

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fauldexato 2,5 mg/ml solução injetável
Fauldexato 25 mg/ml solução injetável
Fauldexato 100 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução injetável contém 2,5 mg de metotrexato
- Frascos para injetáveis de 2 ml com 5 mg de metotrexato

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cloreto de sódio – Frascos para injetáveis de 1 ml contém 8,6 mg
Hidróxido de sódio – Frascos para injetáveis de 1 ml contém 0,425 mg

Cada ml de solução injetável contém 25 mg de metotrexato
- Frascos para injetáveis de 2 ml com 50 mg de metotrexato
- Frascos para injetáveis de 4 ml com 100 mg de metotrexato
- Frascos para injetáveis de 20 ml com 500 mg de metotrexato

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cloreto de sódio – Frascos para injetáveis de 1 ml contém 4,9 mg
Hidróxido de sódio – Frascos para injetáveis de 1 ml contém 4,4 mg

Cada ml de solução injetável contém 100 mg de metotrexato
- Frascos para injetáveis de 10 ml com 1 g de metotrexato
- Frascos para injetáveis de 50 ml com 5 g de metotrexato

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Hidróxido de sódio – Frascos para injetáveis de 1 ml contém 16,8 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

O valor terapêutico do Metotrexato como antineoplásico está, no estado atual do conhecimento médico, indubitavelmente comprovado, fazendo o Metotrexato parte integrante de numerosos protocolos de quimioterapia antineoplásica.

O emprego de Fauldexato tem-se revelado particularmente eficaz no tratamento da leucemia aguda, sobretudo das leucemias linfoblásticas agudas, e particularmente na terapêutica das infiltrações meníngeas, principalmente em crianças e adultos jovens. O Metotrexato, nas

leucemias linfoblásticas agudas é, atualmente, utilizado na maioria dos centros na fase de intensificação que se segue à fase de remissão, na fase de manutenção e ainda alta dose por via I.V., ou ainda associado à administração intratecal, na profilaxia e no tratamento da infiltração do SNC, como alternativa à irradiação crâneo-encefálica.

O Fauldexato tem-se mostrado também eficaz na terapêutica de outras doenças do foro onco-hematológico, nomeadamente nos linfomas malignos não-Hodgkin de alto e médio grau de malignidade e na doença de Hodgkin refractária ao M.O.P.P. e ao M.O.P.P./A.B.V.D. Do mesmo modo, o Fauldexato é muito útil na terapêutica de certas formas de micose fungóide, no coriocarcinoma e noutros tumores do trofoblasto e ainda na terapêutica de tumores das células germinais do ovário. A administração de Fauldexato tem-se revelado altamente eficaz no tratamento do cancro da mama, do pulmão, da bexiga, nos carcinomas epidermoides da cabeça e do pescoço e ainda na terapêutica do sarcoma estrogénico. Relativamente às doenças não-neoplásicas, o Fauldexato é muito útil no controlo da psoríase, na terapêutica da artrite reumatóide e, ainda, na profilaxia das doenças enxerto-versus-hospedeiro, nos transplantes da medula óssea.

4.2. Posologia e modo de administração

O Metotrexato tem-se mostrado ativo quando administrado por via oral e parentérica.

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.

Advertência importante sobre a posologia de Fauldexato solução injetável (metotrexato)

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

A posologia e o método de administração do Metotrexato variam com o protocolo de tratamento utilizado. As posologias seguintes são indicadas como referência, devendo o médico consultar os protocolos para as dosagens de Metotrexato e outros agentes antineoplásicos.

Coriocarcinoma e outros tumores do trofoblasto

Fauldexato, é administrado por via intramuscular, na dose de 0,25 – 1 mg/kg de peso corporal, até à dose máxima de 60 mg de 48 em 48 horas (4 administrações), seguida de rescue com Leucovorina. Os ciclos são repetidos, se necessário 3 a 5 vezes, com intervalos de tempo de uma ou mais semanas, sem tratamento, consoante a persistência e o tipo de manifestações de toxicidade.

A eficácia da terapia é de uma forma geral avaliada pela análise quantitativa da gonadotrofina coriónica presente na urina de 24 horas, a qual deverá voltar ao normal, ou a valores inferiores a 50 U.I./24 horas, após o 3º ou 4º ciclos e ser seguida no período de 4 - 6 semanas por marcada redução das lesões avaliáveis. Deverão ser administrados 1 ou 2 ciclos de Fauldexato, após a normalização da gonadotrofina coriónica presente na urina de 24 horas. Antes de cada ciclo terapêutico é imprescindível a realização de uma avaliação clínica completa. Tem sido referida como de utilidade terapêutica a associação de Metotrexato com outros fármacos antineoplásicos. Dado que a mola hidatiforme pode

preceder o coriocarcinoma, justifica-se e recomenda-se a terapêutica profilática com Fauldexato.

Nas formas invasivas de mola hidatiforme (corioadenoma destruens), deve-se administrar o Fauldexato segundo protocolos e dosagens semelhantes aos descritos para o coriocarcinoma.

Carcinoma da Mama

Têm sido obtidos bons resultados nesta patologia com a poliquimioterapia tripla, usando Metotrexato, Ciclofosfamida e 5-Fluorouracilo, como tratamento coadjuvante da mastectomia radical, no cancro da mama com metástases ganglionares axilares. O Fauldexato é usualmente utilizado no 1º e 3º dia, por via I.V., na dose de 40 mg/m².

Leucemia

As leucemias linfoblásticas agudas são, na criança e no adolescente jovem, as formas de leucemia que melhor respondem à poliquimioterapia. Nos adultos jovens e nos doentes mais velhos é mais difícil obter remissão, sendo as recaídas precoces mais frequentes.

