

Reutrexato

metotrexato sódico

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimidos de 2,5 mg. Caixa com 24 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Metotrexato sódico

(equivalente a 2,5 mg de metotrexato base)2,5 mg

Excipientes* q.s.p.1 comprimido

*Excipientes: Fosfato de cálcio tribásico, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, lactose, celulose microcristalina, corante FD&C amarelo Laca nº 5, dióxido de silício coloidal

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: REUTREXATO contém metotrexato que possui o mecanismo de ação de inibição competitiva da enzima redutase do ácido fólico. Em artrite reumatóide, o mecanismo de ação é desconhecido; pode afetar a função imunológica. Em pacientes com artrite reumatóide, os efeitos do metotrexato na dor podem ser observados em 3 a 6 semanas.

Cuidados de armazenamento: Os comprimidos devem ser mantidos em sua embalagem original, na temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), e protegidos da luz.

Prazo de validade: Não utilize medicamento com a validade vencida. O prazo de validade de REUTREXATO está impresso na embalagem e é de 24 meses após a data de fabricação.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar igualmente se estiver amamentando. Nestes casos, somente o seu médico pode determinar se você deve continuar o tratamento com REUTREXATO. Para homens e mulheres na idade fértil, devem ser tomadas medidas apropriadas para evitar a concepção durante a terapia com metotrexato. O metotrexato tem sido relatado em causar morte fetal e/ou anomalias congênicas. Após a suspensão da terapia com metotrexato, o risco de anormalidades genéticas ainda podem persistir. Assim, tanto os homens como as mulheres devem ser aconselhados em evitar relações sexuais que podem levar à concepção.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico. O tratamento com REUTREXATO pode durar meses, de forma contínua ou descontinua.

Reações Adversas: As reações adversas mais comuns relatadas em estudos em pacientes com artrite reumatóide envolvem o sistema gastrointestinal. Sintomas incluem náusea, estomatites, desconforto gastrointestinal, diarreia, vômito e anorexia.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias: Deve-se ter cuidado com o uso simultâneo de REUTREXATO com salicilatos, antiinflamatórios não-esteroidais, como fenilbutazona, fenitoína, sulfonamidas, probenecida, antibióticos orais e preparações vitamínicas contendo ácido fólico ou seus derivados. É recomendado que a dose de metotrexato seja cuidadosamente controlada durante o tratamento com antiinflamatórios não-esteroidais. Qualquer medicamento só deve ser utilizado sob a supervisão e cuidado médico.

Contra-indicações e precauções: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

REUTREXATO não deve ser usado durante a gravidez e a lactação.

REUTREXATO é contra-indicado em pacientes com discrasia sanguínea, assim como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia, anemia significante, doença hepática incluindo fibrose, cirrose, hepatite ativa ou recente, doença infecciosa ativa e durante o procedimento de imunização, hipersensibilidade ao metotrexato, em mulheres que estão amamentando e em pacientes com evidência laboratorial da síndrome(s) de imunodeficiência. Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao metotrexato não devem ser medicados com tal medicamento.

A terapia com metotrexato não deve ser iniciada em pacientes que ingerem álcool em excesso.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao Ácido Acetilsalicílico.

Riscos da auto-medicação:

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO; PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

REUTREXATO contém metotrexato que possui o mecanismo de ação de inibição competitiva da enzima redutase do ácido fólico. O ácido fólico deve ser reduzido a ácido tetraidrófólico por esta enzima no processo de síntese de DNA e replicação celular. O metotrexato inibe a redução do ácido fólico e interfere na reprodução celular do tecido. Em artrite reumatóide, o mecanismo de ação é desconhecido; pode afetar a função imunológica.

Em pacientes com artrite reumatóide, os efeitos de metotrexato na dor podem ser observados em 3 a 6 semanas. Embora o metotrexato melhore claramente os sintomas de inflamação (dor, inchaço e rigidez), não há evidência de que induza à remissão da artrite nem que o efeito benéfico tenha sido demonstrado nas erosões ósseas e outras alterações radiológicas que resultam em prejuízo funcional das articulações e deformidade.

