

## Modelo de Bula

### IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

**METREXATO®**  
**metotrexato de sódio**

#### Apresentação:

Cartucho contendo 24 comprimidos de 2,5 mg.

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### Cada comprimido do produto contém:

metotrexato de sódio .....2,74 mg  
(equivalente a 2,5 mg de metotrexato)  
Excipientes q.s.p.....1 comprimido  
Componentes não ativos: lactose, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina,  
estearato de magnésio.

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

O metotrexato atua interferindo na replicação celular de células malignas, e também em processos de artrite reumatóide e psoríase.

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C, protegido da luz.

**Prazo de validade:** 24 meses.

**ATENÇÃO:** Não utilize o produto depois de vencido o prazo de validade, sob o risco de não produzir os efeitos desejados.

Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas precoces de toxicidade e da necessidade de procurar um médico imediatamente caso eles ocorram, além da necessidade de acompanhamento rigoroso pelo profissional, incluindo exames laboratoriais periódicos. Tanto o médico quanto o farmacêutico devem enfatizar ao paciente que a dose recomendada é administrada semanalmente em artrite reumatóide e psoríase e que o uso diário equivocado da dose recomendada pode levar à toxicidade fatal. Os pacientes devem ser informados do benefício em potencial e dos riscos do uso do metotrexato. O risco de efeitos na reprodução deve ser discutido com os pacientes (homens e mulheres) que estejam fazendo uso de metotrexato.

Informar a seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

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

Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Informe a seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, as mais freqüentes são: estomatite ulcerativa, leucopenia, náusea e desconforto abdominal. Outros efeitos adversos freqüentemente relatados são mal-estar, calafrios e febre, vertigem e diminuição da resistência à infecção. Qualquer outro tipo de reação deve ser informada ao seu médico.

**“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”.**

O produto deve ser usado com cautela em associação com outros medicamentos.

O produto é contra-indicado em pacientes hipersensíveis ao metotrexato ou a qualquer outro componente da formulação.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

O produto não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

O produto deve ser utilizado com cautela em pacientes geriátricos.

**“NÃO TOME REMÉDIO SEM CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE”.**

### **INFORMAÇÃO TÉCNICA**

O metotrexato (anteriormente denominado de ametoptepirin) é um antimetabólito utilizado no tratamento de certas doenças neoplásicas, psoríase severa, e artrite reumatóide adulta. O metotrexato inibe a enzima redutora do ácido diidrofolico. Diidrofolatos devem ser reduzidos a tetraidrofolatos por esta enzima, antes podendo ser utilizados como carreadores de grupos carbônicos na síntese dos nucleotídeos de purina e timidilatos. Deste modo, o metotrexato interfere com a síntese de DNA, replicação celular e restauração celular. A proliferação ativa dos tecidos, como as células malignas, medula óssea, células fetais, mucosa bucal e intestinal, e células da bexiga são geralmente mais sensíveis ao efeito do metotrexato. Quando a proliferação celular nos tecidos malignos é maior do que na maioria dos tecidos normais, o metotrexato pode prejudicar o crescimento dessas células malignas sem ocasionar danos aos tecidos normais.

O mecanismo de ação na artrite reumatóide é desconhecido, podendo afetar a função imune. Embora haja evidência que o metotrexato melhore os sintomas da inflamação, não há nenhuma evidência que induza a remissão da artrite reumatóide. A maioria dos estudos em pacientes com artrite reumatóide são relativamente curtos (3 a 6 meses). Dados limitados de estudos a longo prazo indicam que uma melhora inicial clínica é mantida por pelo menos dois anos com terapia contínua.

Na psoríase, a taxa de produção de células epiteliais na pele é mais elevada do que na pele normal. Esta diferença na taxa de proliferação é a base para o uso do metotrexato para controlar o processo da psoríase.

#### **Farmacocinética:**

Em adultos a absorção oral parece ser dose-dependente. Os picos de níveis de soro são atingidos dentro de uma a duas horas. Em doses de 30 mg/m<sup>2</sup> ou menos, o metotrexato é geralmente bem absorvido com uma biodisponibilidade média de aproximadamente 60%. A absorção de doses maiores que 80 mg/m<sup>2</sup> é significante menor, possivelmente devido ao seu efeito de saturação. Os alimentos parecem retardar a absorção e reduzir o pico de concentração plasmática.

