

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

Fauldexato 2,5 mg/ml solução injetável

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:

Fauldexato 2,5 mg/ml solução injetável contém 8,4 mg de sódio por frasco de 2 ml

Fauldexato 25 mg/ml solução injetável

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:

Fauldexato 25 mg/ml solução injetável contém 10,5 mg de sódio por frasco de 2 ml
Fauldexato 25 mg/ml solução injetável contém 18,32 mg de sódio por frasco de 4 ml
Fauldexato 25 mg/ml solução injetável contém 96,2 mg de sódio por frasco de 20 ml

Fauldexato 100 mg/ml solução injetável

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:

Fauldexato 100 mg/ml solução injetável contém 111,1 mg de sódio por frasco de 10 ml
Fauldexato 100 mg/ml solução injetável contém 558,1 mg de sódio por frasco de 50 ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Fauldexato está indicado no tratamento de:

Doenças neoplásicas

- Leucemia linfoblástica aguda

- Leucemia meníngea
- Linfoma meníngeo
- Linfoma maligno não-Hodgkin
- Micose fungoide (linfoma cutâneo das células T)
- Coriocarcinoma
- Tumores das células germinais do ovário
- Tumores trofoblásticos
- Cancro da mama
- Cancro dos pulmões
- Cancro da bexiga
- Cancro espinocelular da cabeça e pescoço
- Osteossarcoma (cancro dos ossos)

Doenças não neoplásicas

- Psoríase
- Artrite reumatoide
- Doença do enxerto versus hospedeiro nos transplantes de 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 do tratamento é de uma forma geral avaliada pela análise quantitativa da gonadotrofina coriônica 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 coriônica 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 8º dia, por via IV, 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 antileucémica.

Alguns doentes, sofrendo de leucemia aguda, apresentam invasão leucémica do Sistema Nervoso Central (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 leucémicas no líquido cefalorraquidiano (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 terapêutica adequada, 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 leucémica, 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 leucémica, 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 sistémica.

Por esta razão, a terapêutica sistémica com metotrexato deverá ser apropriadamente ajustada, reduzida ou administrada de forma descontínua. O envolvimento leucémico 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 terapêutica 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.

O médico prescritor deverá especificar o dia da administração na receita médica.

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

O seguinte esquema posológico baseia-se na idade do doente em vez da área de superfície corporal dado que o volume do LCR atinge o valor do de um adulto antes da área de superfície corporal. Nas crianças deverá ser usada uma posologia constante, do seguinte modo:

- idade inferior a 1 ano: 6 mg
- 1 ano de idade: 8 mg
- 2 anos de idade: 10 mg
- 3 ou mais anos de idade: 12 mg

Ver secção 4.4 para advertências sobre radioterapia concomitante do SNC.

Populações especiais

Idosos

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

Utilização em doentes com compromisso renal – ajustes posológicos

O metotrexato é excretado de forma significativa pelos rins e, portanto, deve ser usado com precaução em doentes com compromisso renal (ver secções 4.3 e 4.4). O médico pode ter de ajustar a dose para evitar a acumulação do medicamento. A tabela abaixo fornece as doses iniciais recomendadas em doentes com compromisso renal. Poderá ser necessário efetuar ajustes de dose adicionais devido à ampla variabilidade farmacocinética interindividual.

Tabela 1 a. Ajustes de dose para doses de metotrexato <100 mg/m² em doentes com insuficiência renal

Depuração da Creatinina (ml/min)	% da Dose Padrão a Administrar
> 60	100
30-59	50
< 30	O metotrexato não deve ser administrado.

Tabela 1 b. Ajustes de dose para doses de metotrexato > 100 mg/m² em doentes com insuficiência renal

Depuração da Creatinina (ml/min)	% da Dose Padrão a Administrar
> 80	100
= ~ 80	75
= ~ 60	63
< 60	O metotrexato não deve ser administrado.