A maioria dos estudos de metotrexato em pacientes com artrite reumatóide são relativamente de curto prazo (3 a 6 semanas). Dados a partir de estudos a longo prazo indicam que a melhora clínica inicial é mantida, pelo menos, por dois anos com terapia continuada.

Farmacocinética

Absorção: Em adultos, a absorção oral do metotrexato parece ser dose-dependente. Níveis de pico sérico são alcançados em 1 a 2 horas. Em doses de 30 mg/m² ou menores, metotrexato é geralmente absorvido com a biodisponibilidade média de cerca de 60%.

Distribuição: O metotrexato é rapidamente distribuído por todo o organismo. Em um estudo em pacientes oncológicos, metotrexato foi distribuído em todo o organismo em uma hora seguindo doses intravenosas ou pequenas doses orais. Metotrexato compete com os folatos reduzidos por transporte ativo através das membranas celulares por meio de processo de transporte ativo mediado por um único carreador. Em concentrações séricas maiores do que 100 micromolar, a difusão passiva torna-se o caminho mais importante pelo qual as concentrações intracelulares efetivas podem ser alcançadas. Metotrexato em soro se liga a proteínas em aproximadamente 50%. Estudos laboratoriais demonstram que a ligação do metotrexato à albumina plasmática é comprometida por vários compostos, incluindo sulfonamidas, salicilatos, tetraciclina, cloranfenicol e fenitoína.

O metotrexato não penetra na barreira hematoliquórica na dose terapêutica, quando administrado oralmente.

Em cães, as concentrações no fluido sinovial após dose oral foram maiores nas articulações inflamadas do que nas não inflamadas. Embora os salicilatos não interfiram com essa penetração, tratamento anterior com prednisona reduziu a penetração do fármaco nas articulações inflamadas para níveis de concentração semelhantes às normais.

Metabolismo: Após absorção, o metotrexato passa por metabolismo hepático e intracelular para formas poliglutamadas que podem ser convertidas, novamente, em metotrexato por enzimas hidrolisantes. Esses poliglutamatos agem como inibidores das enzimas diidrofolato redutase e da timidilato sintetase. Pequenas quantidades de metotrexato poliglutamatos podem permanecer nos tecidos por períodos prolongados. A retenção e a ação prolongada da droga decorrente desses metabólitos ativos variam entre diferentes células, tecidos e tumores. O metotrexato é parcialmente metabolizado pela flora intestinal após administração oral.

Excreção: A meia-vida relatada para metotrexato é de aproximadamente 3 a 10 horas para pacientes recebendo tratamento para psoríase ou artrite reumatóide ou terapia antineoplásica com doses baixas (menos de 30 mg/m²).

A excreção renal é a via primária de eliminação e é dependente da dose e da via de administração. Com administração intravenosa, 58 a 92% de uma dose de 0,1 mg/kg foi excretada na urina em 24 horas. A administração oral demonstrou somente taxas ligeiramente baixas de excreção. Doses repetidas diárias resultam em níveis séricos mais sustentáveis e alguma retenção de metotrexato após cada período de 24 horas, que pode resultar no acúmulo de droga no tecido. Existe uma limitada excreção biliar chegando a 10% ou menos da dose administrada. A circulação entero-hepática do metotrexato foi proposta.

A excreção renal ocorre pela filtração glomerular e secreção tubular e secreção tubular ativa. Eliminação não-linear devido à saturação da reabsorção tubular renal tem sido observada em pacientes com psoríase nas doses entre 7,5 mg e 30 mg. Disfunção renal, bem como o uso de medicamentos, tais como ácidos orgânicos fracos, que também podem sofrer secreção tubular, podem aumentar muito os níveis séricos do metotrexato. Correlação excelente tem sido relatada entre a depuração (clearance) de metotrexato e da creatinina endógena.

A taxa de depuração (clearance) de metotrexato varia amplamente e é, em geral, diminuída com altas doses. A depuração (clearance) retardada da droga tem sido responsabilizada como um dos fatores mais importantes, responsáveis pela toxicidade do metotrexato. Tem sido postulado que a toxicidade do metotrexato em tecidos normais é mais dependente da duração de exposição à droga do que ao nível de pico atingido. Quando o paciente tem o retardo da eliminação da droga devido ao comprometimento da função renal, difusão do terceiro espaço, ou outras causas, as concentrações séricas permanecem elevadas por períodos prolongados.

