RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ledertrexato 2,5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 2,5 mg de metotrexato.

Excipiente(s) com efeito conhecido:
Cada comprimido contém 66,166 mg de lactose mono-hidratada.
Cada comprimido contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Ledertrexato está indicado no tratamento de doenças neoplásicas:
- Coriocarcinoma
- Corioadenoma destruens
- Mola hidatiforme
- Leucemia linfoblástica aguda
- Cancro da mama
- Cancros epidermoides da cabeça e pescoço
- Micose fungoide (linfoma cutâneo das células T)
- Cancro do pulmão
- Linfoma não-Hodgkin
- Osteossarcoma

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

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

Psoríase, artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil poliarticular

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

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

Para as indicações psoríase, artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil poliarticular o médico prescritor deverá especificar o dia da toma na receita médica.

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

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

Dose de metotrexato	Nível de metotrexato às 48 h (M)	Tempo (h) após administração de metotrexato	Dose de ácido folínico	
			mg/m2 cada 6 h	Número de doses
50 – 250 mg/kg durante 6 h	< 5 × 10-7	48	15	7
	≥ 5 × 10-7	48	15	8
	≥ 1 × 10-6	48	100	8
	≥ 2 × 10-6	48	200	8
	≥ 5 × 10-6	96	Continuar regime anterior até nível ≤ 5 × 10-8	

Inclui pré-hidratação durante 12 horas para estabelecer uma diurese alcalina utilizando 1,5 l/m^2 de fluido contendo 10 mEq de bicarbonato e 20 mEq KCl/l (o pH da urina deve ser ≥ 7.0).

Micose fungoide (linfoma cutâneo das células T)
A administração de metotrexato em monoterapia parece conduzir a uma resposta clínica em até 50% dos doentes tratados. Na fase inicial a posologia é, habitualmente, de 5 a 50 mg uma vez por semana. A necessidade de redução da dose ou de interrupção do tratamento é determinada pela resposta do doente e pela monitorização dos parâmetros hematológicos.
O metotrexato tem também sido administrado duas vezes por semana em doses de 15 a 37,5 mg, em doentes que não responderam adequadamente à terapêutica semanal.
Numa fase mais avançada da doença tem sido utilizada quimioterapia combinada que inclui a administração por via intravenosa de metotrexato em doses mais altas e de resgate pelo ácido folínico.

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

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

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

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

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

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

Idosos

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

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 2 a. Ajustes de dose para doses de metotrexato <100 mg /m2 em doentes com compromisso renal

Depuração da creatinina (ml/min)	% da dose a administrar
>60	100
30-59	50
<30	O metotrexato não pode ser administrado

Tabela 2 b. Ajustes de dose para doses de metotrexato > 100 mg /m2 em doentes com compromisso renal

Depuração da creatinina (ml/min)	% da dose a administrar
>80	100
= ~80	75
= ~60	63
<60	O metotrexato não pode ser administrado

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

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

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

Os comprimidos de Ledertrexato podem ser administrados independentemente das refeições.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Amamentação (ver secção 4.6).
- Compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) para doses de metotrexato <100 mg/m2, e compromisso renal moderado (depuração da creatinina inferior a 60 ml/min) para doses de metotrexato >100 mg/m2 (ver secção 4.2).

Adicionalmente, as seguintes contraindicações são aplicáveis para as indicações não-oncológicas:
Alcoolismo, doença hepática alcoólica ou outra doença hepática crónica.
Síndromes de imunodeficiência evidente ou provas laboratoriais de síndromes de imunodeficiência.
Discrasias sanguíneas pré-existentes, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa.
Gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Para as indicações psoríase, artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil poliarticular

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

O médico prescritor deve certificar-se de que os doentes compreendem que Ledertrexato (metotrexato) deve ser tomado uma única vez por semana.
Os doentes devem ser instruídos acerca da importância de aderir às tomas uma vez por semana.

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

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

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

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

O metotrexato provoca hepatotoxicidade, fibrose hepática e cirrose, embora, regra geral, apenas após uma administração prolongada.

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

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

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.

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

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

O metotrexato sai lentamente dos compartimentos do terceiro espaço (por exemplo, derrames pleurais, ascites), o que resulta numa semivida terminal prolongada e numa toxicidade inesperada. Nos doentes que apresentam acumulações significativas no

terceiro espaço, é aconselhável proceder à drenagem do líquido antes da instituição do tratamento e monitorizar os níveis plasmáticos de metotrexato.

A terapêutica com metotrexato em doentes com compromisso renal deve ser instituída com extrema precaução e com dosagens reduzidas, uma vez que o compromisso renal reduzirá a eliminação de metotrexato (ver secção 4.2).
A função renal deve ser monitorizada por testes de função renal e análise à urina. 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.