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 isotónica, 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 HIPERTÓNICA, 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 insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) para doses de metotrexato <100 mg/m² e insuficiência renal moderada (depuração da creatinina inferior a 60 ml/min) para doses de metotrexato > 100 mg/m² (ver secção 4.2);
- Amamentação. Adicionalmente, para indicações não-oncológicas: gravidez (ver secção 4.6);
- Em situações de infeções ativas;
- Em situações de síndrome de imunodeficiência comprovada ou com evidência laboratorial;
- Alcoolismo;
- Estomatite, úlceras na cavidade oral e doença gastrointestinal ulcerativa ativa conhecida;
- Vacinação concomitante com vacinas vivas.

Solventes contendo conservantes não podem ser utilizados para terapêutica intratecal ou de dose elevada de metotrexato.

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 de efeitos tóxicos poderem ocorrer em qualquer momento do tratamento, os doentes 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 terapêutica com metotrexato deverá ser efetuada com cuidado, com consideração adequada de posterior necessidade do fármaco e atenção para possível recorrência da toxicidade.

Deve ter-se precaução quando se administram doses elevadas de metotrexato em doentes sujeitos a terapêutica com inibidores da bomba de prótons. Estudos populacionais farmacocinéticos publicados e casos notificados sugerem que o uso concomitante de inibidores da 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 da bomba de prótons, no entanto, não foram observados quando o metotrexato foi administrado com ranitidina. Não obstante, não foi concluído qualquer estudo válido de interação entre metotrexato e a ranitidina.

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 podem estar diminuídas. 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 recomendada.

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 avaliação 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.

Podem ocorrer linfomas malignos em doentes a receber doses baixas de metotrexato. Estes linfomas podem regredir após descontinuação do metotrexato, sem necessidade de tratamento.

A administração concomitante de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD's) hepatotóxicos ou hematotóxicos (por ex. leflunomida) não é aconselhável.

Pode ocorrer pneumonite intersticial aguda ou crónica, muitas vezes associada com eosinofilia sanguínea 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 à 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 doentes 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 restrito às formas refratárias e incapacitantes que não respondem adequadamente a outras formas de terapêutica, mas somente quando o diagnóstico foi bem estabelecido por biópsia e/ou após consulta dermatológica.

Deve ser enfatizado ao doente tratado para artrite reumatóide e psoríase que a dose recomendada deve ser tomada apenas uma vez por semana. O prescriptor deve especificar o dia da administração na receita. Os doentes devem ser instruídos sobre a importância de aderir às doses semanais e que a utilização diária incorreta da dose recomendada levou a uma toxicidade fatal (ver secções 4.2 e 4.9).

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

O metotrexato pode ser hepatotóxico, particularmente em alta dosagem ou com terapêutica prolongada. Foram reportados casos de atrofia hepática, necrose, cirrose, esteatose e fibrose periportal.

O metotrexato mostrou ser teratogénico; causou morte fetal e/ou anomalias congénitas. Deste modo não é recomendado em mulheres com potencial de concepção a menos que haja evidência médica apropriada que os benefícios esperados se sobreponham aos riscos considerados. Doentes grávidas com psoríase não deverão receber metotrexato.

A função renal deve ser monitorizada frequentemente por testes de função renal e análises à urina, durante e após o tratamento. Deve ter-se especial cuidado caso exista insuficiência renal significativa. Se os níveis de creatinina sérica estiverem aumentados, a dose deve ser reduzida. Se a depuração da creatinina for inferior a 30 ml/min, o tratamento com metotrexato não deve ser administrado. Se a depuração da creatinina for inferior a 60 ml/min, doses de metotrexato > 100 mg/m² não devem ser administradas (ver secções 4.2 e 4.3).

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 (comprimidos de 625 mg 5 vezes de três em três horas) ou acetazolamida (500 mg por via oral quatro vezes ao dia). O tratamento com doses de metotrexato > 100 mg/m² não deve ser iniciado com valores de pH urinário inferiores a 7,0. A alcalinização da urina deve ser testada por monitorização repetida do pH (valor superior ou igual a 6,8) durante, pelo menos, as primeiras 24 horas após o início da administração do metotrexato. 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 em dano renal adicional.

Uma vez que o metotrexato é eliminado principalmente através dos rins, são esperadas concentrações aumentadas na presença de insuficiência renal, o que pode resultar em reações adversas graves.

