

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ledertrexato 2,5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 2,5 mg de metotrexato.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 66,166 mg de lactose mono-hidratada.

Cada comprimido contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, convexos, amarelos, ligeiramente mosqueados, gravados com 2,5 de um dos lados e ranhurados do outro, com “M” gravado acima da ranhura e “1” abaixo desta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Ledertrexato está indicado no tratamento de doenças neoplásicas:

- Coriocarcinoma
- Corioadenoma destruens
- Mola hidatiforme
- Leucemia linfoblástica aguda
- Cancro da mama
- Cancros epidermóides da cabeça e pescoço
- Micose fungóide (linfoma cutâneo das células T)
- Cancro do pulmão
- Linfoma não-Hodgkin
- Osteossarcoma

O Ledertrexato está ainda indicado no tratamento da psoríase e artrite reumatóide, incluindo artrite crónica juvenil poliarticular, quando estas se manifestam de forma grave, recalcitrante e incapacitante.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O metotrexato só deverá ser prescrito por médicos com experiência na utilização de metotrexato e um conhecimento total dos riscos da terapêutica com metotrexato.

O prescritor deve assegurar que os doentes ou os seus cuidadores serão capazes de cumprir com o regime semanal.

Advertência importante sobre a posologia de Ledertrexato 2,5 mg comprimidos (metotrexato)

No tratamento da psoríase, artrite reumatoide e artrite crónica juvenil poliarticular, Ledertrexato 2,5 mg comprimidos (metotrexato) **só pode ser utilizado uma vez por semana**. Os erros posológicos com a utilização de Ledertrexato 2,5 mg comprimidos (metotrexato) podem resultar em reações adversas graves, incluindo morte. Leia esta secção do resumo de características do medicamento com muito cuidado.

Doenças neoplásicas

A posologia de Ledertrexato comprimidos é determinada pela superfície corporal do doente. A posologia recomendada de Ledertrexato comprimidos é de 15 a 20 mg/m², duas vezes por semana.

Tabela 1. Doses de ácido fólico em terapêuticas de alta dose de metotrexato

Dose de metotrexato	Nível de metotrexato às 48 h (M)	Tempo (h) após administração de metotrexato	Dose de ácido fólico	
			mg/m ² cada 6 h	Número de doses
50 – 250 mg/kg durante 6 h	< 5 × 10 ⁻⁷	48	15	7
	≥ 5 × 10 ⁻⁷	48	15	8
	≥ 1 × 10 ⁻⁶	48	100	8
	≥ 2 × 10 ⁻⁶	48	200	8
	≥ 5 × 10 ⁻⁶	96	Continuar regime anterior até nível ≤ 5 × 10 ⁻⁸	

Inclui pré-hidratação durante 12 horas para estabelecer uma diurese alcalina utilizando 1,5 l/m² de fluido contendo 10 mEq de bicarbonato e 20 mEq KCl/l (o pH da urina deve ser ≥ 7.0).

Micose fungoide (linfoma cutâneo das células T)

A administração de metotrexato em monoterapia parece conduzir a uma resposta clínica em até 50% dos doentes tratados. Na fase inicial a posologia é, habitualmente, de 5 a 50 mg uma vez por semana. A necessidade de redução da dose ou de interrupção do tratamento é determinada pela resposta do doente e pela monitorização dos parâmetros hematológicos.

O metotrexato tem também sido administrado duas vezes por semana em doses de 15 a 37,5 mg, em doentes que não responderam adequadamente à terapêutica semanal. Numa fase mais avançada da doença tem sido utilizada quimioterapia combinada que inclui a administração por via intravenosa de metotrexato em doses mais altas e de resgate pelo ácido fólico.

Psoríase

A posologia recomendada de Ledertrexato comprimidos é de 10 a 25 mg por via oral, uma vez por semana, devendo ser ajustada de acordo com a resposta do doente. A dose total de 25 mg por semana não deve ser ultrapassada.

Quando se atinge a resposta clínica ótima, o esquema terapêutico deve ser reduzido para a quantidade mínima possível de fármaco.

Artrite reumatoide

A posologia recomendada de Ledertrexato comprimidos é de 7,5 a 20 mg por via oral, uma vez por semana, devendo ser ajustada de acordo com a resposta do doente. A dose máxima recomendada é de 20 mg por semana.

Quando se atinge a resposta clínica ótima, o esquema terapêutico deve ser reduzido para a quantidade mínima possível de fármaco. Desconhece-se a duração ótima da terapêutica; os dados de ensaios de longa duração são limitados e indicam que a melhoria clínica inicial se mantém, pelo menos, durante 2 anos com terapêutica continuada.

Artrite crónica juvenil poliarticular

Recomenda-se uma posologia inicial de Ledertrexato comprimidos de 10 mg/m², uma vez por semana.

Em estudos clínicos publicados, com doentes pediátricos com artrite crónica juvenil poliarticular, foram referidas doses que variaram de 4 a 17 mg/m² por semana ou 0,1 a 1,1 mg/kg por semana. A duração da terapêutica variou de 1 mês a 7,3 anos. Na maioria destes estudos, o metotrexato foi administrado por via oral, tendo sido, nalguns casos, administrado por via intramuscular.

Idosos

Devido à diminuição das funções hepática e renal, assim como das reservas em folatos característica deste grupo populacional, recomenda-se uma redução na posologia (em particular, na artrite reumatoide e psoríase) e uma monitorização cuidadosa que permita a deteção dos primeiros sinais de toxicidade.

Compromisso renal

O metotrexato é eliminado pelos rins numa extensão significativa e, portanto, poderá ser necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal para prevenir a acumulação do fármaco.

A tabela seguinte inclui a doses iniciais recomendadas em doentes com compromisso renal. Poderá ser necessário efetuar ajustes de dose adicionais devido à variabilidade interindividual da farmacocinética.

Tabela 2. Ajustes de dose em doentes com compromisso renal

Depuração da creatinina (ml/min)	% da dose padrão a administrar
> 80	Dose completa
80	75
60	63
50	56
< 50	Utilizar terapêutica alternativa

Suplementos de folato

Em doentes com artrite reumatoide, incluindo artrite crónica juvenil poliarticular, ou psoríase, o ácido fólico ou o ácido folínico podem reduzir a toxicidade do metotrexato, tal como os sintomas gastrointestinais, estomatite, alopecia e aumento das enzimas hepáticas.

Antes de ser administrado um suplemento de folato, é recomendável verificar os níveis de vitamina B12, especialmente em adultos com mais de 50 anos, uma vez que a administração de folatos pode mascarar os sintomas de deficiência em vitamina B12.