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

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

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

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

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

Toxicidade de órgãos e sistemas

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

• Hematológico
O metotrexato pode suprimir a hematopoiese e provocar anemia, anemia aplástica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia e/ou trombocitopenia. O metotrexato deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hematopoiética pré-existente (ver secção 4.5). O nadir de leucócitos, neutrófilos e plaquetas circulantes ocorre, normalmente, entre os dias 5 a 13 após uma dose IV em bólus (com recuperação entre os dias 14 a 28). Os leucócitos e os neutrófilos podem, ocasionalmente, apresentar duas depressões, sendo que primeira ocorre nos dias 4 a 7 e o segundo nadir após 12 a 21 dias, seguido de recuperação. Podem ocorrer sequelas clínicas tais como febre, infeções e hemorragia em várias localizações. No tratamento de doenças neoplásicas, a terapêutica com metotrexato só deve ser mantida se os potenciais benefícios compensarem o risco de mielossupressão grave. Na psoríase e na artrite reumatoide, deve proceder-se à suspensão imediata de metotrexato caso se observe uma descida significativa da contagem de células sanguíneas.

• Hepático
O metotrexato é suscetível de provocar hepatite aguda e hepatotoxicidade crónica (fibrose e cirrose). A toxicidade crónica é potencialmente fatal e tem geralmente ocorrido após administração prolongada (habitualmente dois ou mais anos) e após uma dose cumulativa total mínima de 1,5 g.

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

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

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 tida em consideração no diagnóstico diferencial em doentes imunodeprimidos que apresentem aparecimento ou agravamento de sintomas neurológicos.

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

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

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

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

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

• Renal
A função renal deve ser monitorizada por testes de função renal e análise à urina. 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 não devem ser administradas doses de metotrexato >100 mg/m2 (ver secções 4.2 e 4.3).

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.

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

Se houver a possibilidade de compromisso renal (por ex., 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., AINE) ou que podem potencialmente levar a uma diminuição da hematopoiese.

Se estiverem presentes fatores de risco como distúrbios da função renal, incluindo compromisso renal ligeiro, a administração combinada com AINE não é recomendada. A desidratação também pode intensificar a toxicidade do metotrexato.

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

• Pele
Foram referidos casos de reações dermatológicas graves e ocasionalmente fatais, incluindo necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme, alguns dias após a administração de metotrexato por via oral, intramuscular, intravenosa ou intratecal.
Foi notificada necrose epidérmica, principalmente acompanhada por leucopenia, trombocitopenia e lesões na mucosa, com o tratamento com metotrexato (ver secção 4.8). Esta reação cutânea pode imitar clinicamente a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou a necrólise epidérmica tóxica (NET). Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas das reações adversas cutâneas graves e devem consultar imediatamente o seu médico se observarem quaisquer sinais ou sintomas indicativos. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, o metotrexato deve ser retirado de imediato, e deve ser iniciado o tratamento adequado. Foi descrita uma intervenção com ácido folínico para a necrose epidérmica. O metotrexato não deve ser reintroduzido, a não ser que a SJS e a NET tenham sido excluídas.

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.

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

Monitorização Laboratorial

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

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

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

• 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 normal superior, 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 medicamentos 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.

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

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

Os doentes sujeitos às seguintes condições apresentam maior predisposição para desenvolver aumento ou prolongamento dos níveis de metotrexato e beneficiar de uma

monitorização por rotina desses níveis: por exemplo, derrame pleural, ascites, obstrução do trato gastrointestinal, terapêutica anterior com cisplatina, desidratação, acidúria, compromisso renal.

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

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

Populações especiais

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

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

Idosos
Têm sido notificados casos de toxicidade fatais relacionados com a toma inadvertida diária em vez de semanal, particularmente em doentes idosos.
Os doentes devem ser alertados sobre a importância da adesão à toma semanal (apenas uma vez por semana) na artrite reumatoide e na psoríase (ver secção 4.2).

Fertilidade
Tem sido relatado 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 da terapia.

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 Ledertrexato. Se forem tratadas mulheres em idade

fértil, devem ser utilizados métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, seis meses após o mesmo.

Para aconselhamento contracetivo em homens, ver secção 4.6.

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

L-asparaginase: a administração de L-asparaginase tem sido notificada como antagonizadora do efeito do metotrexato.
Mercaptopurina: o metotrexato aumenta os níveis plasmáticos da mercaptopurina. A associação de metotrexato e mercaptopurina pode, desta forma, requerer um ajuste posológico.