Se houver a possibilidade de insuficiência renal (por exemplo, em idosos), a monitorização deve ocorrer em intervalos mais curtos. Isto aplica-se, em particular, quando são administrados concomitantemente medicamentos que afetam a eliminação do metotrexato, ou que causam danos nos rins (por ex., AINEs) ou que podem potencialmente levar a uma diminuição da hematopoiese.

Se o doente apresentar fatores de risco, como distúrbios da função renal, incluindo insuficiência renal ligeira, a administração combinada com AINEs não é recomendada. A desidratação também pode intensificar a toxicidade do metotrexato.

Diarreia e estomatite ulcerativa são efeitos tóxicos frequentes e requerem interrupção da terapêutica; caso contrário pode ocorrer enterite hemorrágica e morte por perfuração intestinal.

Efusões pleurais e ascites devem ser drenadas antes do início da terapêutica com metotrexato.

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

Recomenda-se um raio X ao tórax antes do início da terapêutica com metotrexato.

Dever-se-á ter em consideração 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 compromisso renal, ascite ou outros derrames, devido ao prolongamento da semivida sérica.

Suplementação com folatos

Os estados deficitários em folatos podem aumentar a toxicidade do metotrexato.

Tem sido comunicado que a administração concomitante de antagonistas dos folatos, tais como trimetoprim/sulfametoxazol causa, em casos raros, pancitopenia megaloblástica aguda.

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

Em doentes com artrite reumatoide, incluindo artrite idiopática juvenil poliarticular, ou psoríase, o ácido fólico ou o ácido folínico podem reduzir as toxicidades do metotrexato, tais como sintomas gastrointestinais, estomatite, alopecia e elevação das enzimas hepáticas.

Antes de tomar um suplemento de folatos, é aconselhável verificar os níveis de vitamina B12, particularmente em adultos com mais de 50 anos de idade, pois a administração de folatos pode mascarar os sintomas da deficiência em vitamina B12.

O metotrexato deverá ser usado com extremo cuidado na presença de infeção, úlcera péptica, colite ulcerosa, debilidade e na idade extremamente jovem ou idosa. Se ocorrer leucopenia profunda durante a terapêutica, a infeção bacteriana poderá ocorrer ou tornar-se uma ameaça. A interrupção do fármaco e terapêutica antibiótica adequada são geralmente indicadas. Na depressão da medula óssea grave podem ser necessárias transfusões sanguíneas ou de plaquetas.

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

Apesar de haver registos de o metotrexato causar danos nos cromossomas das células somáticas animais e nas células da medula óssea humana, estes efeitos são transitórios e reversíveis. Em doentes tratados com metotrexato, não há evidências suficientes para permitir uma avaliação conclusiva sobre qualquer risco aumentado de neoplasia.

Fertilidade

Tem sido notificado que o metotrexato causa compromisso da fertilidade, oligospermia, disfunção menstrual e amenorreia em seres humanos, durante a administração e por um curto período após a descontinuação do tratamento, ao afetar a espermatogénese e oogénese durante o período de administração — efeitos estes que parecem ser reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Teratogenicidade – risco reprodutivo

O metotrexato provoca embriotoxicidade, aborto e malformações fetais em seres humanos. Por isso, os possíveis efeitos na reprodução, perda da gravidez e malformações congénitas devem ser discutidos com as doentes em idade fértil (ver secção 4.6). Em indicações não oncológicas, deve ser confirmada a ausência de gravidez antes da utilização de Fauldexato. Se forem tratadas mulheres em idade fértil, devem ser utilizados métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, seis meses após o mesmo.

Para aconselhamento contraceptivo em homens, ver secção 4.6.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em doentes a receber metotrexato, principalmente em associação com outros medicamentos imunossupressores. A LMP pode ser fatal e deve ser considerada no diagnóstico diferencial de doentes imunodeprimidos que apresentem início ou agravamento de sintomas neurológicos.

Fotossensibilidade

Foi observada fotossensibilidade manifestada por uma reação exagerada de queimadura solar em determinadas pessoas que tomam metotrexato (consulte a secção 4.8). A exposição à luz solar intensa ou aos raios ultravioleta (UV) deve ser evitada, exceto por indicação médica. Os doentes devem usar proteção solar adequada para se protegerem da luz solar intensa.

