

6) Diarria e estomatite ulcerativa requerem a interrupção da terapia; do contrário, 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 administração concomitante de metotrexato (normalmente em dose alta) juntamente com algumas drogas anti-inflamatórias não-esteróides (AINE).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) não devem ser administrados antes ou concomitantemente a doses elevadas de metotrexato. A administração concomitante de alguns AINE com altas doses de metotrexato tem sido descrita como responsável por níveis elevados e prolongados do metotrexato sérico, resultando em morte por toxicidade hematológica e gastrointestinal severas. Deve-se tomar cuidado quando AINE e salicilatos são administrados concomitantemente a doses mais baixas de metotrexato. Existem relatos 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 a albumina sérica e a toxicidade pode ser aumentada em consequência do deslocamento determinado por certas drogas, tais como salicilatos, fenilbutazona, fenitoína e sulfonamidas. O transporte tubular renal também é diminuído por probenecida; 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 enteroepática 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 de folato podem aumentar a toxicidade do metotrexato. Trimetoprima / sulfametoxazol raramente aumentam a depressão medular em pacientes recebendo metotrexato, provavelmente devido a um efeito antifolato aditivo.

REAÇÕES ADVERSAS:

As reações adversas mais comuns incluem estomatite ulcerativa, leucopenia, náuseas e mal-estar abdominal. Outras reações relatadas são: indigestão, fadiga excessiva, calafrios e febre, tontura e resistência reduzida a infecções. Em geral, a incidência e severidade dos efeitos colaterais são considerados dose-relacionados.

Pele: erupções eritematosas, prurido, urticária, fotossensibilidade, despigmentação, alopecia, equimose, telangiectasia, acne, furunculose. Lesões de psoríase podem ser agravadas pela exposição concomitante à radiação ultravioleta.

Sangue: depressão da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipogamaglobulinemia, hemorragia em vários locais e septicemia.

Sistema digestivo: gengivite, faringite, estomatite, anorexia, vômito, diarreia, hematêmese, melena, ulceração gastrointestinal e sangramento, enterite, toxicidade hepática resultando em atrofia aguda do fígado, necrose, alteração gordurosa, fibrose periportal e cirrose hepática.

Sistema urogenital: insuficiência renal, azotemia, cistite, hematúria; espermatozoides defeituosos, oligospermia temporária, disfunção menstrual; infertilidade; aborto; defeitos fetais e nefropatia severa. **Sistema respiratório:** pneumonite intersticial. Mortes têm sido relatadas e doença pulmonar obstrutiva intersticial crônica tem ocorrido ocasionalmente.

Sistema nervoso central: dores de cabeça, sonolência e visão embaçada. Hemiparesia, afasia, paresia e convulsões também têm ocorrido após a administração de metotrexato. Há relatos de leucoencefalopatia após administração endovenosa de metotrexato em pacientes que se submetem a radioterapia cranioespinhal. Após o uso intratecal de metotrexato, a toxicidade do sistema nervoso central que pode ocorrer pode ser classificada como se segue: (1) aracnoidite química, manifestada por sintomas, tais como: dor de cabeça, dor nas costas, rigidez na nuca e febre; (2) paresia, usualmente transitória, manifestada por paraplegia associada com envolvimento de uma ou mais raízes nervosas espinais; (3) leucoencefalopatia, manifestada por confusão, irritabilidade, sonolência, ataxia, demência e, ocasionalmente, convulsões.

Outras reações relacionadas ou atribuídas ao uso de metotrexato são: mudanças metabólicas, precipitação de diabetes, efeitos osteoporóticos, mudanças anormais nas células e, até mesmo, morte súbita, têm sido relatadas.

Reações adversas em estudos duplo-cegos de artrite reumatóide: as incidências aproximadas de reações adversas atribuídas ao metotrexato (isto é, subtraída a taxa de 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 anti-inflamatórios não-esteróides concomitante e, alguns, também, estavam recebendo doses baixas de corticosteróides. Incidência maior do que 10%: elevações nos exames de função hepática 15%; náuseas / vômito 10%. Incidência de 3% a 10%: estomatite, trombocitopenia (contagem de plaquetas menor do que 100.000/mm³). Incidência de 1% a 3%: exantema / prurido / dermatite; diarreia, alopecia, leucopenia (leucócitos < 3.000/mm³), pancitopenia, vertigem. A toxicidade pulmonar não foi observada nesses dois estudos. Dessa forma, a incidência é, provavelmente, menor do que 2,5%. Histologia hepática não foi avaliada nesses estudos. Outras reações menos comuns incluídas foram queda de hematócrito, dor de cabeça, infecção de vias aéreas superiores, anorexia, artralgias, dor torácica, tosse, disúria, desconforto ocular, epistaxe, febre, infecção, 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 grande casuística (n = 204, 248) de pacientes com psoríase tratados com metotrexato. As doses variaram até 25 mg por semana e o tratamento foi administrado por 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.