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

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

A possibilidade de se verificar um aumento da toxicidade devido à administração simultânea de AINE, incluindo salicilatos, ainda não foi completamente investigada. A posologia de esteroides pode ser reduzida gradualmente nos doentes que respondem ao metotrexato. Apesar das possíveis interações, estudos com metotrexato em doentes com artrite reumatoide têm incluído normalmente a administração simultânea de AINE, sem que tenham sido encontradas dificuldades. No entanto, as doses de metotrexato

utilizadas no tratamento da artrite reumatoide são ligeiramente inferiores às utilizadas na psoríase, e doses mais elevadas poderiam conduzir a uma toxicidade inesperada. A administração combinada de metotrexato e sais de ouro, penicilamina, hidroxicloroquina ou sulfassalazina não foi estudada e pode provocar um aumento da incidência de efeitos adversos.

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

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

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

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

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

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

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

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

• 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.

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

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

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

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

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

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

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

• Teofilina

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em mulheres
As mulheres não devem engravidar durante o tratamento com metotrexato e devem utilizar-se métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com metotrexato e, pelo menos, até 6 meses após o tratamento (ver secção 4.4). Antes de iniciar a terapia, 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.

Contraceção em homens
Desconhece-se se o metotrexato está presente no sémen. 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 medidas de precaução, recomenda-se que os doentes do sexo masculino sexualmente ativos ou as suas parceiras utilizem métodos contracetivos eficazes durante o tratamento do doente do sexo masculino e durante, pelo menos, 3 meses após a cessação do tratamento com metotrexato. Os homens não devem doar esperma durante o tratamento nem durante 3 meses após a descontinuação do tratamento com metotrexato.

Gravidez

O metotrexato é contraindicado durante a gravidez em indicações não oncológicas (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.

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

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 da terapia. Em indicações oncológicas, todas as mulheres que estejam a planear engravidar devem ser aconselhadas a consultar um centro de

aconselhamento genético, se possível, antes da terapia, e os homens devem procurar aconselhamento acerca da possibilidade de recorrerem à preservação de esperma antes de iniciarem a terapia, uma vez que o metotrexato pode ser genotóxico em doses elevadas (ver secção 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

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

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

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

Tabela 3. Tabela de reações adversas

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

Tabela 3. Tabela de reações adversas

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

Tabela 3. Tabela de reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	**Reação adversa**
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Pneumonite intersticial (incluindo casos fatais); derrame pleural
Raras	Fibrose respiratória; faringite
Desconhecido	Doença pulmonar intersticial crónica; alveolite; dispneia; dor torácica; hipoxia; tosse; hemorragia pulmonar alevolar**
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes	Pancreatite; apetite diminuído; vómitos; diarreia; estomatite
Raras	Ulceração e hemorragia gastrointestinal; melena; enterite; gengivite
Muito raras	Hematemese
Desconhecido	Perfuração intestinal; peritonite não infecciosa; glossite; náuseas
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes	Elevação das enzimas hepáticas
Raras	Fibrose e cirrose crónicas; hepatite aguda; hepatotoxicidade
Muito raras	Diminuição da albumina sérica
Desconhecido	Compromisso hepático
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell); síndrome de Stevens-Johnson; alopecia; reações de fotossensibilidade
Raras	Eritema multiforme; erupção eritematosa; erosão dolorosa de placas psoriáticas; ulceração cutânea; urticária; acne; equimose; alteração da pigmentação; prurido
Muito raras	Furunculose; telangiectasia
Desconhecido	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos; dermatite; petéquias; exfoliação cutânea/dermatite exfolativa; necrose epidérmica
Afeções musculosqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseas	
Raras	Artralgia/mialgia; osteoporose; fraturas de esforço
Desconhecido	Osteonecrose do maxilar (secundária a doenças linfoproliferativas)
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	Compromisso renal; nefropatia
Raras	Disúria
Muito raras	Hematúria; azotemia; cistite
Desconhecido	Proteinúria
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	

Tabela 3. Tabela de reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	**Reação adversa**
Pouco frequentes	Defeitos fetais
Raras	Aborto
Desconhecido	Morte fetal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Raras	Disfunção menstrual
Muito raras	Defeitos na ovogénese/espermatogénese; impotência; infertilidade; perda da líbido; oligospermia transitória; corrimento vaginal
Desconhecido	Disfunção urogenital
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Raras	Nódulo
Muito raras	Morte súbita
Desconhecido	Pirexia; arrepios; mal-estar geral; fadiga; edema

*apenas parentérico
**(notificada para o metotrexato utilizado em indicações reumatológicas e outras relacionadas)

- Reações adversas em estudos de artrite idiopática juvenil poliarticular

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Foram notificados casos de sobredosagem, por vezes fatal, devido à toma diária errónea em vez da toma semanal de metotrexato. Nestes casos, os sintomas que foram frequentemente notificados são reações hematológicas e gastrointestinais (nomeadamente leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, supressão da medula óssea, mucosite, estomatite, ulceração oral, náuseas, vómitos, 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, compromisso renal e anemia aplástica.