Modo de administração

Os comprimidos de Ledertrexato devem ser engolidos inteiros, não devendo ser partidos ou esmagados.

Os comprimidos de Ledertrexato podem ser administrados independentemente das refeições.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1. Amamentação.

Compromisso renal grave.

Gravidez.

Adicionalmente, as seguintes contraindicações são aplicáveis exclusivamente a doentes com psoríase ou artrite reumatoide:

Alcoolismo, doença hepática alcoólica ou outra doença hepática crónica.

Síndromes de imunodeficiência evidente ou provas laboratoriais de síndromes de imunodeficiência.

Discrasias sanguíneas pré-existentes, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Para as indicações reumatológicas e dermatológicas

Têm sido notificados casos de toxicidade fatais relacionados com a toma inadvertida diária em vez de semanal, particularmente em doentes idosos.

Os doentes devem ser alertados sobre a importância da adesão à toma semanal (apenas uma vez por semana).

O prescriptor pode especificar o dia da toma na prescrição.

Dada a possibilidade de ocorrência de reações tóxicas graves (que podem ser fatais), o metotrexato só deve ser utilizado em doenças neoplásicas (ver secção 4.1), ou em casos graves, recalcitrantes e incapacitantes de psoríase ou artrite reumatoide, que não respondem adequadamente a outras formas de tratamento. O doente deve ser informado pelo médico sobre os riscos envolvidos, devendo ser objeto de uma vigilância médica constante (ver secção 4.4).

Foi descrito que o metotrexato provoca morte fetal e/ou malformações congénitas. Não se recomenda a sua utilização no tratamento de doenças neoplásicas em mulheres com possibilidade de engravidar.

À semelhança de outros fármacos citotóxicos, o metotrexato pode induzir uma "síndrome de lise tumoral" em doentes com tumores de crescimento rápido. A instituição de medidas de suporte ou farmacológicas adequadas pode prevenir ou aliviar esta complicação.

Foram referidas reações cutâneas graves, ocasionalmente fatais, tais como a síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), após a administração de doses únicas ou múltiplas de metotrexato.

O metotrexato provoca hepatotoxicidade, fibrose hepática e cirrose, embora, regra geral, apenas após uma administração prolongada. Observam-se frequentemente aumentos agudos das enzimas hepáticas. Estes aumentos são habitualmente transitórios e assintomáticos e não parecem ser preditivos de doença hepática subsequente. A biópsia hepática após administração continuada revela frequentemente alterações histológicas, e têm sido referidos casos de fibrose e cirrose; estas últimas lesões podem não ser precedidas de sintomas ou alterações nas provas de função hepática na população de doentes com psoríase. Recomenda-se habitualmente a realização periódica de biópsias hepáticas em doentes com psoríase submetidos a um tratamento prolongado.

Alterações persistentes nas provas da função hepática podem preceder a ocorrência de fibrose ou cirrose na população com artrite reumatoide.

O metotrexato causou reativação da infeção por hepatite B ou agravamento da infeção por hepatite C, tendo em alguns casos causado a morte. Alguns casos de reativação da hepatite B ocorreram após a interrupção do metotrexato. Deve ser efetuada uma avaliação clínica e laboratorial para avaliação de doença hepática pré-existente em doentes com infeção prévia por hepatite B ou C. Com base nestas avaliações, o tratamento com metotrexato pode não ser apropriado para alguns doentes.

Em qualquer momento no decurso da terapêutica, pode desenvolver-se doença pulmonar induzida pelo metotrexato, incluindo pneumonite intersticial aguda ou crónica e derrame pleural, e tem sido notificada com baixas doses de metotrexato. Nem sempre é completamente reversível, tendo sido registados casos fatais. Os doentes com artrite reumatoide apresentam risco de desenvolvimento de doença pulmonar reumática, que está muitas vezes associada a doença pulmonar intersticial. O metotrexato pode exacerbar esta doença pulmonar subjacente. Os sintomas pulmonares (especialmente tosse seca e não produtiva) podem requerer a suspensão do tratamento e uma investigação cuidadosa.

A ocorrência de diarreia e estomatite ulcerosa requer a suspensão da terapêutica; caso contrário, pode verificar-se enterite hemorrágica e morte por perfuração intestinal. O metotrexato deve ser administrado com extrema precaução na presença de doença ulcerosa péptica ou colite ulcerosa.

A administração simultânea de metotrexato com radioterapia pode aumentar o risco de necrose dos tecidos moles e de osteonecrose.

O metotrexato sai lentamente dos compartimentos do terceiro espaço (por exemplo, derrames pleurais, ascites), o que resulta numa semivida terminal prolongada e numa toxicidade inesperada. Nos doentes que apresentam acumulações significativas no terceiro espaço, é aconselhável proceder à drenagem do líquido antes da instituição do tratamento e monitorizar os níveis plasmáticos de metotrexato.

A terapêutica com metotrexato em doentes com compromisso renal deve ser instituída com extrema precaução e com dosagens reduzidas, uma vez que o compromisso renal reduzirá a eliminação de metotrexato.

Os doentes submetidos a uma terapêutica com metotrexato, devem ser mantidos sob vigilância rigorosa. O metotrexato tem potencial para toxicidade grave. Os efeitos tóxicos podem estar relacionados em frequência e gravidade, com a dose ou frequência de administração, embora tenham sido observados com todas as doses, e podem ocorrer em qualquer momento da terapêutica. A maioria das reações adversas é reversível em caso de deteção precoce. Quando ocorrerem este tipo de reações, a dose deve ser reduzida ou a terapêutica suspensa e devem ser tomadas as medidas corretivas adequadas. Em caso de reinstituição da terapêutica com metotrexato, recomenda-se precaução, tomando em consideração a necessidade adicional do fármaco e aumentando a vigilância para despiste de uma possível recorrência da toxicidade.

Os doentes devem ser informados sobre os potenciais benefícios e riscos associados ao tratamento com metotrexato (incluindo sinais e sintomas precoces de toxicidade), a necessidade de consultar imediatamente o médico assistente aos primeiros sinais e sintomas de toxicidade e a necessidade de um acompanhamento rigoroso, que inclui a realização periódica de análises laboratoriais para monitorização da toxicidade.

Para as indicações reumatológicas e dermatológicas

A administração diária errada da dose recomendada tem provocado toxicidade fatal.

Os doentes devem ser alertados sobre a importância da adesão à toma semanal (apenas uma vez por semana).

O prescriptor pode especificar o dia da toma na prescrição.