Fauldexato sozinho, ou em combinação com corticosteroides, foi o primeiro fármaco a ser utilizado na indução da remissão da leucemia linfoblástica aguda. Modernamente, complexos esquemas de poliquimioterapia, incluindo Metotrexato e corticosteroides, asseguram remissões rápidas e efetivas. O Fauldexato é, também, em associação com outros fármacos, um agente importante na terapêutica de manutenção da leucemia linfoblástica aguda.

Pode ser administrado uma vez por semana, por via oral ou por via intramuscular, na dose de 15 mg/m². Tem também sido administrado na dose de 25 mg/kg I.V., de 2 em 2 semanas. Têm sido ultimamente criados, em vários departamentos de hematologia, novos e relativamente complexos esquemas de poliquimioterapia, incluindo o Metotrexato, de grande importância para o tratamento das leucemias linfoblásticas agudas e também das leucemias linfáticas crônicas. O médico assistente deve-se familiarizar, tanto quanto possível, com os consideráveis avanços na terapêutica antileucêmica.

Alguns doentes, sofrendo de leucemia aguda, apresentam invasão leucêmica do SNC. Esta situação manifesta-se a maior parte das vezes, por sintomas e sinais característicos, mas pode também permanecer sem grande sintomatologia, e ser diagnosticada somente pela presença de células leucêmicas no LCR. Por este motivo é muito importante que o LCR seja obrigatoriamente analisado em doentes sofrendo de leucemia. Dado que a passagem do Metotrexato do sangue para o LCR é mínima, para uma terapia adequada desta situação, o Metotrexato deverá ser administrado por via intratecal. Embora a eficácia deste procedimento não esteja ainda comprovada cientificamente, tem-se administrado Metotrexato por via intratecal a título profilático.

Na terapêutica da meningite leucêmica, o Fauldexato é administrado por via intratecal, na dose de 0,2 a 0,5 mg/kg. A administração é feita a intervalos de tempo de 2 - 5 dias, e é repetida, a maior parte das vezes, até que o número de células do LCR seja normal. Nesta altura, é aconselhável uma nova administração. Um outro esquema posológico para o Metotrexato intratecal, em situações de meningite leucêmica, consiste na administração de 12 mg/m² por semana, durante 2 semanas, e depois uma vez por mês. O Metotrexato, quando administrado por via intratecal pode ocasionar toxicidade neurológica e sistêmica. Por esta razão, a terapêutica sistêmica com Metotrexato deverá ser apropriadamente ajustada, reduzida ou administrada de forma descontínua. O envolvimento leucêmico focal do SNC é, em regra, resistente à quimioterapia intratecal com o Metotrexato, e deverá ser tratado com radioterapia.

Linfomas

Em alguns doentes sofrendo de linfoma de Burkitt, nos estadios I e II, o Fauldexato ocasionou remissões prolongadas. A dose recomendada nestas situações, é de 10 – 20 mg/dia, via oral, durante 4 a 8 dias. No estadio III, o Fauldexato é, a maior parte das vezes, administrado em associação com outros fármacos antineoplásicos.

A terapêutica em todos os estadios consiste, geralmente, em vários ciclos de tratamento com o fármaco alternando com períodos de 7 a 10 dias de descanso. Atualmente utilizam-se na terapêutica dos linfomas malignos não-Hodgkin, de alto e médio grau de malignidade, na fase de indução da remissão, esquemas de poliquimioterapia complexos, dos quais faz parte o Fauldexato, sendo os mais importantes designados por BACOD, PROMACE-MOPP, COMLA e MACOP-B. Também aqui o médico assistente se deverá familiarizar, tanto quanto possível, com estes novos conceitos de terapia antineoplásica.

Micose fungóide

A terapêutica com Fauldexato parece produzir remissões em aproximadamente metade dos casos estudados.

A posologia é, geralmente, de 2,5 mg a 10 mg/dia, por via oral, durante semanas ou meses. O ajustamento das doses por redução ou interrupção da administração do fármaco, são ditados pela resposta clínica dos doentes e pelos resultados da monitorização dos parâmetros hematológicos. O Fauldexato tem sido também administrado por via I.M., na dose de 50 mg/semana, ou de 25 mg duas vezes por semana.

Psoríase

O doente deve estar inteiramente informado dos riscos existentes e deve ser mantido sob constante vigilância médica. A determinação da função renal, da função hepática e dos valores hematológicos deve ser feita pela anamnese, exame físico, exames laboratoriais (hemograma, urina tipo II, creatinina sérica, estudo da função hepática e, eventualmente, biópsia do fígado), antes do início da terapêutica com Metotrexato, periodicamente durante o tratamento com o fármaco e antes de se tornar a estabelecer nova terapêutica com Metotrexato, após um período de interrupção.

Todos os esquemas devem ser constantemente ajustados individualmente. Recomenda-se, para detetar qualquer possível idiossincrasia, uma dose inicial de 5 – 10 mg, administrada por via parentérica, uma semana antes do início da terapêutica.

Um dos esquemas posológicos recomendados para início do tratamento de um adulto com o peso de 70 kg consiste na administração de 10 – 25 mg por via intramuscular ou por via intravenosa, uma vez por semana, ajustada de acordo com a resposta do doente. Nunca deverá ser ultrapassada a dose semanal de 50 mg. Uma vez alcançada a resposta clínica ótima, a posologia de Fauldexato deve ser gradualmente reduzida até à dose mínima eficaz e o período de descanso deve ser prolongado o mais possível. O uso do Fauldexato pode permitir o regresso à terapêutica tópica tradicional, a qual deve ser instituída como terapêutica única, logo que possível.