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.2. Aparelho locomotor. Modificadores da evolução da doença reumatismal. 16.1.3 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Antimetabolitos
Código ATC: L01B A01

O metotrexato (ácido 4-amino-10-metil-fólico) é um antimetabolito e um análogo do ácido fólico. O fármaco entra na célula através de um sistema de transporte ativo para folatos reduzidos e devido a uma ligação irreversível relativa.
O metotrexato inibe a redutase do ácido di-hidrofólico. Os di-hidrofolatos têm de ser reduzidos a tetra-hidrofolatos por ação desta enzima antes que possam ser utilizados como transportadores de grupos de um carbono na síntese dos nucleótidos purina e timidilato. Desta forma, o metotrexato interfere com a síntese e reparação do ADN e com a replicação celular. A afinidade da di-hidrofolato redutase para o metotrexato é muito superior à sua afinidade para o ácido fólico ou di-hidrofólico e, portanto, mesmo quantidades muito elevadas de ácido fólico administradas simultaneamente não irão reverter os efeitos do metotrexato. O fámaco também parece provocar um aumento do trifosfato de desoxiadenosina intracelular, que se julga inibir a redução da ribonucleotido e polinucleotido-ligase, uma enzima envolvida na síntese e reparação do ADN.

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

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

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

No tratamento da artrite reumatoide, o mecanismo de ação exato é ainda desconhecido. O metotrexato é utilizado em monoterapia, assim como em associação com outras

terapêuticas. O metotrexato é classificado como um fármaco antirreumatismal modificador da doença (DMARD), no tratamento da artrite reumatoide.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após administração intramuscular obtém-se uma absorção rápida e completa, e os níveis séricos máximos atingem-se dentro de 0,25 a 2 horas. A absorção por via oral parece ser dependente da dose. Os níveis plasmáticos máximos são atingidos em 1 a 5 horas. Com doses iguais ou inferiores a 30 mg/m2, o metotrexato é geralmente bem absorvido com uma biodisponibilidade média de cerca de 60%. A absorção de doses superiores a 80 mg/m2 é significativamente menor, possivelmente devido a um efeito de saturação.
A variabilidade na absorção do metotrexato tem sido detetada em doentes a receber terapêutica oral, devido a erosão epitelial induzida pelo fármaco, alterações na motilidade e alterações na flora intestinal. Após administração oral, os níveis séricos máximos são ligeiramente inferiores aos observados após injeção intramuscular.

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

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

Distribuição
Após a administração intravenosa, o volume de distribuição inicial é de aproximadamente 0,18 l/kg (18% do peso corporal) e o volume de distribuição em estado estacionário é de cerca de 0,4 a 0,8 l/kg (40% a 80% do peso corporal). O metotrexato compete com os folatos reduzidos para o transporte ativo através da membrana celular por um processo de transporte ativo mediado por um transportador único. Em concentrações plasmáticas superiores a 100 micromolar, a difusão passiva passa a ser uma via importante permitindo atingirem-se concentrações intracelulares efetivas. No plasma, o metotrexato apresenta uma ligação reversível às proteínas de cerca de 50%.

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

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

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

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

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

As taxas médias de depuração do metotrexato são de 12 l/h mas apresentam uma ampla variação e encontram-se geralmente diminuídas com as doses mais elevadas. O prolongamento da depuração do fármaco foi identificado como um dos principais fatores responsáveis pela toxicidade de metotrexato. Tem sido postulado que a toxicidade do metotrexato para os tecidos normais depende mais da duração da exposição ao fármaco do que do nível máximo atingido. Quando um doente apresenta uma eliminação prolongada do fármaco por compromisso da função renal, derrame no terceiro espaço ou outras causas, as concentrações plasmáticas de metotrexato podem manter-se elevadas durante períodos de tempo prolongados.

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25ºC.
Manter o frasco, ou o blister, dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

Cada embalagem contém 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os indivíduos que estão em contacto com medicamentos antineoplásicos ou que trabalham em zonas onde estes medicamentos são utilizados, podem estar expostos a

estes agentes através do ar ou através de contacto direto com objetos contaminados. Os potenciais efeitos para a saúde poderão ser reduzidos através do cumprimento de procedimentos institucionais, orientações publicadas e normas locais para a preparação, administração, transporte e eliminação de preparações perigosas. Não existe consenso geral sobre a adequação ou necessidade de cumprimento de todos os procedimentos recomendados nestas normas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8603506 - 100 comprimidos, 2,5 mg, frasco HDPE
N.º de registo: 5639679 - 100 comprimidos, 2,5 mg, blister de PVC/alumínio

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

Data da primeira autorização: 05 de dezembro de 1984
Data da última renovação: 21 de abril de 2011

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

10/2026