A utilização de regimes com altas doses de metotrexato (≥ 500 mg/m²), recomendados para o osteossarcoma, exige a máxima precaução (ver secção 4.2 para instruções de pré-hidratação e resgate pelo ácido folínico). Os regimes com altas doses de metotrexato para outras doenças neoplásicas foram utilizados a nível investigacional e não foi estabelecida vantagem terapêutica.

Os doentes tratados com baixas doses de metotrexato podem desenvolver linfomas malignos, que podem regredir após a suspensão da terapêutica, não requerendo, portanto, a instituição de uma terapêutica citotóxica.

Os estados de deficiência de folatos podem aumentar a toxicidade de metotrexato.

Toxicidade de órgãos e sistemas

• Gastrointestinal

Caso ocorram vómitos, diarreia ou estomatite, provocando desidratação, deve ser instituída terapêutica de suporte, e deve descontinuar-se o tratamento com metotrexato, até ocorrer a recuperação.

• Hematológico

O metotrexato pode suprimir a hematopoiese e provocar anemia, anemia aplástica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia e/ou trombocitopenia. O metotrexato deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hematopoiética pré-existente (ver secção 4.5). O nadir de leucócitos, neutrófilos e plaquetas circulantes ocorre, normalmente, entre os dias 5 a 13 após uma dose IV em bólus (com recuperação entre os dias 14 a 28). Os leucócitos e os neutrófilos podem, ocasionalmente, apresentar duas depressões, sendo que primeira ocorre nos

dias 4 a 7 e o segundo nadir após 12 a 21 dias, seguido de recuperação. Podem ocorrer sequelas clínicas tais como febre, infeções e hemorragia em várias localizações. No tratamento de doenças neoplásicas, a terapêutica com metotrexato só deve ser mantida se os potenciais benefícios compensarem o risco de mielossupressão grave. Na psoríase e na artrite reumatoide, deve proceder-se à suspensão imediata de metotrexato caso se observe uma descida significativa da contagem de células sanguíneas.

- Hepático

O metotrexato é suscetível de provocar hepatite aguda e hepatotoxicidade crónica (fibrose e cirrose). A toxicidade crónica é potencialmente fatal e tem geralmente ocorrido após administração prolongada (habitualmente dois ou mais anos) e após uma dose cumulativa total mínima de 1,5 g. Nos estudos realizados em doentes com psoríase, a hepatotoxicidade pareceu ser dependente da dose cumulativa total, e ser potenciada pelo alcoolismo, obesidade, diabetes e idade avançada.

Após a administração de metotrexato observam-se, frequentemente, alterações transitórias dos parâmetros hepáticos, as quais não justificam, geralmente, a alteração da terapêutica com metotrexato. A ocorrência de alterações hepáticas persistentes e/ou de redução dos níveis séricos de albumina pode ser indicativa de toxicidade hepática grave.

Na psoríase, antes da instituição do tratamento com metotrexato, devem efetuar-se exames repetidos para despiste de lesões hepáticas e provas de função hepática, incluindo níveis séricos de albumina e tempo de protrombina. Os resultados das provas de função hepática são frequentemente normais na fibrose em desenvolvimento ou na cirrose. Estas lesões poderão ser apenas detetadas por biópsia. Recomenda-se a realização de uma biópsia hepática nas seguintes circunstâncias: 1) antes do início do tratamento ou logo após a instituição da terapêutica (2 - 4 meses); 2) após uma dose cumulativa total de 1,5 g; e 3) após a administração de cada 1,0 a 1,5 g adicionais. No caso de fibrose moderada ou de qualquer tipo de cirrose, deve suspender-se a administração do metotrexato; a presença de uma fibrose ligeira justifica habitualmente repetição da biópsia após 6 meses. Os dados histológicos mais ligeiros, tais como alterações lipídicas e inflamação portal de baixo grau, são relativamente frequentes antes do início da terapêutica. Embora estas alterações ligeiras não constituam habitualmente razão para evitar ou suspender a terapêutica com metotrexato, este deve ser administrado com precaução.

Na artrite reumatoide foram referidos como fatores de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade a idade em que é efetuada a primeira administração de metotrexato e a duração da terapêutica. Alterações persistentes nas provas da função hepática podem preceder o aparecimento de fibrose ou cirrose na população com artrite reumatoide. Devem ser realizadas provas da função hepática antes do início da terapêutica e com intervalos de 4 a 8 semanas, nos doentes em terapêutica com metotrexato para a artrite reumatoide. Deve ser realizada uma biópsia hepática antes do início da terapêutica em doentes com história de consumo excessivo de álcool, com valores iniciais das provas da função hepática alterados de uma forma persistente ou com infeção crónica por hepatite B ou C. Durante a terapêutica, deve ser realizada uma biópsia hepática se existirem alterações persistentes nas provas da função hepática ou se existir uma diminuição nos valores da albumina sérica para níveis inferiores aos normais (no decurso de uma artrite reumatoide bem controlada).

Se os resultados da biópsia hepática apresentarem alterações ligeiras (níveis da escala de Roenigk I, II ou IIIa), a terapêutica com metotrexato pode continuar e o doente deverá ser monitorizado de acordo com as recomendações acima referidas. A terapêutica com metotrexato deverá ser descontinuada nos doentes que apresentarem, de uma forma persistente, valores

alterados nas provas da função hepática e recusem a realização de uma biópsia hepática, ou em qualquer doente cuja biópsia hepática apresente alterações moderadas a graves (níveis da escala de Roenigk IIIb ou IV).

- Infeção e imunodeficiência

O metotrexato deve ser usado com extrema precaução na presença de infeção ativa e está habitualmente contraindicado em doentes com síndromes de imunodeficiência inequívocas ou com evidência laboratorial de síndrome de imunodeficiência.

Durante a terapêutica com metotrexato, podem ocorrer infeções oportunistas potencialmente fatais, incluindo pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Quando um doente apresenta sintomas pulmonares, deve considerar-se a possibilidade de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*.

- Imunização

A vacinação pode ser menos imunogénica quando administrada durante a terapêutica com metotrexato. Não se recomenda geralmente a imunização com vacinas víricas vivas.

Tem havido relatos de leucoencefalopatia em doentes a tomar metotrexato por via oral.

A descontinuação da terapêutica com metotrexato nem sempre resulta na recuperação completa.

Observou-se uma síndrome neurológica aguda transitória em doentes tratados com regimes de altas doses. Entre as manifestações desta síndrome neurológica podem incluir-se perturbações comportamentais, bem como sinais sensoriomotores focais, incluindo cegueira transitória, e alterações dos reflexos. Desconhece-se a causa exata destes efeitos.