POSOLOGIA:

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 posologias de cada esquema devem ser ajustadas gradualmente para alcançarem uma resposta ótima, mas não devem exceder, normalmente, uma dose semanal total de 20 mg. Experiência limitada mostra um aumento significante na incidência e severidade de reações tóxicas sérias, especialmente depressão medular, com doses maiores do que 20 mg/semana. Uma vez alcançada a resposta clínica, cada esquema posológico deve ser reduzido, para menor dose efetiva possível. A resposta terapêutica normalmente começa em 3 a 6 semanas e o paciente pode continuar a melhorar por outras 12 semanas ou mais. A duração ótima da terapia é desconhecida. Dados limitados disponíveis de estudos em 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.

Psoríase: O esquema de dose inicial recomendado é 1) dose oral única semanal: 10 - 25 mg por semana, até que uma resposta adequada seja alcançada. 2) esquema de dose oral fracionada: 2,5 mg, a cada 12 horas, por três doses. As posologias em cada esquema podem ser ajustadas gradualmente para alcançar resposta clínica ótima; dose de 30 mg por semana não deve ser excedida. Uma vez alcançada a resposta clínica ótima, o esquema posológico deve ser reduzido à menor quantidade possível de droga e ao maior período de descanso. O uso de metotrexato pode permitir o retorno à terapia tóxica convencional, que deve ser priorizada.

Quimioterapia para Psoríase e Artrite Reumatóide: O paciente deve ser totalmente informado quanto aos riscos envolvidos e deve estar sob constante supervisão do médico. A avaliação da função renal, função hepática, função pulmonar e elementos sanguíneos deve ser feita pela história clínica, exame físico e testes laboratoriais (tais como: hemograma, urinalise, creatinina sérica, estudos da função hepática e biópsia do fígado, se indicado) antes de se iniciar, periodicamente durante e antes de se reinstaurar a terapia com metotrexato após um período de descanso. Medidas apropriadas devem ser tomadas para evitar a concepção durante a terapia com metotrexato e por, pelos menos, oito semanas após seu término. O esquema deve ser continuamente ajustado ao paciente, individualmente. Uma dose teste inicial uma semana antes do início da terapia é recomendada para se detectar qualquer idiosincrasia. Depressão medular máxima normalmente ocorre entre 7 e 10 dias.

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM:

A leucovorina cálcica (TECNOVORIN[®]) é indicada para diminuir a toxicidade de metotrexato e deve ser administrada o mais rápido possível após a superdose de metotrexato, já que, à medida que o intervalo de tempo entre a administração de metotrexato e início da leucovorina aumenta, a eficácia em anular a toxicidade diminui. A monitorização das concentrações séricas de metotrexato é essencial para determinar a dose e duração do tratamento com leucovorina. Em casos de superdosagem maciça, hidratação e alcalinização urinária podem ser necessárias para prevenir a precipitação de metotrexato e/ou de seus metabólitos nos túbulos renais. Nem hemodíalise ou diálise peritoneal melhoram a eliminação de metotrexato. Os seguintes esquemas de "resgate" com leucovorina são indicados após doses altas de metotrexato:

Quando a eliminação de metotrexato é normal (nível sérico próximo a 0,01 M 24 horas após administração; 0,001 M após 48 horas e menor que 0,2 µM após 72 horas): indica-se 10 doses de 15 mg de leucovorina, de 6 em 6 horas, 24 horas após o início da infusão de metotrexato, por via intramuscular ou endovenosa.

Quando ocorre eliminação diminuída de metotrexato tardia (nível sérico acima de 0,2 µM após 72 horas e mais de 0,05 µM após 96 horas de administração): 15 mg de leucovorina por via intramuscular ou endovenosa até que o nível de metotrexato esteja menor que 0,05 µM.