O metotrexato é geralmente absorvido completamente quando administrado por via injetável. Após injeção intramuscular, o pico das concentrações séricas ocorre em 30 a 60 minutos. Após administração endovenosa, o volume inicial de distribuição é de aproximadamente 0,18 L/kg (18% do peso corporal) e o volume de distribuição no ponto de equilíbrio é de aproximadamente 0,4 a 0,8 L/kg (40% a 80% do peso corporal). O metotrexato compete com os folatos reduzidos no transporte ativo pela parede celular das membranas por meio de um transporte ativo simples mediado por carreador. Em concentrações séricas maiores que 100 micromolar, a difusão passiva torna-se o maior caminho pelo qual as concentrações intracelulares podem ser alcançadas. Aproximadamente 50% do metotrexato sérico encontra-se ligado às proteínas.

Estudos laboratoriais demonstraram que o metotrexato pode ser deslocado da albumina plasmática por vários compostos incluindo sulfonamidas, salicilatos, tetraciclina, cloranfenicol e fenitoína.

O metotrexato não penetra na barreira do líquido sangüíneo cérebro-espinhal em quantidades terapêuticas quando administrado por via oral ou parenteral.

Após absorção, o metotrexato passa por metabolismo hepático e intracelular para as formas poliglutamatos, que podem ser convertidas novamente a metotrexato por enzimas hidrolases. Estes poliglutamatos agem como inibidores da diidrofolato redutase timidilato sintetase. Pequenas quantidades de metotrexato poliglutamato podem permanecer nos tecidos por longos períodos. A retenção e a ação prolongada destes metabólitos ativos variam entre as diferentes células, tecidos e tumores. Uma pequena quantidade de metabolismo para 7-hidroximetotrexato pode ocorrer nas doses comumente prescritas. O acúmulo deste metabólito pode tornar-se significativo em caso de utilização de altas doses, como no sarcoma osteogênico. O metotrexato é parcialmente metabolizado pela flora intestinal após administração oral.

A meia-vida de administração registrada para o metotrexato é aproximadamente de três a dez horas para pacientes recebendo tratamento para psoríase, ou artrite reumatóide ou baixas doses de terapia antineoplásica (menos de 30 mg/m<sup>2</sup>). Para pacientes que recebem altas doses de metotrexato, a meia-vida terminal é de oito a quinze horas.

A excreção renal é a primeira via de eliminação, e é dependente da dosagem e da via de administração. Com administração EV, 80% a 90% da dose administrada são excretados sem modificação na urina dentro de 24 horas. Observa-se excreção biliar limitada compreendendo 10% ou menos da dose administrada.

A excreção renal ocorre por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Eliminação não linear devida à saturação da reabsorção tubular foi observada em pacientes com psoríase com doses entre 7,5 a 30 mg. Função renal prejudicada, assim como o uso concorrente de drogas como ácidos orgânicos fracos que também passam por secreção tubular, pode marcadamente aumentar os níveis séricos de metotrexato.

As taxas de clearance do metotrexato variam amplamente e estão geralmente diminuídas a altas doses. O retardo no clearance do metotrexato foi identificado como sendo um dos maiores fatores responsáveis para a toxicidade do metotrexato. Foi verificado que a toxicidade do metotrexato para tecidos normais é mais dependente da duração de exposição à droga do que os níveis de pico encontrados.

O potencial de toxicidade em altas doses ou excreção retardada é reduzido pela administração de leucovorina cálcica durante a fase final de eliminação de metotrexato plasmático. Um monitoramento da farmacocinética das concentrações séricas de metotrexato pode auxiliar a identificar quais os pacientes com alto risco de toxicidade pelo metotrexato e auxiliar nos ajustes adequados da dose de leucovorina.

O metotrexato foi detectado no leite de nutrízes.

### **Indicações**

**Psoríase.** O metotrexato é indicado no controle sintomático de psoríase severa, recalcitrante e debilitante que não responde adequadamente a outras formas de terapia, mas somente quando o diagnóstico for estabelecido por biópsia e/ou após consulta

dermatológica. É importante assegurar que a vermelhidão da psoríase não se deve a uma doença concomitante não diagnosticada que afeta a resposta imune.