O potencial de toxicidade da excreção retardada é reduzido pela administração de leucovorina durante a fase final de eliminação de metotrexato do plasma. A monitorização farmacocinética das concentrações séricas de metotrexato pode ajudar a identificar estes pacientes com alto risco de toxicidade pelo metotrexato e ajuda no ajuste apropriado da dose de leucovorina.

O metotrexato tem sido detectado no leite materno. A maior razão de concentração do leite humano para o plasma foi de 0,08:1.

INDICAÇÕES

Artrite reumatóide: O metotrexato é indicado nos casos de pacientes adultos com artrite reumatóide, ativa, clássica ou definida (critério do Colégio Americano de Reumatologia - ACR) com resposta terapêutica insuficiente, ou que não toleram a terapia de primeira linha, incluindo dose completa de antiinflamatórios não-esteroidais (AINE) e, normalmente, a utilização de pelo menos um ou mais fármacos anti-reumáticos que modifiquem a doença.

CONTRA-INDICAÇÕES

Gravidez: O metotrexato pode causar morte fetal ou anomalias congênicas.

REUTREXATO é contra-indicado em discrasia sanguínea, hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia, anemia significante, doença hepática incluindo fibrose, cirrose, hepatite ativa ou recente, doença infecciosa ativa e durante o procedimento de imunização, hipersensibilidade ao metotrexato, em mulheres que estão amamentando, e em pacientes com evidência laboratorial da síndrome(s) de imunodeficiência.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Precauções

O metotrexato tem potencial para toxicidade séria, normalmente nas doses relacionadas. O médico deve estar familiarizado com as características diversas da droga e com sua utilização clínica estabelecida. Pacientes em terapia com metotrexato devem ser submetidos a uma supervisão apropriada, sendo assim os sinais e sintomas de possíveis efeitos tóxicos ou reações adversas devem ser detectados e avaliados imediatamente.

Pré-tratamento, testes periódicos e estudos hematológicos são essenciais para utilização do REUTREXATO. A supressão hematopoiética pode ocorrer abruptamente, mesmo com a dose segura aparente. Qualquer profunda diminuição da contagem das células sanguíneas indicam imediata interrupção da droga e adotada terapia apropriada.

Em todas as circunstâncias em que o uso de REUTREXATO é considerado para terapia, o médico deve avaliar a necessidade e utilidade do fármaco contra os riscos de efeitos tóxicos ou reações adversas. A maioria das reações adversas são reversíveis, se detectadas no início. Na ocorrência de tais reações, a dose deverá ser reduzida ou o tratamento ser interrompido, e devem ser adotadas medidas apropriadas de correção, de acordo com a opinião clínica do médico. Se a terapia com metotrexato for reiniciada, deve ser iniciada com cautela, considerando-se a necessidade de tratamento e com especial atenção às possíveis recidivas de toxicidade.

O perfil de toxicidade do metotrexato foi estudada em idosos. Devido ao potencial para diminuição da função hepática e renal nesta população, estes pacientes devem ser monitorados de perto para sinais iniciais de toxicidade.

Quando o metotrexato é descontinuado, a artrite normalmente piora dentro de 3 a 6 semanas.

Tanto o médico quanto o farmacêutico devem enfatizar ao paciente que a dose recomendada é administrada semanalmente em artrite reumatóide e que o uso diário equivocado da dose recomendada pode levar à toxicidade fatal.

Aspirina, agentes antiinflamatórios não-esteroidais e/ou esteróides de baixa dose podem ser mantidos, embora a possibilidade de aumento da toxicidade com o uso concomitantes de AINE, incluindo salicilatos, não tenha sido completamente explorada (vide Interações). Os esteróides podem ser reduzidos gradualmente em pacientes que respondem ao metotrexato. O uso combinado de metotrexato com ouro, penicilamina, hidróxicloroquina, sulfasalazina ou agentes citotóxicos não foi estudado e pode aumentar a incidência de efeitos adversos. Repouso e fisioterapia quando indicados devem ser continuados.