- Pulmonar

A existência de sinais e sintomas pulmonares como, por exemplo, tosse seca não produtiva, febre, tosse, dor no peito, dispneia, hipoxemia, e presença de infiltrado na radiografia do tórax ou a ocorrência de uma pneumonite inespecífica durante a terapêutica com metotrexato, podem ser indicativas de uma lesão potencialmente perigosa, exigindo a interrupção do tratamento bem como um estudo cuidadoso. A pneumonite induzida pelo metotrexato pode ocorrer com todas as dosagens. É necessário excluir a presença de infeção (incluindo pneumonia).

- Renal

O metotrexato pode provocar lesões renais que poderão originar insuficiência renal aguda. Recomenda-se proceder a uma rigorosa vigilância da função renal, incluindo uma hidratação adequada, alcalinização da urina e monitorização dos níveis séricos de metotrexato e da função renal.

A utilização concomitante de inibidores da bomba de protões (IBP) e altas doses de metotrexato deve ser evitada, especialmente em doentes com compromisso renal.

- Pele

Foram referidos casos de reações dermatológicas graves e ocasionalmente fatais, incluindo necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme, alguns dias após a administração de metotrexato por via oral, intramuscular, intravenosa ou intratecal.

As lesões da psoríase podem ser agravadas pela exposição concomitante à radiação ultravioleta. Poderá verificar-se “reaparecimento” de dermatite de radiação e de queimaduras solares com a administração de metotrexato.

Monitorização Laboratorial

- Geral

Os doentes submetidos a uma terapêutica com metotrexato devem ser cuidadosamente monitorizados para permitir a deteção imediata de efeitos tóxicos.

A avaliação inicial deve incluir um hemograma completo, enzimas hepáticas, teste da infeção por hepatite B ou C, provas de função renal e radiografia do tórax.

Durante o tratamento da psoríase e da artrite reumatoide recomenda-se a monitorização dos seguintes parâmetros: hemograma, pelo menos uma vez por mês; níveis das enzimas hepáticas e função renal, cada 1 a 2 meses. Durante a terapêutica antineoplásica está habitualmente indicada uma monitorização mais frequente. Durante a administração inicial ou alteração posológica, ou durante períodos de maior risco de se verificar aumento dos níveis sanguíneos de metotrexato (por exemplo, desidratação), pode estar igualmente indicada uma monitorização mais frequente.

- Provas da função pulmonar

As provas da função pulmonar podem ser úteis caso se suspeite de doença pulmonar (por exemplo, pneumonite intersticial), em especial quando se dispõe dos valores iniciais.

- Nível de metotrexato

A monitorização dos níveis séricos de metotrexato pode reduzir significativamente a toxicidade e mortalidade do metotrexato, permitindo o ajuste da dose de metotrexato e a implementação de medidas de resgate.

Os doentes sujeitos às seguintes condições apresentam maior predisposição para desenvolver aumento ou prolongamento dos níveis de metotrexato e beneficiar de uma monitorização por rotina desses níveis: por exemplo, derrame pleural, ascites, obstrução do trato gastrointestinal, terapêutica anterior com cisplatina, desidratação, acidúria, compromisso renal.

Mesmo na ausência destas características alguns doentes podem apresentar uma depuração de metotrexato mais prolongada. É importante que os doentes sejam identificados no período de 48 horas, uma vez que a toxicidade do metotrexato pode não ser reversível se o tratamento adequado de resgate com ácido folínico for retardado por mais de 42 a 48 horas.

O método de monitorização das concentrações de metotrexato varia consoante a instituição. A monitorização das concentrações de metotrexato deve incluir a determinação dos níveis de metotrexato às 24, 48 ou 72 horas e a avaliação do ritmo de descida das concentrações de metotrexato (para determinar a duração da terapêutica de resgate com ácido folínico).

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e a eficácia em doentes pediátricos foram estabelecidas apenas na quimioterapia para o cancro e na artrite crónica juvenil poliarticular.

Estudos clínicos publicados, onde se avalia o uso de metotrexato em crianças e adolescentes (doentes com 2 a 16 anos de idade) com artrite crónica juvenil poliarticular, demonstraram segurança comparável à observada em adultos com artrite reumatoide.

Idosos

Têm sido notificados casos de toxicidade fatais relacionados com a toma inadvertida diária em vez de semanal, particularmente em doentes idosos.

Os doentes devem ser alertados sobre a importância da adesão à toma semanal (apenas uma vez por semana) na artrite reumatoide e na psoríase (ver secção 4.2).

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

- Agentes quimioterapêuticos

Pode observar-se aumento da nefrotoxicidade quando se administram altas doses de metotrexato em associação com um agente quimioterapêutico potencialmente nefrotóxico (por exemplo, cisplatina).

L-asparaginase: a administração de L-asparaginase tem sido notificada como antagonizadora do efeito do metotrexato.

Mercaptopurina: o metotrexato aumenta os níveis plasmáticos da mercaptopurina. A associação de metotrexato e mercaptopurina pode, desta forma, requerer um ajuste posológico.

- Fármacos modificadores da doença reumatisal (DMARD) e Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Os AINEs não devem ser administrados antes ou em simultâneo com altas doses de metotrexato tais como as utilizadas no tratamento do osteossarcoma. Tem sido notificado que a administração concomitante de AINEs e altas doses de metotrexato aumenta e prolonga os níveis plasmáticos de metotrexato, provocando mortes por toxicidade grave hematológica (incluindo supressão da medula óssea e anemia aplástica) e gastrointestinal. Foi referido que os AINEs e os salicilatos reduzem a secreção tubular de metotrexato num modelo animal e podem potenciar a sua toxicidade aumentando os níveis de metotrexato. Recomenda-se, portanto, precaução quando estes fármacos são administrados concomitantemente com doses mais baixas de metotrexato.

Durante o tratamento da artrite reumatoide com metotrexato pode continuar a administrar-se ácido acetilsalicílico, AINEs e/ou baixas doses de esteroides.

A possibilidade de se verificar um aumento da toxicidade devido à administração simultânea de AINEs, incluindo salicilatos, ainda não foi completamente investigada. A posologia de esteroides pode ser reduzida gradualmente nos doentes que respondem ao metotrexato. Apesar das possíveis interações, estudos com metotrexato em doentes com artrite reumatoide têm incluído normalmente a administração simultânea de AINEs, sem que tenham sido encontradas dificuldades. No entanto, as doses de metotrexato utilizadas no tratamento da artrite reumatoide são ligeiramente inferiores às utilizadas na psoríase, e doses mais elevadas poderiam conduzir a

uma toxicidade inesperada. A administração combinada de metotrexato e sais de ouro, penicilamina, hidroxicloroquina ou sulfassalazina não foi estudada e pode provocar um aumento da incidência de efeitos adversos.