**Artrite reumatóide.** O metotrexato é indicado nos casos de pacientes adultos com artrite reumatóide ativa, clássica ou definida (critério ARC – Colégio Americano de Reumatologia) com resposta terapêutica insuficiente, ou que não toleram a terapia de primeira linha, incluindo dose completa de antiinflamatórios não esteroidais (AINE) e, normalmente, a utilização de pelo menos uma ou mais drogas anti-reumáticas que modifiquem a doença. Aspirina, agentes antiinflamatórios não esteroidais e/ou esteroidais de baixa dose podem ser mantidos, embora a possibilidade de aumento da toxicidade com o uso concomitante de AINE, incluindo salicilatos, não tenha sido completamente explorada (ver interações). Os esteróides podem ser reduzidos gradualmente em pacientes que respondem ao metotrexato. O uso combinado de metotrexato com ouro, penicilamina, hidroxicloroquina, sulfasalazina ou agentes citotóxicos não foi estudado e pode aumentar a incidência de efeitos adversos. Repouso e fisioterapia devem ser mantidos quando indicados.

### **Contraindicações**

O metotrexato pode causar morte fetal ou efeitos teratogênicos, quando administrado a mulheres grávidas. O metotrexato é contraindicado em pacientes grávidas com psoríase ou artrite reumatóide e pode ser usado no tratamento de doenças neoplásicas somente quando o potencial de benefício supera o risco para o feto. As mulheres com possibilidade de estarem grávidas não devem iniciar o uso de metotrexato até que a hipótese de gravidez seja excluída, e devem ser aconselhadas sobre o risco fetal (ver Precauções), caso fiquem grávidas enquanto estiverem sob tratamento. A gravidez deve ser evitada, se o parceiro estiver recebendo metotrexato, durante e por um período mínimo de 3 meses após o tratamento para homens e durante pelo menos por um ciclo ovulatório, após o tratamento, em pacientes mulheres (ver Advertências).

O produto é contraindicado em lactantes, devido ao grande potencial de sérias reações adversas do metotrexato em crianças em fase de amamentação.

Pacientes com psoríase ou artrite reumatóide que apresentem doença hepática alcoólica, alcoolismo, fibrose, cirrose, hepatite ativa ou recente, ou outra doença hepática crônica não devem receber metotrexato. Assim como, pacientes que tenham evidência clara ou laboratorial de síndrome da imunodeficiência, discrasias sanguíneas pré-existentes, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa e pacientes com doença infecciosa ativa, durante processo de imunização com hipersensibilidade conhecida ao metotrexato também não devem fazer uso do medicamento.

### **Precauções e Advertências**

#### **Precauções**

Gerais - o metotrexato tem potencial para toxicidade séria (ver Advertências). A frequência e a severidade dos efeitos tóxicos podem estar relacionados com dose ou com a frequência de administração, no entanto em todas as doses foram observados efeitos adversos. Como podem ocorrer a qualquer momento durante a terapia, é necessário acompanhar de perto os pacientes recebendo metotrexato. A maioria das reações adversas é reversível, se detectadas no início. Na ocorrência de tais reações, a dose deverá ser reduzida ou o tratamento interrompido, associado às medidas apropriadas, incluindo-se o uso de leucovorina cálcica se necessário (ver Superdosagem). Se a terapia com metotrexato for reiniciada, deve ser iniciada com cautela, considerando-se a necessidade do tratamento e com especial atenção às possíveis recidivas de toxicidade.

**Exames laboratoriais** - pacientes em terapia com metotrexato devem ser monitorados de perto para que os efeitos tóxicos sejam detectados rapidamente. A avaliação antes do início

da terapia deve incluir hemograma, contagem de plaquetas, enzimas hepáticas, avaliação da função renal e raios X de tórax. Na terapia da artrite reumatóide e psoríase, o monitoramento desses parâmetros é recomendado, com exames hematológicos pelo menos uma vez por mês e avaliação da função renal e hepática a cada 1 ou 3 meses. Relação entre a alteração nos exames de função hepática e fibrose ou cirrose hepática não foi estabelecida. Anormalidades transitórias em exames de avaliação de função hepática foram observadas com frequência após a administração de metotrexato, não havendo necessidade, normalmente, para se modificar a terapia. Persistentes anormalidades nesses exames antes de nova dose e/ou diminuição dos níveis séricos de albumina podem ser indicadores de séria toxicidade hepática e requerem avaliação. Avaliação de função pulmonar pode ser útil, se houver suspeita de doença pulmonar induzida pelo metotrexato, especialmente se as condições necessárias estiverem disponíveis.