O metotrexato é excretado principalmente pelos rins. O uso do medicamento na presença de disfunção renal pode resultar no acúmulo de quantidades tóxicas ou mesmo ocorrer uma lesão renal adicional. O quadro renal destes pacientes deve ser determinado antes e durante a terapia com metotrexato e deve ser tomada cautela adequada quando revelado prejuízo da função renal. A dose de metotrexato deve ser reduzida ou a terapia suspensa até a função renal ser melhorada ou restaurada.

Se ocorrer vômito, diarreia, estomatite ou diminuição dos níveis sanguíneos, que pode resultar em desidratação, o tratamento com metotrexato deve ser interrompido até que ocorra a recuperação.

O metotrexato deve ser utilizado com extrema cautela na presença de infecção, úlcera péptica, colite ulcerativa, debilidade, em crianças e idosos, e na presença de terceiro espaço significante (por exemplo, derrame pleural).

O tratamento com REUTREXATO deve ser interrompido se houver uma queda significante na contagem sanguínea. Pacientes com granulocitopenia importante e febre devem ser avaliados imediatamente, e normalmente, requerem terapia parenteral de antibiótico de amplo espectro. Em depressão de medula óssea grave, pode ser necessário transfusão de sangue ou plaquetas.

Sintomas pulmonares (especialmente tosse seca) ou pneumonite não específica, ocorrendo durante a terapia com metotrexato, podem ser indicativos de lesão potencialmente perigosa e requer interrupção do tratamento e cuidadosa investigação. Embora clinicamente variável, o paciente típico com doença pulmonar induzida pelo metotrexato apresenta febre, tosse, dispnéia, hipoxemia e infiltração intersticial aos raios-X de tórax, devendo-se excluir o processo infeccioso. Essa lesão pode ocorrer em quaisquer das doses.

Uma vez relatado que o metotrexato pode ter uma ação imunossupressora, este fator deve ser levado em consideração na avaliação do uso de REUTREXATO quando a resposta imunológica do paciente pode ser importante ou essencial. Portanto, a imunização pode ser ineficaz e a imunização com vacinas de vírus é contra-indicada.

Exames laboratoriais: pacientes em terapia com metotrexato devem ser monitorados de perto para que os efeitos tóxicos sejam detectados rapidamente. A avaliação antes do início da terapia deve incluir hemograma, contagem de plaquetas, enzimas hepáticas, avaliação da função renal e raios X de tórax. Na terapia da artrite reumatóide, a monitoração desses parâmetros é recomendada, com exames hematológicos pelo menos uma vez por mês e avaliação da função renal e hepática a cada 1 ou 3 meses. Durante a dose inicial ou na mudança de dose, ou durante os períodos de maior risco de níveis sanguíneos elevados de metotrexato (ex. desidratação), monitoração mais freqüente também é indicada.

Relação entre alteração nos exames de função hepática e fibrose ou cirrose hepática não foi estabelecida. Anormalidades transitórias em exames de avaliação de função hepática foram observadas com freqüência após a administração de metotrexato, não havendo necessidade, normalmente, para se modificar a terapia.



Persistentes anormalidades nesses exames antes de nova dose e/ou diminuição dos níveis séricos de albumina podem ser indicadores de séria toxicidade hepática e requerem avaliação.

Testes de função hepática, incluindo albumina sérica, devem ser realizados periodicamente antes de estabelecer posologia, mas são frequentemente normais diante do desenvolvimento de fibrose ou cirrose. Essas lesões podem somente ser detectadas por biópsia.

Não foi estabelecido quando realizar biópsia hepática em pacientes com artrite reumatóide, tanto em termos de dose cumulativa quanto em termos de duração da terapia. Há uma experiência descrita com 217 pacientes com artrite reumatóide com biópsia de fígado antes e durante o tratamento (após uma dose cumulativa de pelo menos 1500 mg) e com 714 pacientes com biópsia somente durante o tratamento. Foram diagnosticados 64 (7%) casos de fibrose, e 1 (0,1%) caso de cirrose. Dos 64 casos de fibrose, 60 eram leves. A coloração com reticulina é mais sensível na fase inicial de fibrose e seu uso pode aumentar esses números. É desconhecido o uso mais prolongado que aumentará esses riscos.