População pediátrica

Os mesmos esquemas posológicos que para os adultos. O Metotrexato deve ser usado com muito cuidado em crianças muito jovens, devido a sua toxicidade.

Idosos

Os esquemas posológicos usuais. O Metotrexato deve ser usado com muito cuidado nesta faixa etária, devido à sua toxicidade.

Duração do tratamento

Variável com a situação clínica e o protocolo seguido pelo médico.

Modo de administração

Fauldexato solução injetável, nas concentrações de 2,5 mg/ml (5 mg/2 ml) e 25 mg/ml (50 mg/2 ml, 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml), pode ser administrado por via intramuscular, intravenosa, intra-arterial ou intratecal. No entanto, a apresentação de 500 mg/20 ml, embora isotônica, não é recomendada para administração intratecal

AVISO: FAULDEXATO NA CONCENTRAÇÃO DE 100 mg/ml, (1 g/10 ml; 5 g/50 ml) É UMA SOLUÇÃO HIPERTÔNICA, PELO QUE NÃO PODE SER ADMINISTRADO POR VIA INTRATECAL.

O tratamento deve ser iniciado e prosseguido, sempre que possível com o doente hospitalizado.

A maioria das dosagens são dadas em mg/kg, mas podem ser convertidas em doses relacionadas com a área corporal (mg/m²), através da utilização de fatores de conversão, que variam com a idade e respetivo tipo somático do doente.

Geralmente utiliza-se a proporção 1:30. O fator de conversão varia entre 1:20 e 1:40.

4.3. Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Em doentes com compromisso renal e/ou hepático acentuado, bem como em doentes com discrasias sanguíneas pré-existentes acentuadas, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia, ou anemia.
- Durante a gravidez e o aleitamento.
- Em situações de infeções ativas.
- Em situações de síndrome de imunodeficiência comprovada ou com evidência laboratorial.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Ocorre precipitação imediata ou turvação quando o Metotrexato é misturado com certas concentrações de droperidol, heparina sódica, cloridrato de metaclopramida e cloridrato de ranitidina, em seringas.

Fauldexato deve ser usado somente por médicos especialistas em quimioterapia antineoplásica. Em todos os casos quando o uso do Metotrexato é considerado para quimioterapia, o médico deve avaliar a necessidade e utilidade do fármaco contra os riscos de efeitos tóxicos ou reações adversas.

Fauldexato apresenta possibilidade de ocorrência de reações tóxicas graves ou em alguns casos mesmo fatais. A frequência e gravidade dos efeitos tóxicos do metotrexato podem estar relacionados com a dose e a frequência da administração, no entanto, estes têm sido observados em todas as doses. Devido à possibilidade dos efeitos tóxicos poderem ocorrer em qualquer momento do tratamento, os pacientes devem ser observados atentamente e informados dos sinais iniciais e sintomas de toxicidade.

A maioria destas reações adversas são reversíveis se detetadas precocemente. Quando tais efeitos ou reações ocorrerem o fármaco deverá ser reduzido na dosagem ou descontinuado e medidas corretivas apropriadas devem ser tomadas de acordo com a avaliação clínica do médico. A reinstituição da terapia com Metotrexato deverá ser efetuada com cuidado, com consideração adequada de posterior necessidade do fármaco e atenção para possível recorrência da toxicidade.

Deve ser tido precaução quando administrado doses elevadas de Metotrexato em pacientes sujeitos a terapia com inibidores de bomba de prótons. Estudos populacionais farmacocinéticos publicadas e casos notificados sugerem que o uso concomitante de inibidores de bomba de prótons, tais como esomeprazol, omeprazol e pantoprazol com metotrexato (principalmente em doses elevadas), pode potenciar e prolongar os níveis séricos de metotrexato e/ou do seu metabolito hidroximetotrexato, possivelmente proporcionando ocorrências de toxicidade provocadas pelo metotrexato. Em dois destes casos, foram observados atrasos na eliminação do metotrexato quando elevadas doses de metotrexato foram administrados juntamente com inibidores de bomba de prótons, no entanto, não foram observados quando administrado metotrexato com ranitidina. Não obstante, nenhum estudo válido de interação entre metotrexato com ranitidina foi concluído.

O Metotrexato tem como efeito indesejável frequente a supressão hematopoiética, que pode ocorrer repentinamente, mesmo com uma dosagem aparentemente segura do fármaco, por esta razão é imperiosa a realização de estudos hematológicos antes e durante o tratamento. Qualquer alteração na contagem das células sanguíneas constitui indicação para a interrupção do tratamento e para a administração de terapêutica corretiva adequada. O Metotrexato deve ser utilizado com especial precaução em doentes com certo tipo de patologias pré-existentes (aplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia). O Metotrexato tem alguma atividade imunossupressora e as respostas imunológicas à vacinação concomitante pode estar diminuída. O efeito imunossupressor do Metotrexato deve ser levado em conta quando a resposta imune do doente é importante ou essencial. Imunização com vacinas de vírus vivos geralmente não é recomendado.

Os doentes devem ser avisados para reportar todos os sintomas ou sinais sugestivos de infeção.

Os doentes submetidos ao tratamento com Metotrexato deverão estar sob avaliação clínica constante e monitorização apropriada. Deverão ser sujeitos regularmente a análises para a determinação do hemograma, do hematócrito, do número de plaquetas, urina tipo II e raio X do tórax. Também devem ser efetuadas determinações periódicas das funções hepática e renal.

Os regimes terapêuticos que utilizam o Metotrexato em alta dosagem devem ser complementados por resque com leucovorina e alcalinização da urina (o pH deverá ser superior a 6,5), mediante a administração oral ou intravenosa de bicarbonato de sódio ou acetazolamida.