- Inibidores da bomba de prótons

A coadministração de inibidores da bomba de prótons (IBP) com metotrexato pode diminuir a depuração de metotrexato, dando origem a níveis plasmáticos elevados de metotrexato com sinais e sintomas clínicos de toxicidade pelo metotrexato. A utilização concomitante de IBP e altas doses de metotrexato deve por isso ser evitada, especialmente em doentes com compromisso renal.

- Antibióticos

Ciprofloxacina: o transporte tubular renal é diminuído pela ciprofloxacina; o uso de metotrexato com este medicamento deve ser cuidadosamente monitorizado.

Penicilinas e sulfonamidas: as penicilinas e as sulfonamidas podem reduzir a depuração renal do metotrexato; foram observados casos de toxicidade hematológica e gastrointestinal em associação com altas e baixas doses de metotrexato.

Antibióticos orais: os antibióticos orais, tais como a tetraciclina, o cloranfenicol e os antibióticos de largo espectro não absorvíveis, podem reduzir a absorção intestinal do metotrexato ou interferir com a circulação entero-hepática ao inibirem a flora intestinal e suprimirem o metabolismo do metotrexato pelas bactérias.

Foram descritos, raramente, casos de aumento da supressão da medula óssea pelo trimetoprim/sulfametoxazol em doentes em tratamento com metotrexato, provavelmente, devido a uma diminuição da secreção tubular e/ou a um efeito aditivo antifolato.

A utilização concomitante do antiprotozoário pirimetamina pode aumentar os efeitos tóxicos do metotrexato devido a um efeito aditivo antifolato.

- Agentes potencialmente hepatotóxicos

Não se avaliou o potencial para aumento da hepatotoxicidade quando o metotrexato é administrado com outros agentes hepatotóxicos. No entanto, nestas situações, foram referidos casos de hepatotoxicidade. Assim, os doentes submetidos a uma terapêutica concomitante com metotrexato e outro fármaco potencialmente hepatotóxico (por exemplo, leflunomida, azatioprina, sulfassalazina, retinoides) devem ser rigorosamente monitorizados relativamente a um possível aumento do risco de hepatotoxicidade.

- Anestesia de óxido nitroso

A utilização de anestesia de óxido nitroso potencia o efeito do metotrexato no metabolismo dos folatos, dando origem a um aumento da toxicidade como mielossupressão grave e imprevisível, e estomatite. Este efeito pode ser reduzido pela utilização do resgate pelo ácido folínico (ver secção 4.2).

- Probenecida

O probenecida reduz o transporte tubular renal; a administração simultânea de metotrexato com este fármaco deve ser cuidadosamente monitorizada.

- Vitaminas

As preparações vitamínicas contendo ácido fólico ou os seus derivados podem reduzir as respostas ao metotrexato administrado por via sistémica, embora os estados de deficiência em folatos possam aumentar a toxicidade do metotrexato.

- Amiodarona

A administração de amiodarona em doentes que recebem tratamento com metotrexato para a psoríase induziu lesões da pele ulceradas.

- Fármacos com elevada ligação às proteínas plasmáticas

O metotrexato liga-se parcialmente à albumina plasmática, podendo verificar-se um aumento da toxicidade provocada pelo deslocamento por outros fármacos com elevada ligação a proteínas, tais como as sulfonilureias, ácido aminobenzoico, salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, sulfonamidas, alguns antibióticos (tais como penicilinas, tetraciclina, pristinamicina e cloranfenicol) e probenecida.

- Leflunomida

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

- Concentrado de eritrócitos

Deve ter-se precaução sempre que se administrarem simultaneamente um concentrado de eritrócitos e metotrexato: doentes a receber uma perfusão de 24 horas de metotrexato e transfusões subsequentes apresentaram um aumento da toxicidade, provavelmente, resultante de concentrações séricas elevadas e prolongadas de metotrexato.

- Terapia com psoraleno e radiação ultravioleta (PUVA)

Tem sido relatado cancro da pele em alguns doentes com psoríase ou micose fungoide (um linfoma cutâneo de células T) que receberam tratamento concomitante com metotrexato e terapia PUVA (metoxaleno e radiação ultravioleta).

- Teofilina

O metotrexato pode diminuir a depuração de teofilina, pelo que deve proceder-se à monitorização dos níveis de teofilina quando esta for administrada simultaneamente com metotrexato.

- Diuréticos

Foram descritos casos de supressão da medula óssea e de baixos níveis de folatos devido à administração concomitante de triantereno e metotrexato.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O metotrexato pode provocar morte fetal, embriotoxicidade, aborto ou efeitos teratogénicos quando administrado a mulheres grávidas. O metotrexato está contraindicado em grávidas com psoríase ou artrite reumatoide.

As mulheres em idade fértil não devem iniciar uma terapêutica com metotrexato até ser excluída uma possível gravidez; devem ainda ser convenientemente informadas sobre os graves riscos para o feto caso engravidem no decurso do tratamento. A gravidez deve ser evitada se qualquer dos membros do casal estiver a ser submetido a uma terapêutica com metotrexato.

O intervalo de tempo ótimo entre o final do tratamento, de qualquer dos membros do casal, com metotrexato e a gravidez não foi claramente estabelecido. A literatura publicada recomenda intervalos de tempo que variam entre três meses e um ano.

O risco de efeitos sobre a reprodução deve ser discutido com os doentes de ambos os sexos a receber metotrexato.

Amamentação

O metotrexato foi detetado no leite humano e está contraindicado durante a amamentação.

Fertilidade

Tem sido notificado que o metotrexato pode causar compromisso da fertilidade, oligospermia e disfunção menstrual em seres humanos, durante e por um curto período após a interrupção da terapêutica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8, tais como tonturas e fadiga, podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Regra geral, a incidência e gravidade das reações adversas medicamentosas estão relacionadas com a posologia e frequência de administração. Para informações sobre as reações adversas com metotrexato, consultar as secções relevantes.

As reações adversas notificadas com maior frequência incluem estomatite ulcerosa, leucopenia, náuseas e perturbações abdominais. Entre os outros efeitos adversos referidos frequentemente incluem-se mal-estar geral, fadiga pouco habitual, arrepios e febre, tonturas e resistência diminuída às infeções. Ulcerações da mucosa oral são, normalmente, os sinais mais precoces de toxicidade.

As outras reações adversas que foram notificadas com o metotrexato estão listadas abaixo por sistema de órgãos e frequência. No contexto oncológico, o tratamento concomitante e a doença subjacente dificultam a atribuição da reação ao metotrexato. Ver secção 4.4 para referências específicas a acontecimentos medicamente importantes e de longo prazo, incluindo os que ocorrem após terapêutica prolongada ou doses cumulativas elevadas (por exemplo, toxicidade hepática).