Testes da função pulmonar podem ser úteis se houver suspeita de doença pulmonar induzida pelo metotrexato, especialmente se as condições necessárias estiverem disponíveis.

Advertências

Metotrexato deve ser somente utilizado por médicos que possuem conhecimento e experiência em terapia antimetabólica.

Devido à possibilidade de sérias reações tóxicas, o paciente deve ser informado pelo médico sobre os riscos envolvidos e deve estar sob constante supervisão médica. Foram relatadas mortes com o uso de metotrexato no tratamento de artrite reumatóide. No tratamento de artrite reumatóide, o uso do metotrexato deve restringir-se a pacientes com doença severa, recalcitrante ou debilitante, que não respondem adequadamente a outras formas de terapia e, somente, quando o diagnóstico for estabelecido e após consulta apropriada.

Monitoramento periódico de toxicidade, incluindo testes das funções hepática e renal, contagem sanguínea completa com diferencial e contagem de plaquetas, é uma parte obrigatória da terapia com metotrexato. Biópsias hepáticas periódicas podem ser indicadas em algumas situações. Os pacientes com risco aumentado de comprometimento na eliminação de metotrexato (ex. disfunção renal, derrames pleurais ou ascite) devem ser monitorados mais frequentemente (vide Precauções).

O metotrexato causa hepatotoxicidade, fibrose e cirrose mas, em geral, somente após o uso prolongado. Elevações agudas das enzimas hepáticas são observadas frequentemente; normalmente são transitórias e assintomáticas, e também não parecem ser prevista da doença hepática subsequente. A biópsia hepática, após uso contínuo, pode apresentar alterações histológicas, e foram relatados fibrose e cirrose; muitas vezes essas últimas lesões não são precedidas por sintomas ou exames anormais da função hepática.

O uso concomitante de medicamentos com potencial hepatotóxico deve ser evitado.

A terapia com metotrexato não deve ser iniciada em pacientes que ingerem álcool em excesso.

O metotrexato é tóxico para o sistema hematopoiético e pode produzir depressão da medula óssea, anemia, leucopenia, trombocitopenia e sangramento. Supressão severa inesperada da medula (algumas vezes fatal) e toxicidade gastrointestinal foram relatadas com administração concomitante de metotrexato (normalmente em dose alta) juntamente com algumas drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINE).

Para homens e mulheres na idade fértil, devem ser tomadas medidas apropriadas para evitar a concepção durante a terapia com metotrexato. O metotrexato tem sido relatado por causar morte fetal e/ou anomalias congênitas. Após a suspensão da terapia com metotrexato, o risco de anormalidades genéticas ainda pode persistir. Assim, tanto os homens como as mulheres devem ser orientados a evitar relações sexuais que podem levar à concepção por um período não definido (no mínimo 8 semanas), após o tratamento para garantir o restabelecimento da produção normal das células germinais.

Diarréia e estomatite ulcerativa requerem a interrupção da terapia; do contrário, enterites hemorrágicas e morte por perfuração do intestino podem ocorrer.

A terapia com metotrexato em pacientes com função renal deficiente deve ser realizada com extrema cautela e em doses reduzidas porque a disfunção renal poderá prolongar a eliminação do metotrexato.

A interrupção da terapia com metotrexato deve ser considerada como consequência da toxicidade nas seguintes situações: Sintomas pulmonares (especialmente tosse seca), evidência persistente da função hepática prejudicada, supressão do sistema hematopoiético, estomatite ulcerativa, fibrose hepática significante, função renal prejudicada, diarréia severa, gravidez.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao Ácido Acetilsalicílico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metotrexato se liga parcialmente à albumina sérica e a toxicidade pode ser aumentada em consequência do deslocamento determinado por certos medicamentos, tais como salicilatos, fenilbutazona, fenitoína e sulfonamidas.

O transporte tubular renal também é diminuído por probenecida, salicilatos e ácidos orgânicos fracos tais como antiinflamatórios não-esteroidais.