Estudo da função hepática

O tratamento não deve ser iniciado ou deve ser descontinuado se existirem anomalias persistentes ou significativas nos testes da função hepática, noutros exames complementares não invasivos da fibrose hepática, ou em biopsias hepáticas.

Foram comunicados aumentos temporários das transaminases para duas ou três vezes o limite superior do normal com uma frequência de 13%-20%. A elevação persistente das enzimas hepáticas e/ou a diminuição da albumina sérica poderão ser indicadores de hepatotoxicidade grave. No caso de um aumento persistente das enzimas hepáticas, deve considerar-se a redução da dose ou a descontinuação da terapêutica.

Alterações histológicas, fibrose e, mais raramente, cirrose hepática poderão não ser precedidas de valores anormais nos testes da função hepática. Existem casos de cirrose com valores normais das transaminases. Por conseguinte, devem ser considerados métodos de diagnóstico não invasivos para a monitorização do estado hepático, para além dos testes da função hepática. Deve ser considerada uma biopsia hepática caso a caso, tendo em conta as comorbilidades e a história clínica do doente, bem como os riscos relacionados com a biopsia. Os fatores de risco para hepatotoxicidade incluem consumo anterior de álcool em excesso, elevação persistente das enzimas hepáticas, antecedentes de doença hepática, história familiar de doenças hepáticas hereditárias, diabetes *mellitus*, obesidade, administração prévia de fármacos ou produtos químicos hepatotóxicos e tratamento prolongado com metotrexato.

Não devem ser administrados medicamentos hepatotóxicos adicionais durante o tratamento com metotrexato, a menos que seja manifestamente necessário. O consumo de álcool deve ser evitado (ver secções 4.3 e 4.5). Deve proceder-se a uma monitorização mais apertada das enzimas hepáticas em doentes a tomar outros medicamentos hepatotóxicos concomitantemente.

Deve-se proceder com maior vigilância no caso de doentes com diabetes *mellitus* insulino-dependente, pois durante a terapêutica com metotrexato ocorreram casos isolados de desenvolvimento de cirrose hepática, sem qualquer elevação das transaminases.

População pediátrica

O metotrexato deve ser usado com precaução extrema em doentes muito jovens.

Idosos

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

Fauldexato solução injetável contém sódio

Fauldexato 2,5 mg/ml solução injetável frasco de 2 ml contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco. Os doentes com dietas com baixo teor em sódio podem ser informados que este medicamento é praticamente "isento de sódio".

Fauldexato 25 mg/ml solução injetável frasco de 2 ml contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco. Os doentes com dietas com baixo teor em sódio podem ser informados que este medicamento é praticamente "isento de sódio".

Fauldexato 25 mg/ml solução injetável frasco de 4 ml contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco. Os doentes com dietas com baixo teor em sódio podem ser informados que este medicamento é praticamente "isento de sódio".

Fauldexato 25 mg/ml frasco de 20 ml contém 96,2 mg de sódio por frasco, equivalente a 4,81% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Fauldexato 100 mg/ml frasco de 10 ml contém 111,1 mg de sódio por frasco, equivalente a 5,55% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Fauldexato 100 mg/ml frasco de 50 ml contém 558,1 mg de sódio por frasco, equivalente a 27,9% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Fauldexato 100 mg/ml frasco de 50 ml contém um nível de sódio elevado. O teor em sódio deve ser especialmente considerado quando é administrado a doentes com dieta com baixo teor em sal.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

O metotrexato está ligado parcialmente 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-aminobenzoico, agentes anti-inflamatórios ácidos, conduzindo a um potencial aumento 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, antibióticos, hipoglicemiantes ou diuréticos não devem ser dados concomitantemente até que o significado destas verificações seja estabelecido.

A administração concomitante de metamizol e metotrexato pode aumentar o efeito hematotóxico do metotrexato, principalmente em doentes idosos. Consequentemente, a coadministração deve ser evitada.

