Adium

Tecnomet

metotrexato

Comprimido
2,5 mg

TECNOMET
metotrexato

APRESENTAÇÃO
Comprimidos
Tecnomet (metotrexato) é apresentado em embalagem contendo 20 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de Tecnomet (metotrexato) contém:
metotrexato ..... 2,5 mg.
Excipientes: fosfato dicálcico, amido de milho, celulose microcristalina, povidona, estearato de magnésio, corante amarelo de tartrazina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O metotrexato é um antimetabólito usado no tratamento da artrite reumatoide e da psoríase grave em adultos. Quimicamente, o metotrexato é o ácido N-[4-[[(2,4-diamino-6-pteridinil) -metil]metilamina]benzoil]-1-glutâmico.
Artrite reumatoide: O metotrexato é considerado uma droga antirreumática modificadora da doença (DMARD) e as diretrizes atuais de tratamento da artrite reumatoide recomendam o uso de DMARDs o mais precocemente possível. O metotrexato está indicado no manejo de adultos com artrite reumatoide ativa moderada à grave, geralmente associado à terapia com agentes antiinflamatórios não-esteroides (AINE) ou esteroides. Em pacientes resistentes à terapia inicial com metotrexato, este pode ser combinado com outros DMARDs (por exemplo, um inibidor do fator de necrose tumoral [TNF]).
Psoríase (exceto em pacientes grávidas): Por causa do alto risco que envolve seu uso, metotrexato é indicado somente no controle sintomático da psoríase grave, recalcitrante e incapacitante, e que não responde adequadamente a outras formas de terapia e 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 deva a uma doença concomitante não diagnosticada que afeta a resposta imune.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Artrite reumatoide: Seis estudos clínicos randomizados e controlados foram realizados nos anos 1980; o maior deles incluiu 189 pacientes e comparou baixas doses de metotrexato (7,5-15 mg/semana) com placebo. O metotrexato promoveu melhora significante de todas as medidas de eficácia avaliadas a partir de 3 semanas de terapia, com uma melhora máxima observada em 2 a 3 meses (1). Resultados de estudos clínicos e de estudos observacionais demonstraram que metotrexato retarda a taxa de progressão dos danos radiográficos na artrite reumatóide (2). O EULAR (*The European League Against Reumatism*) considera o metotrexato um medicamento altamente efetivo como modificador da doença na artrite reumatoide e resultados mais recentes sugerem que altas doses semanais de metotrexato (20–30 mg) sejam mais efetivas que baixas doses (7,5–15 mg). Com base em sua eficácia em monoterapia e em sua habilidade de aumentar a eficácia dos DMARDs biológicos quando usado em combinação, o metotrexato é considerado uma droga âncora no tratamento da artrite reumatoide, sendo efetivo em pacientes com artrite reumatoide inicial virgens de tratamento com DMARDs (3).
Psoríase: Em um estudo retrospectivo, 113 pacientes com psoríase grave foram tratados com baixas doses de metotrexato ao longo de 22 anos; observou-se melhora total ou quase total em 81% dos pacientes (4). Outro estudo retrospectivo revisou os dados de 244 pacientes com psoríase recebendo metotrexato uma vez por semana em doses terapêuticas de 0,3 a 0,5 mg/kg. Uma melhora >75% ocorreu em 88% dos pacientes em 8,5 ± 5,1 semanas (5). Uma revisão dos estudos com metotrexato em monoterapia evidenciou que a resposta terapêutica ocorre geralmente entre 1 a 4 semanas, com uma redução de pelo menos 50% no PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) em 70-80% dos pacientes tratados (6).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacologia
O metotrexato liga-se com alta afinidade e inativa a enzima diidrofolato redutase. Os diidrofolatos devem ser reduzidos a tetraidrofolatos por essa enzima antes que possam ser utilizados na síntese de nucleotídeos purina. Portanto, o metotrexato interfere com a síntese, reparo e replicação do DNA. Além disso, promove liberação de adenosina, inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, supressão da proliferação de linfócitos e da adesão e quimiotaxia de neutrófilos e a redução das imunoglobulinas séricas. O mecanismo pelo qual modula a inflamação na artrite reumatoide, no entanto, permanece desconhecido. A rápida remissão clínica da doença após a suspensão do metotrexato sugere que os efeitos antiinflamatórios desempenhem um papel mais importante na artrite reumatoide que os efeitos antiproliferativos (1).
O metotrexato diminui a síntese de DNA, interferindo com a cinética das células epiteliais e induz apoptose de queratinócitos. Uma vez que a patogênese da psoríase envolve uma resposta aberrante das células-T, o sistema imune é um alvo possível dos efeitos anti-psoriáticos do metotrexato. Adicionalmente, o metotrexato reduz significantemente as concentrações séricas de interleucina-22, uma citocina que promove proliferação de queratinócitos e inflamação da derme na psoríase (6).