A administração concomitante de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD's) hepatotóxicos ou hematotóxicos (e.g. leflunomida) não são aconselháveis. Pneumonite intersticial aguda ou crónica, muitas vezes associada com eosinofilia sanguínea, pode ocorrer e foram reportadas mortes. Os sintomas tipicamente incluem dispneia, tosse (especialmente tosse seca não produtiva) e febre e para os quais o doente deve ser monitorizado em cada visita de seguimento. Os doentes deverão ser informados do risco de pneumonite e aconselhados a contactar o seu médico imediatamente se desenvolverem dispneia ou tosse persistente.

Adicionalmente, tem sido notificada hemorragia pulmonar alveolar com metotrexato utilizado em indicações reumatológicas e outras relacionadas. Este acontecimento pode também estar associado com vasculite e outras comorbilidades. Quando se suspeita de hemorragia pulmonar alveolar, deve ser considerada imediatamente a realização de exames complementares para confirmar o diagnóstico.

O Metotrexato deve ser descontinuado em doentes com sintomas pulmonares e deverá efetuar-se uma cuidadosa investigação para excluir infeção. Se o Metotrexato foi suspeito de induzir doença pulmonar, deverá iniciar-se tratamento com corticosteroides e o

tratamento com Metotrexato não deverá ser reiniciado. Em pacientes com sintomas pulmonares, a possibilidade de pneumonia por *Pneumocystis carinii* deve ser considerada.

Utilizando administração intratecal foi observado em raros casos síndrome de lise tumoral.

No tratamento da psoríase o Metotrexato deverá ser reservado à psoríase obstinada e incapacitante e que não é adequadamente respondente a outras formas de terapia, mas somente quando o diagnóstico foi bem estabelecido por biópsia e/ou após consulta dermatológica.

Foram reportadas mortes com o uso do Metotrexato no tratamento da psoríase.

O Metotrexato pode ser hepatotóxico, particularmente em alta dosagem ou com terapia prolongada. Atrofia hepática, necrose, cirrose, alterações gordas e fibrose periportal foram reportados. Dado que as alterações podem ocorrer sem sinais prévios de toxicidade gastrointestinal ou hematológica, é imperativo que a função hepática seja avaliada antes do início do tratamento e monitorizada regularmente durante a terapia. Se se desenvolverem anormalidades substanciais da função hepática a dosagem de Metotrexato deverá ser suspensa por, pelo menos, 2 semanas. Cautela especial está indicada na presença de dano hepático pré-existente ou na função hepática insuficiente. O uso concomitante de outros fármacos com potencial hepatotóxico (incluindo álcool) deverá ser evitado.

Caso se suspeite de compromisso hepático após terem sido administradas doses acumulativas >1,5g, biópsia hepática pode ser considerada.

O Metotrexato mostrou ser teratogênico; causou morte fetal e/ou anomalias congênitas. Deste modo não é recomendado em mulheres com potencial de concepção a menos que haja evidência médica apropriada que os benefícios que podem ser esperados se sobreponham aos riscos considerados. Doentes grávidas psoriáticas não deverão receber Metotrexato. A função renal deverá ser rigorosamente monitorizada durante e depois do tratamento. Deverá exercer-se cautela se aparecer insuficiência renal significativa. Reduzir as doses de Metotrexato em doentes com insuficiência renal. Doses elevadas podem causar a precipitação do Metotrexato ou dos seus metabolitos nos tubulos renais. Como medida preventiva recomenda-se uma elevada hidratação e a alcalinização da urina para pH 6.5-7.0 por administração oral ou intravenosa de bicarbonato de sódio (5 vezes comprimidos de 625 mg de três em três horas) ou acetazolamida (500 mg oralmente quatro vezes ao dia). O Metotrexato é excretado primariamente pelos rins. O seu uso na presença de função renal insuficiente pode resultar em acumulação de quantidades tóxicas ou mesmo de dano renal adicional.

Diarreia e estomatite ulcerativa são efeitos tóxicos frequentes e requerem interrupção da terapia; de outro modo pode ocorrer enterite hemorrágica e morte por perfuração intestinal. A concepção deverá ser evitada durante o período de administração do Metotrexato e por, pelo menos 3 meses depois. O doente e seu parceiro deverão ser avisados deste efeito.

Efusões pleurais e ascites devem ser drenadas antes do início da terapia com Metotrexato.

Foram reportadas mortes com o uso do Metotrexato. Reações adversas graves incluindo morte foram reportadas com administração concomitante de Metotrexato (geralmente em altas doses) com alguns fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE's).

A administração concomitante de antagonistas folato tais como trimetoprim/sulfametoxazole foi reportada causar, em raras ocasiões, uma pancitopenia megaloblástica aguda.

Recomenda-se um raio X do tórax antes do início da terapia com Metotrexato.

Deverá notar-se que as doses intratecais são transportadas para o sistema cardiovascular e podem dar origem a toxicidade sistémica. A toxicidade sistémica do Metotrexato pode também ser aumentada em doentes com disfunção renal, ascite ou outras efusões, devido ao prolongamento da semivida sérica.

Preparações vitamínicas contendo ácido fólico ou seus derivados podem alterar a resposta ao Metotrexato.

O Metotrexato deverá ser usado com extremo cuidado na presença de infecção, úlcera péptica, colite ulcerativa, debilidade e na idade extremamente jovem ou idosa. Se ocorrer leucopenia profunda durante a terapia, pode ocorrer infecção bacteriana ou tornar-se uma ameaça. A cessação do fármaco e terapia antibiótica adequada é geralmente indicado. Em depressão da medula óssea grave podem ser necessários transfusões sanguíneas ou de plaquetas.