**Carcinogênese, mutagênese e dano à fertilidade** - nenhum estudo controlado em seres humanos existe quanto ao risco de neoplasia com o metotrexato. Metotrexato foi avaliado em alguns estudos animais quanto ao potencial carcinogênico com resultados inconclusivos. Embora exista evidência que o metotrexato cause dano cromossômico em células somáticas de animais e nas células da medula óssea em seres humanos, a significância clínica permanece incerta. A avaliação do potencial carcinogênico do metotrexato é complicada pela conflitante evidência de aumento no risco de certos tumores na artrite reumatóide. O benefício deve ser pesado quanto ao risco em potencial antes do uso do metotrexato como droga única ou em combinação com outras, especialmente em crianças e adultos jovens. O metotrexato causa embriotoxicidade, aborto e defeitos fetais em seres humanos. Também há relatos de prejuízo à fertilidade, oligospermia e disfunção menstrual em seres humanos, durante a terapia e por pequeno período após o seu término.

**Uso durante a gravidez** - o produto é contraindicado durante a gravidez (ver Contra-indicações).

**Uso na lactação** - o produto é contraindicado na lactação (ver Contra-indicações).

**Uso pediátrico** - a segurança e eficácia do uso do produto em crianças ainda não foram estabelecidas, a não ser no tratamento quimioterápico do câncer.

### **Toxicidade do sistema orgânico**

Gaстрintestinais - se vômito, diarreia ou estomatite ocorrerem, o que pode resultar em desidratação, o metotrexato deve ser interrompido até que ocorra a recuperação. O metotrexato deve ser utilizado com extrema cautela na presença de úlcera péptica ou colite ulcerativa.

Hematológico - o metotrexato pode deprimir a hematopoiese e causar anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia. Em pacientes com neoplasia e deficiência hematopoiética preexistente, a droga deve ser utilizada com cautela, se necessário. Em estudos clínicos controlados em artrite reumatóide (n = 128), leucopenia (leucócitos < 3.000/mm<sup>3</sup>) foi observada em dois pacientes, trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>) em seis e pancitopenia em dois. Na psoríase e artrite reumatóide o metotrexato deve ser imediatamente interrompido, se houver queda significativa nas contagens sanguíneas. Pacientes com granulocitopenia severa e febre devem ser avaliados imediatamente e, normalmente, requerem terapia parenteral de antibiótico de amplo espectro.

Hepáticas - o metotrexato tem potencial para hepatotoxicidade aguda (transaminases elevadas) e crônica (fibrose e cirrose). A toxicidade crônica é potencialmente fatal e geralmente ocorre após o uso prolongado (geralmente 2 anos ou mais) e após dose total de pelo menos 1,5 g. Em estudos com pacientes com psoríase, a hepatotoxicidade pareceu ser em função da dose cumulativa total e maior no alcoolismo, obesidade e em idade avançada. A exata taxa de incidência não foi determinada e a taxa de progressão e reversibilidade das

lesões não é conhecida. Cautela especial está indicada na presença de lesão hepática preexistente ou na disfunção hepática. Exames da função hepática, incluindo albumina sérica, devem ser feitos periodicamente antes de cada tratamento, mas, com frequência, estão normais quando houver desenvolvimento de fibrose ou cirrose. Essas lesões são detectadas somente por biópsia. Na psoríase, recomenda-se biópsia hepática quando a dose cumulativa total chega a 1,5 g. Fibrose moderada ou qualquer cirrose normalmente determinam interrupção da droga; fibrose leve normalmente sugere repetição da biópsia após 6 meses. Alterações histológicas leves, tais como esteatose e inflamação portal de baixo grau, são relativamente comuns antes da terapia. Embora essas leves alterações não sejam, normalmente, razão para evitar ou interromper a terapia, a droga deve ser utilizada com cautela. A experiência clínica com doença do fígado em artrite reumatóide é limitada, mas os mesmos fatores de risco devem ser prevenidos. Os exames de função hepática, normalmente, não predizem com segurança as alterações histológicas nessa população. Não foi estabelecido quando realizar biópsia hepática em pacientes com artrite reumatóide, tanto em termos de dose cumulativa quanto em termos de duração da terapia. Há uma experiência descrita com 217 pacientes com artrite reumatóide e biópsia de fígado antes e durante o tratamento (após uma dose cumulativa de pelo menos 1.500 mg) e com 714 pacientes somente com biópsia durante o tratamento. Foram diagnosticados 64 casos (7%) de fibrose, dos quais 60 eram leves, e 1(0,1%) de cirrose. A coloração com reticulina é mais sensível na fase inicial de fibrose e seu uso pode aumentar esses números. São desconhecidos os efeitos do uso mais prolongado que poderão aumentar esses riscos.