Antibióticos orais, tais como tetraciclina, cloranfenicol e antibióticos de amplo espectro não absorvíveis, podem diminuir a absorção intestinal do metotrexato ou interferir com a circulação enteroepática por inibição da flora intestinal e supressão do metabolismo da droga pela bactéria. Trimetoprima/sulfametoxazol tem sido relatado em aumentar a depressão da medula óssea em alguns pacientes recebendo metotrexato. Portanto, deve-se ter cuidado quando antiinflamatórios não-esteroidais, salicilatos e fármacos mencionados acima são administrados concomitantemente com metotrexato.

Em pacientes com artrite reumatóide, ensaios clínicos controlados têm incluído o uso de doses constantes de antiinflamatórios não-esteroidais sem observar problemas. Portanto, é recomendado que a dose de metotrexato seja cuidadosamente controlada durante o tratamento com antiinflamatórios não-esteroidais.

Preparações vitamínicas contendo ácido fólico ou seus derivados podem diminuir a resposta ao metotrexato sistemicamente administrado.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns relatadas em estudos em pacientes com artrite reumatóide envolvem o sistema gastrointestinal. Sintomas incluem náusea, estomatites, desconforto gastrointestinal, diarréia, vômito e anorexia. Alterações laboratoriais incluem elevação das enzimas hepáticas e, ocasionalmente, diminuição da contagem de células brancas. Em geral, a incidência e a severidade dos efeitos colaterais são consideradas como sendo relacionadas à dose de metotrexato.

A incidência de reações adversas em estudos duplo-cegos em pacientes com artrite reumatóide tratado com dose oral baixa de metotrexato (7,5 a 15 mg/semana), são listadas abaixo. Todos os pacientes estavam recebendo antiinflamatórios não-esteroidais concomitantemente e alguns também, estavam recebendo doses baixas de corticosteróides.

Incidência maior do que 10%: significante elevação das enzimas hepáticas e náuseas.

Incidência de 3% a 10%: estomatite, desconforto gastrointestinal, dermatite, diarréia, dor de cabeça e vômitos.

Incidência de 1% a 3%: alopecia, anorexia, vertigem e infecção.

Incidência menor que 1%: dor torácica, epistaxe, prurido, tinite, úlcera vaginal, leucopenia (< 3.000/mm³), diminuição de plaquetas (< 100.000/mm³).

Outras reações, usualmente relatadas em maior dose, em quimioterapia antineoplásica são as seguintes:

Pele: urticária, fotossensibilidade, despigmentação, equimose, telangiectasia, acne, furunculose. Lesões de psoríase podem ser agravadas pela exposição concomitante à radiação ultravioleta.

Sangue: anemia, hipogamaglobulinemia, hemorragia em vários locais, septicemia.

Sistema alimentar: faringite, hematemese, melena, ulceração gastrointestinal e sangramento, enterite, toxicidade hepática resultante de atrofia aguda hepática, necrose, alteração da gordura, fibrose periportal, ou cirrose hepática.

Sistema urogenital: insuficiência renal, azotemia, cistite, hematúria; oogênese ou espermatogênese deficiente, oligospermia transitória, disfunção menstrual, aborto, defeitos fetais, nefropatia severa.

Sistema pulmonar: mortes por pneumonite intersticial têm sido relatadas e doença pulmonar intersticial obstrutiva crônica tem ocorrido ocasionalmente.

Sistema nervoso central: sonolência, visão borrosa, afasia, hemiparesia, parestia e convulsões também ocorreram após administração de metotrexato. Após doses baixas, raros pacientes relataram disfunção cognitiva sutil transitória, alteração de humor ou sensações cranianas não usuais.

Outras raras reações foram relacionadas ou atribuídas ao uso de metotrexato, tais como alterações metabólicas, diabetes, osteoporose, perda da libido/impotência, e morte súbita. Dermatite de radiação e queimadura de sol podem voltar pelo uso de metotrexato. Alguns casos de reações tipo anafiláticas foram relatados.