Eliminação diminuída de metotrexato precoce e/ou evidência de doença renal aguda (nível sérico 50 µM ou mais após 24 horas ou 5 µM ou mais 48 horas após a administração; aumento de 100% ou mais nos níveis séricos de creatinina 24 horas após a administração de metotrexato): 150 mg de leucovorina, por via endovenosa, de três em três horas, até que o nível de metotrexato esteja inferior a 1 µM. Em seguida, 15 mg por dia via endovenosa de três em três horas, até nível inferior a 0,05 µM.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.
Reg. MS-1.2214.0018
Resp. Téc.: Maria Rita Maniezi – CRF-SP n.º 9.960

Fabricado por Monte Verde
Ruta Nacional n.º40 entre ruas 7 e 8
Pocito, Prov. de San Juan
Argentina
Distribuído por: ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.,
Sede: Rodovia Vereador Abel Fabricio Dias, 3400
Pindamonhangaba - SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27 - Indústria Brasileira
SAC: 0800-166575

349019.04



Tecnomet[®]

metotrexato



FORMA FARMACÊUTICA:

Comprimido.

APRESENTAÇÕES:

2,5 mg comprimido.
Cartucho de cartolina contendo 2 blisters âmbar com 10 comprimidos cada.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:
Metotrexato 2,5 mg
Excipiente q.s.p 1 comprimido
(Fosfato dicálcico, amido de milho, celulose microcristalina, povidone, estearato de magnésio, corante amarelo tartrazina).

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Este é indicado para o tratamento de psoríase severa, quando não responde a outras drogas e artrite reumatóide.

Cuidados de armazenamento: Conservar o produto em temperatura ambiente (15° - 30°C) e proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses. **Atenção:** Não utilize o produto fora do prazo indicado, sob o risco de não produzir os efeitos desejados. **NUNCA USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.**

Gravidez e lactação: Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término, já que pacientes grávidas com psoríase não devem receber metotrexato. Informar ao médico se está amamentando. Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação. **Cuidados de administração:** Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. **Reações adversas:** Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Podem ocorrer estomatite ulcerativa, leucopenia, náuseas e mal-estar abdominal. Pode ocorrer também indisposição, fadiga excessiva, calafrios e febre, tontura e resistência reduzida a infecções.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Durante o tratamento com TECNOMET, nenhum outro medicamento deve ser utilizado sem o conhecimento de seu médico.

Contra-indicações e precauções: TECNOMET é contra-indicado para pacientes com psoríase ou artrite reumatóide em que for diagnosticada gravidez e que tenham evidência clara ou laboratorial de síndrome da imunodeficiência não devem receber metotrexato. Também pacientes que apresentem distúrbios hepáticos ou renais severos, discrasias sanguíneas, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia, não devem fazer uso de metotrexato. Os produtos que contêm amarelos (tartrazina) tem sido a causa de reações alérgicas (incluindo asma brônquica). É frequente a reação alérgica em pacientes que são hipersensíveis a aspirina. Informe o seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao Ácido Acetil Salicílico.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Descrição: O metotrexato é um antimetabólito usado no tratamento de psoríase severa e artrite reumatóide em adultos. Quimicamente, o metotrexato é ácido N-[4-[[[2-(4-diamino-6-pteridinil)-metil]metilamina]benzoil]-1-glutâmico.

Farmacologia: O metotrexato inibe a redutase do ácido diidrofólico. Os diidrofólato devem ser reduzidos a tetraidrofólato por essa enzima antes que possam ser utilizados como transportadores de grupos de um carbono em síntese de nucleotídeos purina e timidilato. Portanto, o metotrexato interfere com a síntese, reparo e replicação celular do DNA. O mecanismo de ação na artrite reumatóide é desconhecido; pode afetar a função imune. Dois relatos descrevem, in vitro, a inibição do DNA precursor pelo metotrexato, e outro descreve resolução parcial da poliartrite em animais através de menor resposta e supressão da produção de interleucina-2 pelas células do baço. Outros laboratórios, entretanto, foram incapazes de demonstrar os mesmos efeitos. A elucidação do efeito do metotrexato na atividade imunológica e sua relação com a imunopatogênese reumatóide aguarda outros estudos. Em pacientes com artrite reumatóide, os efeitos do metotrexato em diminuir o edema articular podem ser vistos em 3 a 6 semanas. Embora o metotrexato melhore claramente os sintomas de inflamação (dor, inchaço, rigidez) não há evidência de que induza à remissão da artrite reumatóide e nem que o efeito benéfico tenha sido demonstrado nas erosões ósseas e outras alterações radiológicas que resultam em prejuízo funcional da articulação e deformidade. A maioria dos estudos do metotrexato em