A lista das restantes reações adversas referidas com metotrexato está organizada por sistema corporal e de acordo com a frequência como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), Muito raras ($< 1/10000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3. Tabela de reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa
Infeções e infestações	
Raras	Sépsis

Tabela 3. Tabela de reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa
Desconhecido	Infeções (incluindo sépsis fatal); pneumonia; pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> ; nocardiose; histoplasmose; criptococose; herpes zoster; hepatite por H. simplex; H. simplex disseminado; infecção por citomegalovírus (incluindo pneumonia por citomegalovírus); reativação da infecção por hepatite B; agravamento da infecção por hepatite C
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	
Pouco frequentes	Linfoma (incluindo linfoma reversível)
Muito raras	Síndrome de lise tumoral*
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Pouco frequentes	Falência da medula óssea; anemia; trombocitopenia
Muito raras	Anemia aplástica
Desconhecido	Agranulocitose; pancitopenia; leucopenia; neutropenia; linfadenopatia e doenças linfoproliferativas (incluindo reversíveis); eosinofilia; anemia megaloblástica
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	Reações anafilactoides
Muito raras	Hipogamaglobulinemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Raras	Diabetes
Perturbações do foro psiquiátrico	
Raras	Alteração do humor; disfunção cognitiva transitória
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Parestesia
Pouco frequentes	Hemiparesia; encefalopatia/leucoencefalopatia*; convulsões*; cefaleias
Raras	Paresia; disartria; afasia; sonolência
Muito raras	Afeções do nervo craniano
Desconhecido	Pressão do LCR aumentada; neurotoxicidade; aracnoidite; paraplegia; estupor; ataxia; demência; tonturas
Afeções oculares	
Raras	Visão turva; alterações visuais graves
Muito raras	Cegueira transitória/perda visual; conjuntivite
Cardiopatias	
Raras	Hipotensão
Muito raras	Derrame pericárdico; pericardite
Vasculopatias	
Raras	Acontecimentos tromboembólicos (incluindo trombose cerebral, trombose arterial, embolismo pulmonar, trombose venosa profunda, tromboflebite, trombose da veia da retina)
Muito raras	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Pneumonite intersticial (incluindo casos fatais); derrame pleural
Raras	Fibrose respiratória; faringite

Tabela 3. Tabela de reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa
Desconhecido	Doença pulmonar intersticial crónica; alveolite; dispneia; dor torácica; hipoxia; tosse
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes	Pancreatite; apetite diminuído; vômitos; diarreia; estomatite
Raras	Ulceração e hemorragia gastrointestinal; melena; enterite; gengivite
Muito raras	Hematemese
Desconhecido	Perfuração intestinal; peritonite não infecciosa; glossite; náuseas
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes	Elevação das enzimas hepáticas
Raras	Fibrose e cirrose crónicas; hepatite aguda; hepatotoxicidade
Muito raras	Diminuição da albumina sérica
Desconhecido	Insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell); síndrome de Stevens-Johnson; alopecia
Raras	Eritema multiforme; erupção eritematosa; erosão dolorosa de placas psoriáticas; fotossensibilidade; ulceração cutânea; urticária; acne; equimose; alteração da pigmentação; prurido
Muito raras	Furunculose; telangiectasia
Desconhecido	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos; dermatite; petéquias
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseas	
Raras	Artralgia/mialgia; osteoporose; fraturas de esforço
Desconhecido	Osteonecrose
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	Insuficiência renal; nefropatia
Raras	Disúria
Muito raras	Hematúria; azotemia; cistite
Desconhecido	Proteinúria
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	
Pouco frequentes	Defeitos fetais
Raras	Aborto
Desconhecido	Morte fetal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Raras	Disfunção menstrual
Muito raras	Defeitos na ovogénese/espermatogénese; impotência; infertilidade; perda da libido; oligospermia transitória; corrimento vaginal
Desconhecido	Disfunção urogenital
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Raras	Nódulo
Muito raras	Morte súbita
Desconhecido	Pirexia; arrepios; mal-estar geral; fadiga

*apenas parentérico

- Reações adversas em estudos de artrite crónica juvenil poliarticular

A incidência aproximada de reações adversas notificadas em doentes pediátricos com artrite crónica juvenil poliarticular, em terapêutica com metotrexato por via oral, administrado semanalmente (5 a 20 mg/m² por semana ou 0,1 a 1,1 mg/kg por semana), foi a seguinte (praticamente todos os doentes receberam concomitantemente medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, e alguns receberam também doses baixas de corticosteroides): aumento dos valores das provas da função hepática, 14%; reações gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia), 11%; estomatite, 2%; leucopenia, 2%; cefaleias, 1,2%; alopecia, 0,5%; tonturas, 0,2% e erupções cutâneas, 0,2%. Apesar de existir experiência com aumentos de dose até 30 mg/m² por semana na artrite crónica juvenil poliarticular, os dados publicados para doses acima de 20 mg/m² por semana são muito limitados para fornecer estimativas corretas sobre o número de reações adversas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Na experiência pós-comercialização, a sobredosagem com metotrexato ocorreu habitualmente após administração oral e intratecal, embora também tenham sido relatados casos de sobredosagem por administração intravenosa e intramuscular.

Foram notificados casos de sobredosagem oral, por vezes fatais, devido à toma errada de metotrexato oral em dose diária e não semanal (doses únicas ou divididas). Os sintomas habitualmente notificados após a sobredosagem por via oral incluem os sintomas e sinais referidos com as doses farmacológicas, em particular reações hematológicas e gastrointestinais (nomeadamente leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, supressão da medula óssea, mucosite, estomatite, ulceração oral, náuseas, vômitos, ulceração gastrointestinal e hemorragia gastrointestinal). Em alguns casos, não foram notificados quaisquer sintomas. Foram notificados casos de morte após sobredosagem crónica na administração feita pelo próprio doente, para a artrite reumatoide e psoríase (ver secções 4.2 e 4.4). Nestes casos, foram também notificados outros efeitos, tais como sépsis ou choque séptico, insuficiência renal e anemia aplástica.

Tratamento Recomendado

O ácido fólico está indicado para diminuir a toxicidade e contrariar os efeitos da administração inadvertida de sobredosagens de metotrexato. A administração de ácido fólico

deve ser iniciada o mais rapidamente possível. À medida que aumenta o intervalo de tempo entre a administração de metotrexato e o início da terapêutica com ácido fólico, diminui a eficácia do ácido fólico para contrariar a toxicidade. A monitorização das concentrações plasmáticas de metotrexato é essencial para determinar a posologia e duração ótimas do tratamento com ácido fólico.