Agentes de quimioterapia

Citarabina: o metotrexato intratecal administrado concomitantemente com citarabina I.V. pode aumentar o risco de acontecimentos adversos neurológicos graves, tais como cefaleias, paralisia, coma e episódios tipo AVC.

L-asparaginase: tem sido comunicado que a administração de L-asparaginase antagoniza o efeito do metotrexato.

Mercaptopurina: o metotrexato aumenta os níveis plasmáticos da mercaptopurina. Por conseguinte, a associação de metotrexato e mercaptopurina poderá necessitar de ajuste posológico.

Preparações vitamínicas contendo ácido fólico ou seus derivados podem diminuir a eficácia do metotrexato.

Deverá tomar-se cuidado quando AINE e salicilatos são administrados concomitantemente com o metotrexato. Foi reportado que estes fármacos podem reduzir a excreção tubular do metotrexato e, deste modo, aumentar a sua toxicidade. O uso concomitante de AINE e salicilatos tem sido associado com toxicidade fatal por metotrexato. No entanto, doentes em regimes de dose constantes de AINE receberam doses concomitantes de metotrexato sem problemas observados.

O transporte tubular renal do metotrexato pode ser inibido pela administração concomitante de ciprofloxacina levando ao aumento potencial dos níveis plasmáticos do metotrexato. Pode aumentar o risco de reações tóxicas associadas ao metotrexato. Assim, os doentes sob terapêutica com metotrexato devem ser cuidadosamente monitorizados quando há indicações de terapêutica concomitante com ciprofloxacina. O transporte tubular renal

está também diminuído pela probenecida e penicilinas; o seu uso com metotrexato deverá ser cuidadosamente monitorizado.

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

Anestesia com protóxido de azoto

A utilização de protóxido de azoto potencia o efeito do metotrexato sobre o metabolismo do ácido fólico, produzindo maior toxicidade, tal como mielossupressão e estomatite graves e imprevisíveis e, no caso de administração intratecal, maior neurotoxicidade grave e imprevisível. Embora este efeito possa ser reduzido através da administração de folinato de cálcio, a utilização concomitante de protóxido de azoto e metotrexato deve ser evitada.

Foram notificadas reações adversas, principalmente de natureza pulmonar, em doentes a receberem metotrexato concomitantemente com infliximab.

Foi notificada depressão da medula óssea grave após uso concomitante de metotrexato e Cotrimoxazole ou Trimetoprim. O uso concomitante deverá provavelmente ser evitado.

O uso de óxido nítrico para anestesia potencia o efeito de metotrexato no metabolito do folato, levando a uma maior toxicidade assim como mielossupressão imprevisível grave, estomatite e neurotoxicidade com administração intratecal. Este efeito pode ser reduzido recorrendo à recuperação do ácido folínico.

Um risco aumentado de hepatite foi reportado após uso de metotrexato com o metabolito da acitretina, o etretinato. Consequentemente, o uso concomitante de metotrexato e acitretina deverá ser evitado.

Há evidências de interação farmacodinâmica, que pode levar a encefalopatia, entre o metotrexato e a citarabina.

O tratamento com mais de um DMARD em diferentes esquemas está a ser testado, no entanto, há pouca evidência disponível para avaliar o benefício. Uma meta-análise de cinco diferentes combinações de DMARD demonstrou, que, embora a eficácia seja superior à dos 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 (ver secção 4.3).

Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com metotrexato e até seis meses após o mesmo, deve ser fornecido aconselhamento médico relativamente ao risco de efeitos nocivos no bebé associados ao tratamento e devem ser efetuados exames ecográficos para confirmar um desenvolvimento fetal normal. Em estudos em animais, o metotrexato revelou toxicidade reprodutiva, especialmente durante o primeiro trimestre (ver secção 5.3). O metotrexato demonstrou ter efeitos teratogénicos em seres humanos; foram notificados casos de morte fetal, abortos e/ou anomalias congénitas (por ex. craniofaciais, cardiovasculares, do sistema nervoso central e relacionadas com os membros).