O Metotrexato dado concomitantemente com radioterapia pode aumentar o risco de necrose dos tecidos moles e osteonecrose.

Idosos

Metotrexato deve ser usado com extrema cautela em pacientes idosos. Nestes casos, deve ser considerado redução da dose.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

O Metotrexato está ligado em parte à albumina sérica após a absorção, e a toxicidade pode ser aumentada devido ao deslocamento por certos fármacos tais como: salicilatos, sulfonamidas, diuréticos, hipoglicemiantes, difenil-hidantoínas, tetraciclina, Cloranfenicol e Ácido p-aminobenzóico, agentes anti-inflamatórios acídicos, originando condições para uma potenciação da toxicidade quando usados concomitantemente. O uso concomitante de outros fármacos com potencial nefrotóxico, mielotóxico ou hepatotóxico tais como Leflunomida, Azatioprina, Sulfalazina, Retinóides e Álcool deve ser evitado. Estes fármacos, especialmente salicilatos e sulfonamidas, qualquer antibacteriano, hipoglicémico ou diurético não devem ser dados concomitantemente até que o significado destas verificações seja estabelecido.

Preparações vitamínicas contendo Ácido Fólico ou seus derivados pode diminuir a eficácia do Metotrexato.

Deverá tomar-se cuidado quando AINE's e salicilatos são administrados concomitantemente com o Metotrexato. Estes fármacos foram reportados reduzir a excreção tubular do Metotrexato e, deste modo, podem aumentar a sua toxicidade. O uso concomitante de AINE's e salicilatos tem sido associado com toxicidade fatal por Metotrexato. No entanto, doentes usando regimes de dosagem constante de AINE's receberam doses concomitantes de Metotrexato sem problemas observados.

O transporte tubular renal está também diminuído pelo Probenecide e Penicilinas; o uso destes com Metotrexato deverá ser cuidadosamente monitorizado.

Uma potencial interação entre metotrexato e inibidores de bomba de prótons (ex. Omeprazol, pantoprazol). Omeprazol pode inibir a depuração do metotrexato, potenciando os níveis de toxicidade pelo metotrexato.

Grave depressão da medula óssea foi reportada após uso concomitante de Metotrexato e Cotrimoxazole ou Trimetoprim. O uso concomitante deverá provavelmente ser evitado. Estomatite induzida pelo Metotrexato e outros efeitos tóxicos podem ser aumentados pelo uso de Óxido Nítrico.

Um risco aumentado de hepatite foi reportado após uso de Metotrexato e o metabolito do Acitretino, Etretinato. Consequentemente, o uso concomitante de Metotrexato e Acitretino deverá ser evitado.

Tratamento com mais de um DMARD em diferentes esquemas está sendo testado, no entanto, há pouca evidência disponível para avaliar o benefício. Uma meta-análise de cinco

diferentes combinações de DMARD demonstraram, que embora a eficácia seja superior do que DMARDs individuais, a toxicidade também foi aumentada.

A administração de metotrexato com teofilina pode reduzir a depuração da teofilina.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não utilizar Metotrexato em mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar.

Aborto, morte fetal e/ou anomalias congênitas ocorreram em mulheres grávidas recebendo Metotrexato, especialmente durante o primeiro trimestre da gravidez. O Metotrexato está contraindicado no manejo de psoríase ou de artrite reumatoide em mulheres grávidas. Mulheres com potencial concetivo não deverão receber Metotrexato até que seja excluída a gravidez.

Para o manejo da psoríase ou da artrite reumatoide a terapia por Metotrexato em mulheres deverá ser iniciada imediatamente a seguir ao período menstrual e deverão ser tomadas medidas apropriadas nos homens e mulheres para evitar a concepção durante e por, pelo menos, seis meses após a cessação da terapia com Metotrexato.

Ambos, homens e mulheres, recebendo Metotrexato deverão ser informados do risco potencial de efeitos adversos sobre a reprodução. Mulheres com potencial concetivo deverão ser completamente informadas dos riscos potenciais para o feto se engravidarem durante a terapia com Metotrexato. Na quimioterapia do cancro, o Metotrexato não deverá ser usado em mulheres grávidas ou mulheres com potencial concetivo que se tornem grávidas, a menos que os potenciais benefícios para a mãe se sobreponham aos possíveis riscos para o feto.

Amamentação

O Metotrexato é excretado no leite materno. Devido à gravidade dos efeitos adversos causados no lactente, deve-se decidir entre não administrar o fármaco ou interromper a amamentação, tendo em conta a importância do fármaco para a saúde da mulher.

Fertilidade

Oogénese ou espermatogénese defeituosa, oligospermia transitória, disfunção menstrual e infertilidade foram reportados em doentes recebendo Metotrexato.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

4.8. Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais comuns incluem estomatite ulcerativa, leucopenia, vasculite, irritação ocular e perda de libido/impotência, náusea e tensão abdominal. Embora muito rara, ocorreram reações anafiláticas ao Metotrexato. Outras reportadas são mal-estar geral, fadiga excessiva, arrepios e febre, vertigens e resistência diminuída às infeções. No geral, a incidência e gravidade dos efeitos colaterais são considerados relacionados com a dose. As reações adversas reportadas para os vários sistemas são como segue:

Infeções e Infestações

Infeções oportunistas (por vezes fatais, ex. sépsis fatal). Foram também notificados pneumonia em doentes sob terapia com Metotrexato para doenças neoplásicas e não-

neoplásicas, sendo a mais comum a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Outras reações notificadas incluem, pneumonia, nocardioses, histoplasmoses, criptococoses, herpes zoster, hepatite H. Simplex e infecção citomegalovirus, incluindo pneumonia citomegalovirica

Doenças do sangue e do sistema linfático

Depressão da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipogamaglobulinemia, septicemia e hemorragias de vários locais.