Nos casos de sobredosagem maciça, poderá ser necessário proceder a uma hidratação e alcalinização urinária para prevenir a precipitação de metotrexato e/ou dos seus metabolitos nos túbulos renais. Não foi demonstrado que a hemodiálise padrão, nem a diálise peritoneal aumentam a eliminação de metotrexato. No entanto, foi referida uma depuração efetiva de metotrexato por hemodiálise aguda e intermitente, utilizando um aparelho de diálise de fluxo elevado.

Existem casos publicados sobre tratamento intravenoso e intratecal com carboxipeptidase G2 para acelerar a depuração do metotrexato em casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

9.2. Aparelho locomotor. Modificadores da evolução da doença reumatisal.

16.1.3 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Antimetabolitos

Código ATC: L01B A01

O metotrexato (ácido 4-amino-10-metil-fólico) é um antimetabolito e um análogo do ácido fólico. O fármaco entra na célula através de um sistema de transporte ativo para folatos reduzidos e devido a uma ligação irreversível relativa.

O metotrexato inibe a redutase do ácido di-hidrofólico. Os di-hidrofolatos têm de ser reduzidos a tetra-hidrofolatos por ação desta enzima antes que possam ser utilizados como transportadores de grupos de um carbono na síntese dos nucleótidos purina e timidilato. Desta forma, o metotrexato interfere com a síntese e reparação do ADN e com a replicação celular. A afinidade da di-hidrofolato redutase para o metotrexato é muito superior à sua afinidade para o ácido fólico ou di-hidrofólico e, portanto, mesmo quantidades muito elevadas de ácido fólico administradas simultaneamente não irão reverter os efeitos do metotrexato. O fármaco também parece provocar um aumento do trifosfato de desoxiadenosina intracelular, que se julga inibir a redução da ribonucleotido e polinucleotido-ligase, uma enzima envolvida na síntese e reparação do ADN.

Os tecidos que apresentam uma proliferação ativa, tais como as células malignas, a medula óssea, as células fetais, a mucosa bucal e intestinal, espermatogónia e as células da bexiga são geralmente mais sensíveis a este efeito do metotrexato. Devido a uma proliferação celular aumentada, o metotrexato pode reduzir o crescimento das células malignas sem provocar lesões irreversíveis nos tecidos saudáveis.

Na psoríase, a taxa de produção de células epiteliais na pele apresenta-se muito aumentada relativamente à da pele normal. Este diferencial entre as taxas de proliferação constitui a base para a utilização do metotrexato no controlo do processo psoriático.

A administração de metotrexato em altas doses, seguida de um resgate pelo ácido folínico, é usada como parte integrante do tratamento de doentes com osteossarcoma não metastático. Originalmente, os fundamentos da terapêutica com metotrexato em altas doses baseavam-se no conceito de proteção seletiva dos tecidos normais pelo ácido folínico. Dados mais recentes sugerem que o metotrexato em altas doses pode também superar a resistência ao metotrexato provocada pela redução do transporte ativo, redução da afinidade da redutase do ácido di-hidrofólico para o metotrexato, aumento dos níveis da redutase do ácido di-hidrofólico decorrente da amplificação génica, ou redução da poliglutamação do metotrexato. Desconhece-se ainda o mecanismo de ação real.

No tratamento da artrite reumatoide, o mecanismo de ação exato é ainda desconhecido. O metotrexato é utilizado em monoterapia, assim como em associação com outras terapêuticas. O metotrexato é classificado como um fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD), no tratamento da artrite reumatoide.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração intramuscular obtém-se uma absorção rápida e completa, e os níveis séricos máximos atingem-se dentro de 0,25 a 2 horas. A absorção por via oral parece ser dependente da dose. Os níveis plasmáticos máximos são atingidos em 1 a 5 horas. Com doses iguais ou inferiores a 30 mg/m², o metotrexato é geralmente bem absorvido com uma biodisponibilidade média de cerca de 60%. A absorção de doses superiores a 80 mg/m² é significativamente menor, possivelmente devido a um efeito de saturação.

A variabilidade na absorção do metotrexato tem sido detetada em doentes a receber terapêutica oral, devido a erosão epitelial induzida pelo fármaco, alterações na motilidade e alterações na flora intestinal. Após administração oral, os níveis séricos máximos são ligeiramente inferiores aos observados após injeção intramuscular.

Nos doentes pediátricos com leucemia, a absorção do metotrexato por via oral também parece ser dependente da dose, tendo sido referida uma ampla variação (23% a 95%). Foi relatada uma diferença de vinte vezes entre os valores máximos e mínimos (C_{max}: 0,11 a 2,3 micromolar após uma dose de 20 mg/m²). Foi também referida uma variabilidade interindividual significativa no tempo para atingir a concentração máxima (T_{max} 0,67 a 4 horas após administração de uma dose de 15 mg/m²) e na fração de dose absorvida. Foi referido que a absorção de doses superiores a 40 mg/m² é significativamente inferior à das doses mais baixas.

Tal como nos doentes pediátricos com leucemia, foi referida uma grande variabilidade interindividual nas concentrações plasmáticas de metotrexato nos doentes pediátricos com artrite crónica juvenil poliarticular. Após a administração, por via oral, de 6,4 a 11,2 mg/m² por semana de metotrexato, em doentes pediátricos com artrite crónica juvenil poliarticular, as concentrações séricas médias foram de 0,59 micromolar (de 0,03 a 1,40) na primeira hora, 0,44 micromolar (de 0,01 a 1,00) na segunda hora e 0,29 micromolar (de 0,06 a 0,58) na terceira hora.

Distribuição

Após a administração intravenosa, o volume de distribuição inicial é de aproximadamente 0,18 l/kg (18% do peso corporal) e o volume de distribuição em estado estacionário é de cerca de 0,4 a 0,8 l/kg (40% a 80% do peso corporal). O metotrexato compete com os folatos reduzidos para o transporte ativo através da membrana celular por um processo de transporte ativo mediado por um transportador único. Em concentrações plasmáticas superiores a 100 micromolar, a difusão

passiva passa a ser uma via importante permitindo atingirem-se concentrações intracelulares efetivas. No plasma, o metotrexato apresenta uma ligação reversível às proteínas de cerca de 50%.

O metotrexato distribui-se amplamente nos tecidos corporais, com uma maior concentração nos rins, bexiga, baço, fígado e pele. O metotrexato não atravessa a barreira do fluido hemato-cerebrospinal em níveis terapêuticos quando administrado por via oral ou por via parentérica.

