uso de compostos arsenicais (de arsênico).

Hipersensibilidade e Efeitos Dermatológicos

Foram relatadas erupções cutâneas eritematosas (lesões avermelhadas), urticária (alergia da pele) e prurido (coceira) após a administração de metotrexato. Também foram relatadas reações anafiláticas (reações alérgicas graves) e ulceração (feridas)/necrose da pele. Também podem ocorrer dermatites (reação alérgica de pele), acne/furunculose/foliculite, vasculite (inflamação da parede de um vaso sanguíneo), petéquias (pequenas manchas vermelhas na pele), equimoses (manchas arroxeadas na pele), teleangiectasias (dilatação de pequenos vasos), fotossensibilidade (sensibilidade aumentada à luz), despigmentação/hiperpigmentação da pele (alteração da coloração da pele) e alopecia (perda de cabelo). Podem aparecer queimaduras e eritema (vermelhidão) em áreas com lesão de psoríase (doença de pele caracterizada por manchas e placas) por 1-2 dias após cada dose, agravadas por exposição concomitante à radiação ultravioleta.

Efeitos Pulmonares

Podem ocorrer pneumonite intersticial (inflamação dos pulmões), fibrose intersticial (endurecimento dos pulmões), infiltrados pulmonares eosinofílicos reversíveis (tipo específico de inflamação pulmonar). Foi ocasionalmente relatada patologia pulmonar intersticial crônica. As manifestações de toxicidade pulmonar induzidas pelo metotrexato incluem febre, tosse (principalmente seca e não produtiva), dispnéia, dor torácica, hipoxemia (diminuição da quantidade de oxigênio no sangue) e/ou evidência radiológica de infiltrados pulmonares (geralmente difusos e/ou alveolares).

Efeitos sobre o SNC

Relatou-se neurotoxicidade em pacientes recebendo metotrexato intratecal (injeção de substâncias diretamente no espaço onde circula o líquido espinhal) ou em altas doses. A aracnoidite química (inflamação da membrana que envolve a medula espinhal ou o cérebro) manifesta-se através de cefaleia (dor de cabeça), dor nas costas, rigidez de nuca. Uma forma subaguda de toxicidade pode caracterizar-se por vários graus de paresia (diminuição de força). Também foram relatados paraplegia (perda de movimentos nas pernas) e aumento da pressão líquórica (do líquido cefalorraquidiano). Uma síndrome tardia, ocorrendo meses ou anos após o tratamento, é caracterizada por leucoencefalopatia necrotizante (doença neuropsiquiátrica que acontece por inflamação do cérebro). A síndrome pode começar com sintomas leves e progredir para um estado confusional, estupor (alteração do nível de consciência), convulsões, ataxia (dificuldade em coordenar os movimentos) e demência. Os efeitos são dose-relacionados e ocorrem particularmente quando o metotrexato intratecal é administrado em doses acima de 50 mg em combinação com irradiação craniana e terapia sistêmica com metotrexato. Foi registrado prejuízo cognitivo (de aprendizado) em crianças que receberam metotrexato intratecal juntamente com irradiação craniana.

Efeitos Reprodutivos e Urogenitais

Podem ocorrer insuficiência renal (diminuição da função dos rins), azotemia (aumento da quantidade de ureia no sangue), cistite (inflamação da bexiga), hematúria (sangue na urina). Também foram relatados oogênese (produção e liberação do óvulo) e espermatogênese (produção e liberação do espermatozoide) defeituosas, oligospermia transitória (diminuição do número de espermatozoides no ejaculado), disfunção urogenital (do sistema urinário e reprodutivo), corrimento vaginal, infertilidade, quadros de abortamento e defeitos fetais.

Carcinogenicidade

Relatou-se que medicamentos citotóxicos (que causa destruição celular) estão associados com risco aumentado de desenvolvimento de tumores secundários em seres humanos. Foi relatada evidência de danos cromossômicos em células somáticas de animais (alteração genética) e em células de medula óssea de seres humanos com metotrexato.

Outros Efeitos Adversos

Foram relatados outros efeitos adversos em associação com o uso de metotrexato, os quais incluem febre, calafrios, mal-estar, fadiga (cansaço), cefaleia (dor de cabeça), tonturas, sonolência, tinido (zumbido no

Escritório

Rua James Joule, 92 – 8º andar – CEP 04576-080 – São Paulo – SP – Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750.

Sede

Rua Mota Pais, 471-B – CEP 05054 – 000 – São Paulo – Brasil – Tel.: (55 11) 3021-1123.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

ouvido), visão borrada e desconforto ocular. Também foram relatadas alterações metabólicas, precipitação de diabetes e efeitos osteoporóticos, inclusive necrose asséptica da cabeça do fêmur.

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?

A superdosagem aguda com TEVAMETHO® pode acarretar em mielossupressão grave (diminuição da produção de células sanguíneas pela medula óssea), anorexia, perda progressiva de peso e diarreia com sangue.

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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS nº: 1.5573.0002.

Farm. Resp.: Monica Riyoko Nekozyuka CRF-SP 16.970

Fabricado por:

Pharmachemie BV

Swensweg 5, 2031 GA

Haarlem - Holanda

Importado e distribuído por:

Teva Farmacêutica Ltda.

R. Mota Pais, 471-B

São Paulo – SP

CNPJ 05.333.542/0001-08

©Marca registrada de Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Atendimento ao consumidor :

SAC Teva 0800-772-2660

Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho

Escritório

Rua James Joule, 92 – 8º andar – CEP 04576-080 – São Paulo – SP – Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750.

Sede

Rua Mota Pais, 471-B – CEP 05054 – 000 – São Paulo – Brasil – Tel.: (55 11) 3021-1123.