Perturbações do foro psiquiátrico

Alterações de humor

Doenças do sistema nervoso

Cefaleias, sonolência, visão perturbada, afasia, hemiparesias e convulsões (possivelmente relacionadas com hemorragias ou complicações da cateterização intra-arterial). Após administração intratecal: convulsões, paresias, síndrome de Guillain-Barré e aumento da pressão do LCR.

Afeções oculares

Conjuntivites, visão turva

Afeções do ouvido e do labirinto

Acufeno

Cardiopatias

Pericardite, derrame pericárdico

Vasculopatias

Vasculite, hipotensão, acontecimentos tromboembólicos (ex. Tromboflebite, embolia pulmonar, trombose arterial, trombose cerebral, trombose das veias profundas ou das veias da retina).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pneumonite intersticial aguda ou crónica, muitas vezes associada com eosinofilia sanguínea podem ocorrer e foram reportadas mortes (ver parágrafo 4.4 Precauções especiais de uso). Edema pulmonar agudo foi também reportado após uso oral e intratecal. A fibrose pulmonar é rara. Uma síndrome consistindo de dor pleurítica e espessamento pleural foi reportado após altas dosagens. Hemorragia pulmonar alveolar (notificada para o metotrexato utilizado em indicações reumatológicas e outras relacionadas).

Doenças gastrointestinais

Gengivites, faringites, estomatites, anorexia, vômitos, diarreia, hematemeses, melenas, ulcerações gastrointestinais hemorrágicas, enterites, toxicidade hepática que origina atrofia aguda do fígado, necrose, degenerescência gorda, fibrose periportal ou cirrose hepática. Em raros casos o efeito do Metotrexato sobre a mucosa intestinal levou a má absorção ou a megacolon tóxico.

Afeções hepatobiliares

Toxicidade hepática resultando em aumentos significativos das enzimas hepáticas, atrofia aguda do fígado, necrose, metamorfose gorda, fibrose periportal ou cirrose ou morte podem ocorrer após administração crónica.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica, rashes eritematosos, prurido, urticária, fotosensibilidade, alterações pigmentares, alopecia, equimose, telangiectasia, acne,

furunculose. As lesões da psoríase podem ser agravadas pela exposição concomitante à radiação ultravioleta. Foi reportada ulceração da pele em doentes psoriáticos e raramente erosão dolorosa das placas psoriáticas. Foi reportado fenómeno de recaída na pele danificada pelo sol ou por radiação.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Artralgia/mialgia

Doenças renais e urinárias

Insuficiência renal, azotemia, cistites, hematúria, oogénese e espermatogénese deficientes, oligospermia transitória, disfunções menstruais, infertilidade, aborto, malformações fetais, nefropatia grave. Vaginite, úlceras vaginais, cistite, hematúria e nefropatia foram também reportadas.

Exames complementares de diagnóstico

Têm sido referidas outras reações relacionadas, ou atribuídas ao uso de Metotrexato, tais como pneumonite, alterações metabólicas, precipitação de diabetes, efeitos osteoporóticos, alteração do metabolismo celular e até morte súbita.

Houve reportes de leucoencefalopatia após Metotrexato intravenoso em altas dosagens ou em baixas dosagens após radiação crâneo-espinhal.

As reações adversas após Metotrexato intratecal são geralmente classificadas em três grupos, agudas, subagudas e crónicas. A forma aguda é uma aracnoidite química manifestada por dor de cabeça, dor das costas ou da espádua, rigidez da nuca e febre. A forma subaguda pode incluir parestesia geralmente passageira, paraplegia, paralisias nervosas e disfunção cerebelar. A forma crónica é uma leucoencefalopatia manifestada por irritabilidade, confusão, ataxia, espasticidade, ocasionalmente convulsões, demência, sonolência, coma e raramente morte. Há evidência que o uso combinado de radiação craniana e Metotrexato intratecal aumenta a incidência de leucoencefalopatia.

Um pequeno número de casos de nodulose acelerada foi reportada na literatura e não está claro se o desenvolvimento de nodulose acelerada durante a terapia com Metotrexato é um efeito colateral relacionado com o fármaco ou se é parte da história natural da doença reumatoide.

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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

Portugal

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

A Leucovorina ou Ácido Folínico é um potente agente neutralizante dos efeitos tóxicos imediatos do Metotrexato, no sistema hematopoiético. Sempre que se administrarem doses elevadas ou excessivas, pode-se administrar a leucovorina em perfusão endovenosa, em doses até 75 mg num período de 12 horas seguido de uma dose de 12 mg por via intramuscular de 6 em 6 horas, num total de 4 doses.

Quando haja motivos para suspeitar que as doses médias de Metotrexato possam ter um efeito adverso, pode-se administrar leucovorina na dose de 6 – 12 mg, por via intramuscular, de 6 em 6 horas, num total de 4 doses. Em geral, sempre que haja suspeita de sobredosagem de Metotrexato, a dose de ácido folínico deve ser igual ou mais alta que a dose de Metotrexato indutora da toxicidade e deve ser administrada dentro da primeira hora, para que se obtenha o melhor efeito. O uso do ácido folínico depois de ter passado mais de uma hora, é muito menos eficaz.

Outra terapia de suporte tal como transfusão sanguínea e diálise renal pode ser necessária. Em casos de sobredosagem maciça pode ser necessário hidratação e alcalinização urinária para prevenir a precipitação de Metotrexato e/ou seus metabolitos nos tubulos renais. Nem a hemodiálise, nem a diálise peritoneal mostraram melhorar a eliminação do Metotrexato. A depuração efetiva do Metotrexato foi reportada com hemodiálise aguda intermitente usando um dialisador de elevado fluxo.