O metotrexato é um potente agente teratogénico nos seres humanos, indutor de um risco aumentado de abortos espontâneos, da restrição do crescimento intrauterino e de malformações congénitas em caso de exposição durante a gravidez.

- Foram notificados abortos espontâneos em 42,5% das mulheres grávidas expostas ao tratamento com doses baixas de metotrexato (menos de 30 mg/semana), em comparação com uma taxa de 22,5% notificada no grupo comparativo de mulheres com a doença tratadas com medicamentos que não o metotrexato.

- Ocorreram anomalias congénitas major em 6,6% dos nados vivos em mulheres expostas ao tratamento com doses baixas de metotrexato (menos de 30 mg/semana) durante a gravidez, em comparação com aproximadamente 4% dos nados vivos no grupo comparativo de mulheres com a doença tratadas com medicamentos que não o metotrexato.

Não existem dados suficientes relativamente à exposição a doses de metotrexato superiores a 30 mg/semana durante a gravidez, mas prevê-se que as taxas de abortos espontâneos e de malformações congénitas sejam mais elevadas, em particular com doses normalmente utilizadas em indicações oncológicas.

Foram descritas gravidezes normais quando o metotrexato foi descontinuado antes da conceção.

Quando utilizado em indicações oncológicas, o metotrexato não deve ser administrado durante a gravidez, em particular durante o primeiro trimestre da gravidez. Em cada caso individual, o benefício do tratamento deve ser avaliado em relação aos possíveis riscos para o feto. Caso o medicamento seja utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar enquanto esteja a tomar metotrexato, esta deverá ser informada dos riscos potenciais para o feto.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em mulheres

As mulheres não podem engravidar durante o tratamento com metotrexato e devem utilizar-se métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com metotrexato e, pelo menos, até 6 meses após o tratamento (ver secção 4.4). Antes de iniciar o tratamento, as mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas do risco de malformações associadas ao metotrexato e deve excluir-se definitivamente qualquer hipótese de gravidez, tomando as medidas adequadas, por ex. um teste de gravidez. Durante o tratamento, os testes de gravidez devem ser repetidos conforme clinicamente necessário (por ex. após qualquer intervalo na contraceção). As doentes com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas relativamente à prevenção e ao planeamento da gravidez.

Para o tratamento da psoríase ou da artrite reumatoide, a administração de 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 conceção durante e por, pelo menos, seis meses após a interrupção do tratamento com metotrexato em mulheres e 3 meses após a interrupção do tratamento com metotrexato em homens.

Na quimioterapia do cancro, o metotrexato não deverá ser usado em mulheres já grávidas ou em idade fértil que engravidem, 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

O metotrexato afeta a espermatogénese e a oogénese e pode diminuir a fertilidade. Nos seres humanos, foi notificado que o metotrexato causa oligospermia, disfunção menstrual e amenorreia. Na maioria dos casos, estes efeitos parecem ser reversíveis após a descontinuação do tratamento. Em indicações oncológicas, todas as mulheres que estejam a planear engravidar devem ser aconselhadas a consultar um centro de aconselhamento genético, se possível, antes do tratamento, e os homens devem procurar aconselhamento acerca da possibilidade de recorrerem à preservação de esperma antes de iniciarem o tratamento, uma vez que o metotrexato pode ser genotóxico em doses elevadas (ver secção 4.4). A conceção deve ser evitada durante o período de administração de metotrexato e por, pelo menos, 6 meses após a sua descontinuação em mulheres. Os doentes e os seus parceiros devem ser advertidos quanto a este efeito.

Contraceção em homens

Desconhece-se se o metotrexato está presente no esperma. O metotrexato demonstrou ser genotóxico em estudos em animais, pelo que o risco de efeitos genotóxicos nos espermatozoides não pode ser completamente excluído. A evidência clínica limitada não indica um risco aumentado de malformações ou de aborto após a exposição paterna a doses baixas de metotrexato (menos de 30 mg/semana). Relativamente a doses mais elevadas, não existem dados suficientes para estimar os riscos de malformações ou de aborto após a exposição paterna.