É possível obter concentrações elevadas do fármaco no LCR por administração intratecal.

Foram detetadas pequenas quantidades na saliva e no leite materno. O fármaco atravessa a barreira placentária.

O fármaco entra lentamente nos fluidos do terceiro espaço, tais como derrames pleurais, ascites e edemas tecidulares significativos.

Biotransformação

Em doses baixas, o metotrexato não aparenta sofrer um metabolismo significativo; após terapêutica de altas doses, o metotrexato sofre um metabolismo hepático e intracelular, transformando-se em formas poliglutamadas que podem ser novamente convertidas em metotrexato por ação de enzimas hidrolases. Estes poliglutamatos atuam como inibidores da di-hidrofolato redutase e da timidilato sintetase. Pequenas quantidades de poliglutamatos do metotrexato podem permanecer nos tecidos durante longos períodos de tempo. A retenção e a ação farmacológica prolongada destes metabolitos ativos variam nas várias células, tecidos e tumores. Com as doses habitualmente prescritas, pode verificar-se um pequeno grau de metabolismo em 7-hidroximetotrexato. A acumulação deste metabolito pode tornar-se significativa com as doses mais elevadas utilizadas no sarcoma osteogénico. A solubilidade do 7-hidroximetotrexato em água é 3 a 5 vezes inferior à do composto original. Após administração oral, o metotrexato sofre uma metabolização parcial pela flora intestinal.

Eliminação

A excreção renal é a principal via de eliminação e está dependente da dose e da via de administração. Quando administrado por via IV, 80% a 90% da dose administrada é excretada sob a forma inalterada na urina, nas 24 horas subsequentes, seguida pela eliminação de 1-2% da dose retida diariamente. A excreção biliar é limitada, correspondendo, no máximo, a 10%, ou menos, da dose administrada. Foi proposta a existência de uma recirculação entero-hepática do metotrexato.

A excreção renal processa-se por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Foi observada eliminação não linear por saturação da reabsorção tubular renal em doentes com psoríase tratados com doses compreendidas entre 7,5 e 30 mg. A insuficiência renal e a administração simultânea de fármacos, tais como ácidos orgânicos fracos que também sofrem secreção tubular, podem induzir um aumento significativo dos níveis plasmáticos de metotrexato. Foi referida uma excelente correlação entre a depuração de metotrexato e a depuração de creatinina endógena.

As taxas médias de depuração do metotrexato são de 12 l/h mas apresentam uma ampla variação e encontram-se geralmente diminuídas com as doses mais elevadas. O prolongamento da depuração do fármaco foi identificado como um dos principais fatores responsáveis pela toxicidade de metotrexato. Tem sido postulado que a toxicidade do metotrexato para os tecidos normais depende mais da duração da exposição ao fármaco do que do nível máximo atingido.

Quando um doente apresenta uma eliminação prolongada do fármaco por compromisso da função renal, derrame no terceiro espaço ou outras causas, as concentrações plasmáticas de metotrexato podem manter-se elevadas durante períodos de tempo prolongados.

O potencial de toxicidade dos regimes posológicos elevados ou da excreção prolongada é reduzido pela administração de ácido folínico durante a fase final da eliminação plasmática do metotrexato.

Semivida - A semivida terminal referida para o metotrexato é cerca de três a dez horas nos doentes medicados para a psoríase, artrite reumatoide ou terapêutica antineoplásica com doses baixas (inferiores a 30 mg/m²). Nos doentes submetidos a altas doses de metotrexato, a semivida terminal é de oito a quinze horas.

Em doentes pediátricos em terapêutica com metotrexato para tratamento da leucemia linfocítica aguda (6,3 a 30 mg/m²) ou para artrite crónica juvenil poliarticular (3,75 a 26,2 mg/m²), foi referido que a semivida terminal varia entre 0,7 e 5,8 horas ou 0,9 e 2,3 horas, respetivamente.

Efeito dos alimentos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A LD50 intraperitoneal do metotrexato foi de 94 e 6 a 25 mg/kg, em ratinhos e ratos, respetivamente. A LD50 oral do composto em ratos foi de 180 mg/kg. Em ratinhos, a tolerância ao metotrexato aumentou com a idade. Em cães, a dose intravenosa de 50 mg/kg foi letal. Os alvos principais após uma dose única foram o sistema hematopoiético e o trato gastrointestinal.

Os efeitos tóxicos após administração repetida de metotrexato foram investigados em ratinhos e ratos. Os principais alvos do metotrexato nas espécies animais acima referidas foram o sistema hematopoiético, trato gastrointestinal, pulmões, fígado, rins, testículos e pele. Em ratinhos, a tolerância à administração crónica de metotrexato aumentou com a idade.

O potencial carcinogénico do metotrexato foi avaliado em vários estudos em animais, tendo-se obtido resultados inconclusivos. Embora existam dados sugestivos de que o metotrexato provoca lesões cromossómicas em células somáticas animais e em células da medula óssea humana, o seu significado clínico continua por esclarecer.

Em cães, após administração oral, as concentrações no líquido sinovial foram superiores nas articulações inflamadas comparativamente às articulações não inflamadas. Embora os salicilatos não interfiram com esta penetração, o tratamento anterior com prednisona reduziu a penetração nas articulações inflamadas para os níveis das articulações normais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada,
Amido de milho pré-gelificado,
Estearato de magnésio,

Hidróxido de sódio.

6.2 Incompatibilidades

Foi referida incompatibilidade entre o metotrexato e o fosfato sódico de prednisolona. De um modo geral, a compatibilidade de qualquer medicamento misturado com o metotrexato deve ser assegurado antes da administração ao doente. As interações medicamentosas encontram-se descritas na secção 4.5.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Manter o frasco, ou o blister, dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade com tampa de polipropileno ou blister de PVC/alumínio.

Cada embalagem contém 100 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os indivíduos que estão em contacto com medicamentos antineoplásicos ou que trabalham em zonas onde estes medicamentos são utilizados, podem estar expostos a estes agentes através do ar ou através de contacto direto com objetos contaminados. Os potenciais efeitos para a saúde poderão ser reduzidos através do cumprimento de procedimentos institucionais, orientações publicadas e normas locais para a preparação, administração, transporte e eliminação de preparações perigosas. Não existe consenso geral sobre a adequação ou necessidade de cumprimento de todos os procedimentos recomendados nestas normas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8603506 - 100 comprimidos, 2,5 mg, frasco HDPE

N.º de registo: 5639679 - 100 comprimidos, 2,5 mg, blister de PVC/alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de dezembro de 1984

Data de revisão: 29 de março de 2004

Data da última renovação: 21 de abril de 2011

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

01/2020