5. Propriedades farmacológicas

Grupo Fármacoterapêutico: 16.1.3 – Medicamento antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Antimetabolitos, código ATC: L01BA01.

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

O Metotrexato é uma mistura que contém pelo menos 85% de ácido 4-amino-10-metilfólico, calculado sobre uma base anidra, e pequenas quantidades de compostos afins. O Metotrexato é antagonista do ácido fólico. Estruturalmente, o componente primário do Metotrexato difere do ácido fólico pela substituição de um grupo aminado por um grupo hidroxílico no núcleo de pteridina e pela junção de um grupo de metilo no azoto aminado entre os grupos pteroil e benzoil. O Metotrexato é um ácido fraco que se apresenta com uma cor laranja acastanhada, sob a forma de pó cristalino, praticamente insolúvel na água e no álcool.

Devem ser tomadas precauções no sentido de prevenir a inalação de partículas do produto, bem como o contacto da pele com o mesmo. O Metotrexato de sódio, apresenta-se sob a forma de um pó amarelo, solúvel em água. O Metotrexato de sódio em solução injetável tem um pH entre 7,5 e 9,0.

O Metotrexato inibe de forma reversível a dihidrofolato reductase, enzima que reduz o ácido fólico a ácido tetrahydrofólico. A inibição da formação de tetrahydrofolato limita a disponibilidade das frações de carbono-1, necessárias à síntese das purinas, e a conversão de desoxiuridilato em timidilato, na síntese do DNA e no processo da reprodução celular. A afinidade da dihidrofolato reductase com o Metotrexato é mais longínqua do que a sua afinidade com o ácido fólico ou com o ácido dihydrofólico e, por essa razão, mesmo que sejam administradas simultaneamente grandes doses de ácido fólico, não invertem os efeitos do Metotrexato. A leucovorina, uma derivada do ácido tetrahydrofólico, administrada imediatamente a seguir ao agente antineoplásico, pode bloquear os efeitos do Metotrexato. Os resultados, apurados após um estudo, indicam que o Metotrexato também é responsável por um aumento do trifosfato de desoxiadenosina intracelular, que se julga responsável pela inibição da redução da ribonucleotido e polinucleotido-ligase, enzimas envolvidas na síntese e reparação do DNA. Tecidos com índices elevados de proliferação celular, tais como: tecidos neoplásicos, epiderme de doentes com psoríase, medula óssea, revestimento do trato gastrointestinal, couro cabeludo e células fetais, são muito sensíveis aos efeitos do Metotrexato.

Pode-se desenvolver resistência ao Metotrexato, que tem sido associada ao decréscimo de retoma celular do fármaco, contudo o mecanismo exato do desenvolvimento desta resistência não está ainda devidamente estabelecido.

O Metotrexato apresenta também uma atividade imunossupressora, possivelmente resultante da inibição da multiplicação linfocitária.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Doses de 0,1 mg de Metotrexato por kg, são completamente absorvidas pelo trato gastrointestinal. Doses orais mais elevadas podem ser incompletamente absorvidas. As concentrações séricas máximas são alcançadas 0,5 a 2 horas após a administração I.V. ou I.M., e 1 a 4 horas após a administração oral. As concentrações séricas, após a administração por via oral de Metotrexato sódico, podem ser ligeiramente inferiores às verificadas após injeção I.V.

Distribuição

O Metotrexato é transportado rapidamente através das membranas celulares. O fármaco é amplamente distribuído pelos tecidos apresentando altas concentrações nos rins, vesícula biliar, baço, fígado e pele. A administração sistêmica de uma dose única de Metotrexato, inibe a síntese do DNA na epiderme dos doentes sofrendo de psoríase, durante 12-16 horas. O Metotrexato fica retido nos rins durante várias semanas e no fígado durante meses. A acumulação de Metotrexato no plasma e nos tecidos pode resultar da administração diária repetida. O fármaco não atinge concentrações terapêuticas no LCR, quando administrado oralmente ou por via parentérica. Contudo, após a administração intratecal, o Metotrexato passa para a circulação sistêmica. O pico sérico mais alto de concentração plasmática, que é similar ao que se obtém após administração oral, é atingido 2 horas após a administração intratecal. Aproximadamente 50% do fármaco, em circulação, encontra-se ligado às proteínas plasmáticas.

O Metotrexato atravessa a barreira placentária.

Eliminação

Num estudo realizado, o Metotrexato apresentou uma semivida plasmática de 2 - 4 horas, quando administrado por via I.M. Após administração oral de doses iguais ou superiores a 0,06 mg/kg, a semivida foi também de 2 - 4 horas, mas para doses de 0,037 mg/kg per os, a semivida aumentou para 8 - 10 horas.

O Metotrexato não parece ser facilmente metabolizado. O fármaco é fundamentalmente excretado por via renal, através de filtração glomerular e transporte ativo. São excretadas pequenas quantidades através das fezes, provavelmente via biliar. O Metotrexato, apresenta uma excreção bifásica padrão. Na administração I.V., são excretados até 92% de uma dose única em 24 horas, seguidos da excreção de 1 a 2% da dose retida diariamente. Num estudo efetuado, 58 - 92% de uma dose de 0,1 - 10 mg/kg de Metotrexato I.V., foram excretados na urina num período de 24 horas. Após administração oral de 0,1 mg/kg verifica-se apenas uma pequena diminuição da excreção urinária. Contudo, após a administração oral de 10 mg/kg, somente 15% da dose foram excretados na urina num período de 24 horas, e 48% em 5 dias. Cerca de 39% da maior dose oral foram recuperados nas fezes, comparativamente com 7 - 9% na administração oral de 0,1 mg/kg e com 2 - 5% na administração I.V. de 0,1 - 10 mg/kg. A excreção de Metotrexato é incompleta e a acumulação ocorre mais rapidamente, nos doentes com função renal diminuída. A administração complementar simultânea de outros ácidos orgânicos fracos, tais como os salicilatos pode suprimir a depuração de Metotrexato.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

O Metotrexato demonstrou potencial teratogénico e embriofetotóxico em estudos realizados em animais.