pacientes com artrite reumatóide são, relativamente, de curto prazo (3 a 6 meses). Dados limitados de estudos em longo prazo indicam que uma melhora clínica inicial é mantida por, pelo menos, 2 anos com terapia de manutenção. Na psoríase, a taxa de produção de células epiteliais na pele é muito aumentada sobre a pele normal. Essa taxa de proliferação é a base para o uso de metotrexato no controle da psoríase. O metotrexato em altas doses, associado a leucovorina, é usado como parte do tratamento em pacientes com osteossarcoma não metastático. O fundamento lógico para a terapia com metotrexato em altas doses baseava-se no conceito de seletiva recuperação dos tecidos normais pela leucovorina. Evidência mais recente sugere que a alta dose de metotrexato pode, também, superar a resistência ao metotrexato causada pelo prejuízo no transporte ativo, diminuição da afinidade do ácido hidrofílico redutase para metotrexato, aumento dos níveis de ácido hidrofílico resutase, resultante da amplificação do gene ou diminuição da poliglutamação do metotrexato. O mecanismo real da ação é desconhecido.

Farmacocinética:

Absorção: em adultos, a absorção oral parece ser dose-dependente. Níveis de pico sérico são alcançados em 1 a 2 horas. Em doses de 30 mg/m² ou menores, o metotrexato é, geralmente, bem absorvido com biodisponibilidade média de cerca de 60%. A absorção de doses maiores do que 80 mg/m² é significativamente menor, possivelmente devido a um efeito de saturação. Uma diferença de 20 vezes entre os níveis mais altos e mais baixos (C_{max}: 0,11 a 2,3 micromolar após uma dose de 20 mg/m²) foi relatada. Variabilidade individual significativa também foi observada no tempo de pico de concentração (T_{max}: 0,67 a 4 horas após dose de 15 mg/m²) e na fração da dose absorvida. Demonstrou-se que a alimentação retarda a absorção e reduz o pico da concentração. O metotrexato é, em geral, completamente absorvido por via parenteral. Após a injeção intramuscular, o pico de concentração sérica ocorre entre 30 e 60 minutos.

Distribuição: após administração intravenosa, o volume de distribuição é de aproximadamente 0,18 L/kg (18% do peso corpóreo) e o volume constante de distribuição é de aproximadamente 0,4 a 0,8 L/kg (40% a 80% do peso corpóreo). O metotrexato compete com os folatos reduzidos no transporte ativo através das membranas celulares por meio de processo de transporte ativo mediado por um único carreador. Em concentrações séricas maiores do que 100 micromolares, difusão passiva torna-se o caminho mais importante pelo qual as concentrações intracelulares efetivas podem ser alcançadas. O metotrexato em soro se liga a proteínas em aproximadamente 50%. Estudos laboratoriais demonstraram que pode ser retirado albumina plasmática por vários compostos, incluindo sulfonamidas, salicilatos, tetraciclina, cloranfenicol e fenitoína. O metotrexato não penetra na barreira hematoencefálica em doses terapêuticas quando administrado por via oral ou parenteral. Altas concentrações da droga no fluido cérebro-espinhal podem ser obtidas por administração intratecal. Em cães, as concentrações no fluido sinovial após dose oral foram maiores nas articulações inflamadas do que nas não inflamadas. Embora os salicilatos não interfiram com essa penetração, tratamento anterior com prednisona reduziu a penetração da droga nas articulações inflamadas, determinado níveis de concentração semelhantes às normais.

Metabolismo: após a absorção, o metotrexato passa por metabolismo hepático e intracelular para formas poliglutamadas que podem ser convertidas, novamente, em metotrexato por enzimas hidrolíticas. Esses poliglutamatos agem como inibidores de diidrofolato redutase e da timidilato sintetase. Pequenas quantidades de metotrexato poliglutamatos podem permanecer nos tecidos por períodos prolongados. A retenção e a ação prolongada da droga decorrente desses metabólitos ativos variam entre diferentes células e tecidos. Uma pequena quantidade do metabolismo para 7-hidroxi-metotrexato pode ocorrer em doses comumente prescritas. A solubilidade aquosa do 7-hidroxi-metotrexato é 3 a 5 vezes menor do que a do composto original. O metotrexato é parcialmente metabolizado pela flora intestinal após administração oral.

Meia-vida: a meia-vida relatada para o metotrexato é de aproximadamente 3 a 10 horas para pacientes recebendo tratamento para psoríase e artrite reumatóide com doses baixas (menos do que 30 mg/m²). Para pacientes recebendo altas doses de metotrexato, a meia-vida é de 8 a 15 horas.