**Infecções ou estados imunológicos** - O metotrexato deve ser usado com extrema cautela na presença de infecção ativa e é, normalmente, contraindicado em pacientes com evidência clara ou laboratorial de síndrome de imunodeficiência. A imunização pode ser ineficaz quando administrada durante a terapia com metotrexato. Geralmente não se recomenda imunização com vacinas de vírus. Existem relatos de infecção disseminada pela vacina após imunização para varíola em pacientes em terapia com metotrexato. Hipogamaglobulinemia foi raramente relatada.

**Neurológicas** - existem relatos de leucoencefalopatias, em especial, após a administração intravenosa de metotrexato a pacientes que tinham feito radioterapia do sistema nervoso central. Leucoencefalopatia crônica também foi descrita em pacientes com osteossarcoma que receberam altas doses ou repetidas associadas à leucovorina mesmo sem radioterapia. A interrupção do metotrexato nem sempre resulta em completa recuperação. Uma síndrome neurológica aguda transitória tem sido observada em pacientes tratados com regimes de altas doses.

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

**Renais** - altas doses de metotrexato podem causar lesão renal levando à insuficiência renal aguda. A nefrotoxicidade se deve, primariamente, à precipitação de metotrexato e 7-hidroxi metotrexato nos túbulos renais. A função renal deve ser avaliada com frequência durante o tratamento com metotrexato.

**Outras precauções** - o metotrexato deve ser usado com extrema cautela na presença de debilidades. O metotrexato difunde-se vagarosamente para o terceiro espaço (ex., derrame pleural ou ascite). Isso resulta em uma meia-vida plasmática prolongada e inesperada toxicidade. Em pacientes com acúmulo significativo de líquido no terceiro espaço, é aconselhável retirar esse líquido antes do início do tratamento e monitorar o nível sérico de metotrexato. Lesões de psoríase podem ser agravadas por exposição concomitante à

radiação ultravioleta. Dermatite de radiação e queimadura de sol podem voltar pelo uso de metotrexato.

### **Advertências**

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

1. Há relatos que o metotrexato causou morte fetal e/ou anomalias congênitas. Portanto, não é recomendado para mulheres que possam engravidar, a menos que haja evidência médica clara que os benefícios esperados superem os riscos considerados. Pacientes grávidas com psoríase ou artrite reumatóide não devem receber metotrexato (ver Contraindicações).
2. Monitoramento periódico de toxicidade, incluindo contagem sanguínea completa com diferencial, contagem de plaquetas e testes das funções hepática e renal é parte obrigatória da terapia com metotrexato. Em casos de disfunção renal, derrames pleurais ou ascite, o monitoramento deve ser efetuado mais freqüentemente.
3. O metotrexato causa hepatotoxicidade, fibrose e cirrose mas, em geral, somente após uso prolongado. Elevações agudas das enzimas hepáticas são observadas freqüentemente; normalmente são transitórias e assintomáticas. Biópsia hepática após uso contínuo pode apresentar alterações histológicas, e com relatos de fibrose e cirrose; muitas vezes essas últimas lesões não são precedidas por sintomas ou exames anormais da função hepática.
4. Doença do pulmão induzida por metotrexato é uma lesão potencialmente perigosa, que pode ocorrer de forma aguda a qualquer momento durante a terapia e que foi relatada em doses baixas como 7,5 mg/semana. Nem sempre é completamente reversível. Sintomas pulmonares (especialmente tosse seca) podem requerer interrupção do tratamento e investigação cuidadosa.
5. O metotrexato pode produzir depressão acentuada da medula óssea, resultando em anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia.
6. Diarréia e estomatite ulcerativa requerem a interrupção da terapia; da mesma forma, enterite hemorrágica e morte por perfuração do intestino podem ocorrer.
7. A terapia com metotrexato em pacientes com função renal deficiente deve ser realizada com extrema cautela e em doses reduzidas porque a disfunção renal retarda a eliminação do metotrexato.
8. Supressão severa inesperada da medula (algumas vezes fatal) e toxicidade gastrointestinal foram relatadas com a administração concomitante de metotrexato (normalmente em dose alta) juntamente com algumas drogas antiinflamatórias não esteróides (AINE) (ver interações).