POSOLOGIA

Artrite reumatóide: o paciente deve ser completamente informado sobre os riscos envolvidos e deve estar sob constante supervisão médica. As avaliações hematológicas, das funções hepática, renal e pulmonar devem ser feitas pela história, exame físico e laboratorial antes do início, periodicamente, durante e antes de reinstituir a terapia com metotrexato. Medidas apropriadas devem ser tomadas para impedir a concepção durante a terapia com metotrexato. Tanto o médico quanto o farmacêutico devem enfatizar ao paciente que a dose recomendada é administrada semanalmente em artrite reumatóide e que o uso diário equivocado da dose recomendada pode levar à toxicidade fatal.

Todos os esquemas devem ser individualmente acertados para cada paciente. Uma dose teste inicial pode ser administrada antes do esquema regular de posologia para detectar alguma sensibilidade maior para efeitos adversos. Contagem sanguínea completa com plaquetas deverá ser avaliada 7 a 10 dias após o início do tratamento.

Artrite reumatóide: esquemas recomendados de dose inicial:

1) dose oral única de 7,5 mg uma vez por semana.

2) Posologia oral fracionada de 2,5 mg, a cada 12 horas, por três doses administradas como um ciclo, uma vez por semana.

A resposta terapêutica normalmente começa em 3 a 6 semanas e o paciente pode continuar a melhorar por outras 12 semanas ou mais.

As posologias de cada esquema devem ser aumentadas para 15 mg/semana, após 6 semanas, em pacientes que não responderem ao tratamento. Se necessário, a dose pode ser ajustada gradualmente para alcançar uma resposta ótima, mas não deve exceder, normalmente, uma dose semanal total de 20 mg.

Uma vez alcançada a resposta clínica, cada esquema posológico deve ser reduzido para a menor dose efetiva possível e com o maior intervalo possível. Embora raro, alguns pacientes podem ser mantidos com doses de 2,5 mg/semana.

A duração ótima da terapia é desconhecida. Dados limitados disponíveis de estudos a longo prazo indicam que a melhora clínica inicial é mantida por pelo menos 2 anos com a manutenção da terapia. Quando o metotrexato é interrompido, a artrite normalmente piora dentro de 3 a 6 semanas.

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

Sintomas e tratamento: interromper a terapia com metotrexato no primeiro sinal de ulceração ou sangramento, diarréia ou depressão marcante do sistema hematopoiético.

Após uma superdosagem inadvertida de metotrexato, a leucovorina deve ser dada, o mais breve possível, na dose de 10 mg/m² intravenosa ou intramuscular a cada 6 horas, até o nível sérico de metotrexato ser menor que 108M. Se houver função gastrointestinal adequada, as doses subsequentes da dose inicial pode ser administrada oralmente. Hidratação concomitante (3L/d) e alcalinização urinária com bicarbonato de sódio devem ser empregadas. A dose de bicarbonato deve ser ajustada para manter o pH urinário em 7 ou maior. Amostras de soro devem ser testadas para níveis de creatinina e níveis de metotrexato em intervalos de 24 horas. Se o nível sérico de creatinina após 24 horas for aumentado em 50% do valor inicial ou se o nível de metotrexato após 24 horas for > 5'106 M ou o nível de metotrexato após 48 horas for 9'107M ou maior, a dose de leucovorina deverá ser aumentada para 100 mg/m² intravenosa a cada 3 horas, até o nível de metotrexato ser < 108 M. A taxa de infusão de leucovorina não deverá exceder 16,0 mL (160 mg de leucovorina)/minuto.

PACIENTES IDOSOS

As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos.

O perfil de toxicidade do metotrexato foi estudado em idosos. Devido ao potencial para diminuição da função hepática e renal nesta população, estes pacientes devem ser monitorados de perto para sinais iniciais de toxicidade.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do Lote; Data de Fabricação e Validade: vide Cartucho.

Reg. MS nº 1.0118.0159

Farmacêutico Responsável:

Dr. Eduardo Sérgio Medeiros Magliano

CRF SP nº 7179



APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 - Santo Amaro

CEP 04755-020 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

CENTRO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 16 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

e-mail: informed@apsen.com.br

apsen

www.apsen.com.br