Excreção: excreção renal é a via primária de eliminação e é dependente da dose e da via de administração. Com administração endovenosa, 80% a 90% da dose administrada é excretada sem alteração na urina em 24 horas. Existe limitada excreção biliar chegando a 10% ou menos da dose administrada. A circulação entero-hepática do metotrexato foi proposta. A excreção renal ocorre por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Eliminação não linear devido à saturação da reabsorção tubular renal tem sido observada em pacientes com psoríase em doses entre 7,5 e 30 mg. Disfunção renal, bem como uso de drogas tais como ácidos orgânicos fracos, que também podem sofrer secreção tubular, podem aumentar muito os níveis séricos do metotrexato. Correlação excelente entre a depuração do metotrexato e da creatinina endógena tem sido descrita. As taxas de depuração de metotrexato variam amplamente e são, em geral, diminuídas com altas doses. Depuração retardada da droga tem sido responsabilizada como um dos fatores mais importantes responsáveis pela toxicidade do metotrexato. Tem sido postulado que a toxicidade do metotrexato para tecidos normais é mais dependente da duração à exposição da droga do que ao nível de pico atingido. Quando um paciente tem retardo na eliminação da droga, conseqüente ao comprometimento da função renal, difusão ao terceiro espaço, ou outras causas, as concentrações séricas de metotrexato podem permanecer elevadas por períodos prolongados. O potencial de toxicidade dos regimes de altas doses ou excreção retardada é reduzido pela administração de leucovorina cálcica durante a fase final de eliminação do metotrexato do plasma. A monitorização farmacocinética das concentrações séricas do metotrexato podem ajudar a identificar aqueles pacientes com alto risco de toxicidade pelo metotrexato e ajuda no ajuste apropriado da posologia de leucovorina. As diretrizes para a monitoração dos níveis séricos de metotrexato, e para o ajuste da dose de leucovorina para reduzir o risco de toxicidade de metotrexato são fornecidas em Dose. O metotrexato tem sido detectado no leite materno. A maior razão de concentração do leite humano para o plasma foi de 0,08:1.

INDICAÇÕES:

Artrite reumatóide: O metotrexato é indicado no manejo de adultos selecionados com artrite reumatóide grave, ativa, clássica ou definida (critério ARA) com resposta terapêutica insuficiente, ou não tolerem um teste adequado de terapia de primeira linha, incluindo dose completa de antiinflamatórios não-esteróides (AINE) e, normalmente, um teste de pelo menos uma ou mais drogas anti-reumáticas que modifiquem a doença. Aspirina, agentes antiinflamatórios não-esteróides e/ou esteróides 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 explorado (vide Interações). Os esteróides podem ser reduzidos gradualmente em pacientes que respondem ao metotrexato. O uso combinado de metotrexato com ouro, penicilamina, hidroxiquina, sulfasalazina ou agentes citotóxicos não foi estudado e pode aumentar a incidência de efeitos adversos. Repouso e fisioterapia quando indicados devem ser continuados.

Quimioterapia para psoríase (exceto em pacientes grávidas): Por causa do alto risco que envolve seu uso, metotrexato é indicado somente no controle sintomático da psoríase severa, recalcitrante e incapacitante, e que não responde adequadamente a outras formas de terapia, e não responde a outras drogas, e unicamente quando o diagnóstico tiver sido 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.

CONTRA-INDICAÇÕES:

Pacientes com psoríase ou artrite reumatóide em que for diagnosticada gravidez não devem receber metotrexato. 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 e pelo menos por um ciclo ovulatório, após o tratamento, em pacientes mulheres. Pacientes com psoríase ou artrite reumatóide que tenham evidência clara ou laboratorial de síndrome da imunodeficiência não devem receber metotrexato. Também pacientes que apresentem distúrbios hepáticos ou renais severos, discrasias sanguíneas, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia, não devem fazer uso de metotrexato.

PRECAUÇÕES:

Gerais: Metotrexato tem alto potencial de toxicidade, usualmente relacionado à dose, no entanto em todas as doses foram observados efeitos adversos. O médico deve estar familiarizado com as várias características da droga e seu uso clínico estabelecido. Os pacientes sob terapia devem estar sujeitos a supervisão apropriada, de modo que sinais ou sintomas de possíveis efeitos tóxicos ou reações adversas possam ser detectados e avaliados com a mínima demora. A maioria das reações adversas é reversível, se detectadas no início. Na ocorrência de tais reações, a dose deverá ser reduzida ou o tratamento ser interrompido, associado às medidas apropriadas, incluindo-se o uso de leucovorina cálcica se necessário. Se a terapia com metotrexato for reiniciada, deve ser iniciada com cautela, considerando-se a necessidade de tratamento e com especial atenção às possíveis recidivas de toxicidade. **Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao Ácido Acetil Salicílico.**

Informações para o paciente: os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas precoces de toxicidade e da necessidade de procurar médico imediatamente caso eles ocorram, além da necessidade de acompanhamento profissional de perto, 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 ou mulheres) que estejam fazendo uso de metotrexato.