### **Interações medicamentosas**

Antiinflamatórios não esteróides (AINE) não devem ser administrados antes ou concomitantemente a doses elevadas de metotrexato utilizadas no tratamento de osteossarcoma. A administração concomitante de alguns AINE com altas doses de metotrexato é descrita como responsável por níveis elevados e prolongados do metotrexato sérico, resultando em morte por toxicidade hematológica e gastrointestinal severas. Deve-se ter especial atenção quando AINE e salicilatos são administrados concomitantemente a doses mais baixas de metotrexato. Existem relatos (em modelo animal) que essas drogas reduzem a secreção tubular de metotrexato em modelo animal aumentando sua toxicidade. Apesar das interações em potencial, estudos de metotrexato em pacientes com artrite reumatóide normalmente incluem uso concomitante e constante de AINE, sem problemas

aparentes. Entretanto, deve-se considerar que as doses utilizadas na artrite reumatóide (7,5 a 15 mg/semana) são menores do que aquelas utilizadas na psoríase e que doses maiores podem levar à toxicidade inesperada. O metotrexato se liga parcialmente à albumina sérica e pode ocorrer aumento da toxicidade conseqüência do deslocamento determinado por certas drogas, tais como salicilatos, fenilbutazona, fenitoína e sulfonamidas. O transporte tubular renal também é diminuído por probenecida, salicilatos e ácidos orgânicos fracos tais como antiinflamatórios não-esteroidais. O uso de metotrexato com essa droga deve ser cuidadosamente monitorado. Antibióticos orais, tais como tetraciclina, cloranfenicol e antibióticos de amplo espectro não absorvíveis, podem diminuir a absorção intestinal do metotrexato ou interferir com a circulação entero-hepática por inibição da flora intestinal e não metabolismo bacteriano da droga. Preparações vitamínicas contendo ácido fólico ou seus derivados podem diminuir a resposta ao metotrexato sistemicamente administrado. Estados de deficiência do folato podem aumentar a toxicidade do metotrexato. Trimetoprima/sulfametoxazol tem sido relatada em aumentar a depressão medular em alguns pacientes recebendo metotrexato, provavelmente devido a um efeito antifolato aditivo. Portanto, deve-se ter cuidado quando antiinflamatórios não-esteroidais, salicilatos e fármacos mencionados acima são administrados concomitantemente com metotrexato. Em pacientes com artrite reumatóide, ensaios clínicos controlados têm incluído o uso de doses constantes de antiinflamatórios não-esteroidais.

### **Reações adversas**

As reações adversas mais freqüentemente relatadas em pacientes com artrite reumatóide envolvem o sistema gastrointestinal incluindo sintomas como estomatite ulcerativa, leucopenia, náusea e desconforto abdominal. Outros efeitos adversos freqüentemente relatados são mal-estar, fadiga, calafrios e febre, vertigem e diminuição da resistência à infecção. Outras reações adversas que foram relatadas com o metotrexato estão listadas abaixo por sistema de órgãos:

- Sistema digestivo - gengivite, faringite, estomatite, anorexia, náusea, vômito, diarreia, hematêmese, melena, ulceração gastrointestinal e sangramento, enterite, toxicidade hepática resultante de atrofia aguda hepática, necrose, alteração da gordura, fibrose periportal, ou cirrose hepática.
- Sistema nervoso central - dor de cabeça, sonolência, embaçamento da visão. Afasia, hemiparesia, paresia e convulsões também ocorreram após administração de metotrexato. Após doses baixas, raros pacientes relataram disfunção cognitiva sutil transitória, alteração de humor ou sensações cranianas não usuais.
- Sistema pulmonar - mortes por pneumonite intersticial têm sido relatadas e doença pulmonar intersticial obstrutiva crônica tem ocorrido ocasionalmente.
- Pele – usualmente relatadas em maior dose, em quimioterapia antineoplásica. Eritema, prurido, urticária, fotossensibilidade, alterações de pigmentação, alopecia, equimose, telangiectasia, acne, furunculose.
- Sistema urogenital - nefropatia severa ou insuficiência renal, azotemia, cistite, hematúria; oogênese ou espermatogênese deficiente, oligospermia transitória, disfunção menstrual, secreção vaginal, infertilidade, aborto, má-formação fetal.
- Sangue – usualmente relatadas em maior dose, em quimioterapia antineoplásica, anemia hipogamaglobulinemia, hemorragia em vários locais, septicemia.
- Outras - reações raras foram relacionadas ou atribuíveis ao uso do metotrexato, tais como infecção oportunista, artralgia/mialgia, perda da libido/impotência, alterações metabólicas, diabetes, osteoporose e morte súbita. Dermatite de radiação e queimadura de sol podem voltar pelo uso de metotrexato. Alguns casos de reações anafiláticas foram relatados.
- Reações adversas em estudos duplo-cegos de artrite reumatóide - as incidências aproximadas de reações adversas atribuíveis ao metotrexato (isto é, subtraída a taxa do placebo) em estudos duplo-cegos de 12 a 18 semanas de pacientes (n = 128) com artrite reumatóide tratados com dose baixa de pulso de metotrexato oral (7,5 a 15 mg/semana),

são listadas abaixo. Virtualmente todos os pacientes estavam recebendo antiinflamatórios não-esteróides concomitantes e, alguns, também recebiam doses baixas de corticosteróides. Incidência superior a 10%: elevações nos exames de função hepática (enzimas hepáticas) 15%; náusea/vômito 10%. Incidência de 3% a 10%: estomatite, trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que 100.000/mm<sup>3</sup>). Incidência de 1% a 3%: exantema/ prurido/dermatite; diarreia, alopecia, leucopenia (leucócitos < 3.000 mm<sup>3</sup>), pancitopenia, vertigem, anorexia e infecção. A toxicidade pulmonar não foi observada nesses dois estudos. Dessa forma a incidência é menor que 2,5%. Histologia hepática não foi avaliada nesses estudos (ver Precauções). Incidência menor que 1%: dor torácica, epistaxe, prurido, tinnitus, úlcera vaginal.

Outras reações menos comuns incluídas foram queda de hematócrito, dor de cabeça, infecção de vias aéreas superiores, artralgiás, tosse, disúria, desconforto ocular, febre, sudorese e secreção vaginal.

• Reações adversas em psoríase - não há estudos recentes controlados com placebo em pacientes com psoríase. Há dois relatos na literatura descrevendo uma grande casuística (n=204, 248) de pacientes com psoríase tratados com metotrexato. As doses variam até 25 mg por semana e o tratamento foi administrado até 4 anos. Com exceção de alopecia, fotossensibilidade e queimação das lesões de pele (cada de 3% a 10%), as taxas de reações adversas nesses relatos foram muito semelhantes àquelas dos estudos de artrite reumatóide. Lesões de psoríase podem ser agravadas pela exposição concomitante à radiação ultravioleta.

Alterações laboratoriais incluem elevação das enzimas hepáticas e, ocasionalmente, leucopenia.

Em geral, a incidência e a severidade dos efeitos colaterais são consideradas como sendo relacionadas a dose de metotrexato.

## **Posologia**

**Psoríase e artrite reumatóide** - o paciente deve ser completamente informado sobre os riscos envolvidos e deve estar sob constante supervisão médica (ver Precauções). A avaliação hematológica, da função hepática, renal e pulmonar deve ser feita pela história, exame físico e laboratorial antes do início, periodicamente, durante e antes de reinstituir a terapia com o metotrexato (ver Precauções). Medidas apropriadas devem ser tomadas para impedir a concepção durante a terapia com o metotrexato (ver Precauções e Contraindicações). Tanto o médico quanto o farmacêutico devem enfatizar ao paciente que a dose recomendada é administrada semanalmente em artrite reumatóide e que o uso diário equivocado da dose recomendada pode levar à toxicidade fatal. Todos os esquemas devem ser individualmente acertados para cada paciente. Uma dose teste inicial pode ser administrada antes do esquema regular de posologia para detectar alguma sensibilidade maior para efeitos adversos. (ver Reações adversas). Contagem sanguínea completa com plaquetas deverá ser avaliada de 7 a 10 dias após o início do tratamento. Depressão medular máxima normalmente ocorre entre 7 a 10 dias.