Como medida de precaução, recomenda-se aos doentes do sexo masculino sexualmente ativos ou às suas parceiras que utilizem métodos contraceptivos de forma efetiva durante o tratamento do doente do sexo masculino e durante, pelo menos, 3 meses após a descontinuação do tratamento com metotrexato. Os homens não devem doar esperma durante o tratamento e durante 3 meses após a descontinuação de metotrexato.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Fauldexato sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os efeitos podem incluir tonturas e fadiga (ver secção 4.8).

4.8. Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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. As 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).

Lista de reações adversas

As categorias de frequências são definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muito raras ($< 1/10.000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecido
Infeções e infestações			Sépsis		Infeções (incluindo sépsis fatal); pneumonia; pneumonia por Pneumocystis jiroveci; nocardiose; histoplasmose; criptococose; herpes zoster; hepatite por H. simplex; H. simplex disseminado; infeção por citomegalovírus (incluindo pneumonia por citomegalovírus); reativação da infeção pelo vírus da hepatite B; agravamento da infeção pelo vírus da hepatite C
Neoplasias		Linfoma (incluindo		Síndrome de	

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecido
benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)		linfoma reversível)		lise tumoral*	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Falência da medula óssea; anemia; trombocitopenia		Anemia aplástica; doenças linfoproliferativas	Agranulocitose; pancitopenia; leucopenia; neutropenia; linfadenopatia e doenças linfoproliferativas (incluindo reversíveis); eosinofilia; anemia megaloblástica
Doenças do sistema imunitário		Reações anafilactoides		Hipogamaglobulinemia	
Doenças do metabolismo e da nutrição			Diabetes		
Perturbações do foro psiquiátrico			Alteração do humor; disfunção cognitiva transitória		
Doenças do sistema nervoso	Parestesia	Hemiparesia; encefalopatia/ leucoencefalopatia*; convulsões*; cefaleias	Paresia; disartria; afasia; sonolência	Afeções do nervo craniano; parestesia/hipostesia	Pressão do LCR aumentada; neurotoxicidade; aracnoidite; paraplegia; estupor; ataxia; demência; tonturas; síndrome de encefalopatia posterior reversível (doentes pediátricos); síndrome de Guillain-Barré
Afeções oculares			Visão turva; alterações visuais graves	Cegueira transitória/ perda visual; conjuntivite	
Afeções do ouvido e do labirinto					Acufeno
Cardiopatias			Hipotensão	Derrame pericárdico; pericardite	
Vasculopatias			Acontecimentos tromboembólicos (incluindo trombose	Vasculite	

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecido
			cerebral, trombose arterial, embolismo pulmonar, trombose venosa profunda, tromboflebite, trombose da veia da retina)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Pneumonite intersticial (incluindo casos fatais); derrame pleural	Fibrose respiratória; faringite		Doença pulmonar intersticial crónica; alveolite; dispneia; dor torácica; hipoxia; tosse; edema pulmonar agudo; hemorragia pulmonar alveolar (notificada para o metotrexato utilizado em indicações reumatológicas e outras relacionadas).
Doenças gastrointestinais		Pancreatite; apetite diminuído; vômitos; diarreia; estomatite	Ulceração e hemorragia gastrointestinais; melena; enterite; gengivite; malabsorção; megacólon tóxico	Hematemese	Perfuração intestinal; peritonite não infecciosa; glossite; náuseas
Afeções hepatobiliares		Elevação das enzimas hepáticas	Fibrose e cirrose crónicas; hepatite aguda; hepatotoxicidade	Diminuição da albumina sérica	Insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell); síndrome de Stevens-Johnson; alopecia; reações de fotossensibilidade	Eritema multiforme; erupção eritematosa; erosão dolorosa de placas psoriáticas; ulceração cutânea; urticária; acne; equimose; alteração da pigmentação; prurido	Furunculose; telangiectasia	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos; dermatite; petéquias; exfoliação cutânea/dermatite exfoliativa
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e			Artralgia/mialgia; osteoporose; fraturas de esforço		Osteonecrose do maxilar (secundária a doenças linfoproliferativas)