Os testes de genotoxicidade revelaram resultados contraditórios no que diz respeito à indução de mutações genéticas. O fármaco provocou aberrações cromossómicas / micronúcelos em testes in vitro e in vivo. No Homem, foram observados danos cromossómicos em células da medula óssea.

Os estudos de carcinogenicidade foram inconclusivos (pois o seu potencial carcinogénico no rato não foi demonstrada, pela documentação disponível).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Lista de excipientes para as concentrações de 2,5 mg/ml e 25 mg/ml:

Cloreto de Sódio

Hidróxido de Sódio

Água para injetáveis

Lista de excipientes para a concentração de 100 mg/ml:

Hidróxido de Sódio

Água para injetáveis

6.2. Incompatibilidades

Ocorre precipitação imediata ou turvação quando o Metotrexato é misturado com certas concentrações de droperidol, heparina sódica, cloridrato de metaclopramida e cloridrato de ranitidina, em seringas.

6.3. Prazo de validade

Mantido na embalagem original, nas condições nela descritas, o Fauldexato é estável até ao termo do prazo de validade.

Fauldexato 2,5 mg/ml solução injetável
18 meses.

Fauldexato 25 mg/ml solução injetável
2 anos.

Fauldexato 100 mg/ml solução injetável
30 meses.

De um ponto de vista microbiológico, recomenda-se que o produto seja utilizado imediatamente após a sua preparação. Caso não seja possível, o utilizador é responsável pelos períodos e condições de armazenagem antes da utilização. Assim, recomenda-se que após abertura do frasco a porção não utilizada, ou as soluções preparadas para perfusão, não utilizadas imediatamente, devem ser guardadas entre 2°-8°C por um período não superior a 24 horas.

6.4. Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Acondicionamento primário:

Frasco para injetáveis de vidro incolor, com ou sem revestimento plástico termo-ajustável (onco-tain), com rolha de borracha e cápsula de plástico.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Fauldexato deve ser manuseado por pessoal de saúde treinado na preparação e administração de fármacos antineoplásicos.

Tal como acontece com todos os agentes citotóxicos, o pessoal de saúde que manuseia este medicamento deve estar devidamente protegido (viseira, luvas e bata).

Fauldexato, solução injetável pronta a usar, apresenta relativamente à forma pó a vantagem de não necessitar reconstituição, sendo no entanto aconselhável que a transferência para as seringas e recipientes de perfusão I.V., seja efetuada em áreas adequadas.

O manuseamento dos agentes antineoplásicos em geral, está desaconselhado às mulheres grávidas.

Contaminação acidental

No caso de contacto acidental da solução com a pele ou os olhos, as áreas afetadas devem ser lavadas de imediato com grande quantidade de água ou solução salina isotónica. Na possibilidade de surgirem picadas na pele pode-se utilizar um creme de proteção suave. No caso dos olhos serem afetados deve-se consultar o médico. Se ocorrer derramamento acidental da solução deve-se pedir apoio a pessoal especializado que, com os respetivos cuidados de proteção, proceda à limpeza das áreas contaminadas, lavando duas vezes com água abundante e utilizando esponja própria para o efeito.

Após descontaminação devem-se colocar todos os desperdícios e materiais utilizados na limpeza, em saco plástico, que deverá ser selado e rotulado com a indicação:

"DESPERDÍCIO CITOTÓXICO", para posterior incineração.

O tratamento acima referido, deve ser também dado às seringas, frascos, materiais absorventes ou quaisquer outros materiais que tenham estado em contacto com a solução de Metotrexato.

Linhas de orientação para a manipulação de citostáticos

Os fármacos antineoplásicos devem ser preparados e administrados por pessoal treinado na manipulação segura de preparação da solução.

Operações tais como a reconstituição do pó e transferência para as seringas devem ser realizadas em áreas apropriadas.

O pessoal responsável por estes procedimentos deve utilizar proteção adequada como vestuário, luvas, óculos e máscara.

As mulheres grávidas não devem manipular agentes citotóxicos.

Após descontaminação devem-se colocar as seringas, e/ou Frascos para injetáveis contendo resíduos das soluções, esponjas e todo o restante material contaminado em saco de plástico, que será selado e rotulado com a designação "DESPERDÍCIO CITOTÓXICO" e incinerado de acordo com os procedimentos e exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.

Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

N.º de registo: 8753202 - 5 unidades solução injetável, 5 mg/2 ml, frasco para injetáveis
N.º de registo: 8753210 - 5 unidades solução injetável, 50 mg/2 ml, frasco para injetáveis
N.º de registo: 8753228 - 5 unidades solução injetável, 100 mg/4 ml, frasco para injetáveis
N.º de registo: 8753236 - 1 unidade solução injetável, 500 mg/20 ml, frasco para injetáveis
N.º de registo: 8753244 - 1 unidade solução injetável, 1 g/10 ml, frasco para injetáveis
N.º de registo: 8753269 - 1 unidade solução injetável, 5 g/50 ml, frasco para injetáveis

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

Data da primeira autorização: 9 de agosto 1990

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2020