**Psoríase** - esquemas de dose recomendados para o uso de metotrexato oral:

- 1) dose única semanal: 10 a 25 mg por semana, até resposta adequada ser alcançada.
- 2) esquema de dose oral fracionada: 2,5 mg, a cada 12 horas, por três doses. As posologias em cada esquema podem ser gradualmente ajustadas para alcançar resposta clínica ótima; dose de 30 mg/semana não deve, comumente, ser excedida. Uma vez atingida a resposta clínica ótima, cada esquema de posologia deve ser reduzido para a menor quantidade de droga e com período de descanso o mais longo possível. O uso do metotrexato pode permitir o retorno para a terapia tópica convencional, que deve ser encorajada.

**Artrite reumatóide** - esquemas recomendados de dose inicial:

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

2) Posologia oral fracionada de 2,5 mg, a cada 12 horas, por três doses administradas como um ciclo, uma vez por semana. As doses podem ser ajustadas gradualmente para alcançarem uma resposta ótima, mas não devem exceder, normalmente, uma dose semanal total de 20 mg, se necessário. Experiência limitada mostra um aumento significativo na incidência e severidade de reações tóxicas sérias, especialmente depressão medular, com doses superiores a 20 mg/semana. Uma vez alcançada a resposta clínica, cada esquema posológico deve ser reduzido, para a menor dose efetiva possível e com o maior intervalo possível. A resposta terapêutica normalmente começa em 3 a 6 semanas e o paciente pode continuar a melhorar por outras 12 semanas ou mais. Em pacientes que não responderem ao tratamento, as posologias de cada esquema devem ser aumentadas para 15 mg/semana, após 6 semanas. Embora raro, alguns pacientes podem ser mantidos em doses de 2,5 mg/semana. A duração ótima da terapia é desconhecida. Dados limitados disponíveis de estudos a longo prazo indicam que a melhora clínica inicial é mantida por pelo menos 2 anos com a manutenção da terapia. Quando o metotrexato é interrompido, a artrite normalmente piora dentro de 3 a 6 semanas.

### **Superdosagem**

A leucovorina é indicada para diminuir a toxicidade e circular o efeito de superdoses de metotrexato administradas inadvertidamente. A administração de leucovorina deve ser iniciada o mais breve possível. À medida que se diminui o intervalo de tempo entre a administração de metotrexato e início da leucovorina, aumenta a eficácia da leucovorina em anular a toxicidade do metotrexato. A monitoração das concentrações séricas de metotrexato é essencial para determinar a dose ideal e duração do tratamento com leucovorina. Em casos de superdose maciça, hidratação e alcalinização urinária podem ser necessárias para prevenir a precipitação de metotrexato e/ou de seus metabólitos nos túbulos renais. Nem hemodiálise ou diálise peritoneal melhoram a eliminação do metotrexato.

### **Uso Geriátrico**

A farmacologia clínica do metotrexato não foi bem estudada em indivíduos idosos. Em consequência da diminuição da função hepática e renal, como também menores depósitos de folatos nesta população, doses relativamente baixas devem ser consideradas e esses pacientes devem ser observados de perto quanto a sinais prematuros de toxicidade.

### **“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”**

Nº do Lote, Data de Fabricação e de Validade: vide cartucho.

#### **Registrado por:**

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares Km 30,5 Nº 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030- Cotia – SP

Indústria Brasileira

#### **Fabricado por:**

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0002-40

Av. Ivo Mário Isaac Pires, 7602  
CEP 06720-480 - Cotia- SP  
Indústria Brasileira  
[www.blau.com.br](http://www.blau.com.br)

Reg. M.S. nº 1.1637.0033  
Farm. Resp. Satoro Tabuchi - CRF-SP 4.931