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, a monitoração desses parâmetros é recomendada, com exames hematológicos pelo menos uma vez por mês e avaliação da função renal e hepática a cada 1 ou 3 meses. Monitoração mais frequente é, normalmente, indicada durante terapia antineoplásica. Durante a dose inicial ou na mudança de dose, ou durante os períodos de maior risco de níveis sanguíneos elevados de metotrexato (ex. desidratação), monitoração mais frequente também é indicada. Relação entre 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. A farmacologia clínica do metotrexato não tem sido bem estudada em indivíduos idosos. Em conseqüência 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 monitorados de perto quanto a sinais prematuros de toxicidade.

Carcinogênese, mutagênese e dano à fertilidade: nenhum estudo controlado em seres humanos existe quanto ao risco de neoplasia com metotrexato. Metotrexato foi avaliado em alguns estudos animais quanto ao potencial carcinogênico com resultados inconclusivos. Embora exista evidência que o metotrexato cause danos 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 pediátrico: segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.

Toxicidade do sistema orgânico

Gastrointestinais: se vômito, diarreia ou estomatite ocorrer 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 hematopoese 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/mm³) foi vista em dois pacientes, trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm³) em seis e pancitopenia em dois. Na psoríase e artrite reumatóide o metotrexato deve ser imediatamente interrompido, se houver

queda significante 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 do desenvolvimento de fibrose e cirrose. Essas lesões podem ser detectáveis 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. 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 também, 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 com biópsia de fígado antes e durante o tratamento (após uma dose cumulativa de pelo menos 1.500 mg) e com 714 pacientes com biópsia somente 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. É desconhecido o uso mais prolongado que aumentará esses riscos.

Infecção ou estados imunológicos: o metotrexato deve ser usado com extrema cautela na presença de infecção ativa e é normalmente contra-indicado em pacientes com evidência clara ou laboratorial de síndrome de imunodeficiência. A imunização pode ser ineficaz quando dada durante 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 leucoencefalopatia após 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 doses altas ou repetidas associadas a 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 regime de altas doses. As manifestações clínicas incluem comportamento inadequado, sinais sensoriais focais e reflexos anormais. A causa exata é desconhecida.

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 ao raio-X de tórax, devendo-se excluir processo infeccioso. Essa lesão pode ocorrer em quaisquer das doses.

Renais: A nefrototoxicidade se deve, primariamente, à precipitação de metotrexato e 7-hidroxi-metotrexato nos túbulos renais. Para uma segura administração, especial atenção deve-se dar à função renal, incluindo adequada hidratação, alcalinização urinária e dose sérica de metotrexato e de creatinina.

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 líquido significante no terceiro espaço, é aconselhável retirar esse fluido antes do início do tratamento e monitorar o nível sérico de metotrexato. Lesões de psoríase podem ser agravadas por exposição concomitante à radiação ultravioleta. Dermite de radiação e queimadura de sol podem voltar pelo uso de metotrexato.

ADVERTÊNCIAS:

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-se 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 com potencial para engravidar, a menos que haja evidência médica clara que os benefícios esperados superam os riscos considerados. Pacientes grávidas com psoríase ou artrite reumatóide não devem receber metotrexato. 2) Monitoramento periódico de toxicidade, incluindo contagem de plaquetas, e testes das funções hepática e renal são uma parte obrigatória da terapia com metotrexato. Biópsias hepáticas periódicas podem ser indicadas em algumas situações. Os pacientes com risco aumentado de comprometimento na eliminação de metotrexato (ex. disfunção renal, derrames pleurais ou ascite) devem ser monitorados mais frequentemente. 3) O metotrexato causa hepatotoxicidade, fibrose e cirrose, mas em geral, somente após uso prolongado. Elevações agudas das enzimas hepáticas são observadas frequentemente, normalmente são transitórias e assintomáticas. Biópsia hepática após uso contínuo pode apresentar alterações histológicas, e fibrose e cirrose foram relatadas; 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 maneira 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.