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecido
ósseas					
Doenças renais e urinárias		Insuficiência renal; nefropatia	Disúria	Hematúria; azotemia; cistite	Proteinúria
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais		Defeitos fetais	Aborto		Morte fetal
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção menstrual	Defeitos na ovogénese/ Espermatogénese; impotência; infertilidade; perda da libido; oligospermia transitória; corrimento vaginal	Disfunção urogenital; úlceras vaginais
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Nódulo	Morte súbita	Pirexia; arrepios; mal-estar geral; fadiga; edema; reação no local da injeção; necrose no local da injeção

*administração parentérica apenas

Descrição de reações adversas selecionadas

Um pequeno número de casos de surgimento de nódulos foi reportado na literatura e não está claro se o seu desenvolvimento durante a terapêutica 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.:

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.

Sintomas de sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem oral, por vezes fatais, devido à toma incorreta 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.

Os sintomas de sobredosagem intratecal são geralmente sintomas a nível do SNC, incluindo cefaleias, náuseas e vômitos, ataques ou convulsões e encefalopatia tóxica aguda. Nalguns casos não foram notificados sintomas. Foram notificados casos fatais após sobredosagem intratecal. Nestes casos, foi também notificada herniação cerebelar associada a aumento da pressão intracraniana e encefalopatia tóxica aguda.

Tratamento recomendado

O ácido folínico está indicado para diminuir a toxicidade e contrariar os efeitos da administração inadvertida de sobredosagens de metotrexato. A administração de ácido folínico 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 folínico, diminui a eficácia do ácido folínico para contrariar a toxicidade. A monitorização das concentrações plasmáticas de metotrexato é essencial para determinar a posologia e duração ótimas do tratamento com ácido folínico.

Nos casos de sobredosagem acentuada, 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 aumentem 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.

A sobredosagem acidental intratecal pode requerer suporte sistémico intensivo, ácido folínico sistémico (intravenoso) em alta dose, diurese alcalina, e rápida drenagem do LCR e perfusão ventrículo-lombar.

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

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 inibe de forma reversível a dihidrofolato reductase, enzima que reduz o ácido fólico a ácido tetrahydrofolato. 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 dihydrofolico e, por essa razão, mesmo que sejam administradas simultaneamente grandes doses de ácido fólico, não invertem os efeitos do metotrexato. A

leucovorina, um derivado do ácido tetraidrofólico, se 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.

Eficácia e segurança clínicas

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 gastro-intestinal. 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 sistémica 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 sistémica. 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.

Biotransformação

A semivida terminal média é de 6-7 horas e apresenta considerável variação (3-17 horas). A semivida pode ser prolongada para 4 vezes a duração normal em doentes com terceiros espaços (derrame pleural, ascites). Aproximadamente 10% do metotrexato administrado é metabolizado intra-hepaticamente. O principal metabolito é o 7-hidroximetotrexato.

O metotrexato atravessa a barreira placentária em ratos e macacos.

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., é excretado 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., foi excretada 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 foi excretada na urina num período de 24 horas, e 48% em 5 dias. Cerca de 39% da maior dose oral foram recuperada 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 embrio-fetotóxico em estudos realizados em animais. Os testes de genotoxicidade revelaram resultados contraditórios no que diz respeito à indução de mutações genéticas. O fármaco provocou anomalias cromossómicas / micronúcelos em testes in vitro e in vivo. No Homem, foram observadas anomalias cromossómica em células da medula óssea. Os estudos de carcinogenicidade foram inconclusivos (pois o seu potencial carcinogénico no rato não foi demonstrado, pela documentação disponível).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos 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 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 relacionados.

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.

Fauldexato deve ser manuseado por profissionais de saúde treinados na preparação e administração de fármacos antineoplásicos.

Tal como acontece com todos os agentes citotóxicos, o profissional 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 de 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 eventualidade de surgirem picadas na pele pode-se utilizar um creme de proteção suave. No caso de os olhos serem afetados deve-se consultar o médico. Se ocorrer derramamento acidental da solução deve-se pedir apoio a profissionais especializados que, com os respetivos cuidados de proteção, procedam 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 profissionais treinados em manipulação segura da preparação da solução.

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

O profissional 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 num 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
Data da última renovação: 26 de junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2025