Farmacocinética
Absorção: em adultos, a absorção oral parece ser dose-dependente. Concentrações séricas máximas são alcançadas em 1 a 2 horas. Em doses de 30 mg/m^2 ou menores, o metotrexato é, geralmente, bem absorvido com biodisponibilidade média de cerca de 60%. A absorção de doses maiores do que 80 mg/m^2 é significantemente menor, possivelmente devido a um efeito de saturação. Uma diferença de 20 vezes entre as concentrações mais altas e mais baixas (Cmax: 0,11 a 2,3 micromolar após uma dose de 20 mg/m^2) foi relatada. Variabilidade individual significante também foi observada no tempo para atingir a concentração sérica máxima (Tmáx: 0,67 a 4 horas após dose de 15 mg/m^2) e na fração da dose absorvida.
Demonstrou-se que a alimentação retarda a absorção e reduz a Cmax.
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. Em concentrações séricas maiores do que 100 micromolar, difusão passiva torna-se a forma mais importante pela qual as concentrações intracelulares efetivas podem ser alcançadas. A ligação do metotrexato a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%; estudos laboratoriais demonstraram que ele pode ser deslocado da albumina plasmática por vários compostos, incluindo sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol e fenitoína. Em doses terapêuticas, o metotrexato não penetra a barreira hematoencefálica quando administrado por via oral ou parenteral. Em cães, as concentrações no fluido sinovial após dose oral foram maiores nas articulações inflamadas do que nas não inflamadas. Enquanto salicilatos não interferiram com essa penetração, tratamento prévio com prednisona reduziu a penetração da droga nas articulações inflamadas.
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 poliglutamato 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 de metabolização para 7-hidroximetotrexato pode ocorrer em doses comumente prescritas. A solubilidade aquosa do 7-hidroximetotrexato 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 reumatoide com doses baixas (menos do que 30 mg/m^2). Para pacientes recebendo altas doses de metotrexato, a meia-vida é de 8 a 15 horas.
Excreção: a 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 são excretadas sem alteração na urina em 24 horas. Existe limitada excreção biliar, chegando a 10% ou menos da dose administrada. A circulação êntero-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 as concentrações séricas do metotrexato. Uma 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. Postulou-se que a toxicidade do metotrexato para tecidos normais é mais dependente da duração à exposição da droga do que da concentração máxima atingida. Quando um paciente tem retardo na eliminação da droga, consequente 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 da excreção retardada é reduzido pela administração de leucovorina cálcica durante a fase final de eliminação do metotrexato. A monitorização farmacocinética das concentrações séricas do metotrexato pode ajudar a identificar aqueles pacientes com alto risco de toxicidade pelo metotrexato e auxiliar no ajuste apropriado da posologia de leucovorina. As diretrizes para a monitoração das concentrações séricas de metotrexato, e para o ajuste da dose de leucovorina para reduzir o risco de toxicidade de metotrexato são fornecidas em Posologia.
O metotrexato foi detectado no leite materno. A maior razão de concentração do leite humano para o plasma foi de 0,08:1.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Pacientes com psoríase ou artrite reumatoide 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 mulheres.
O metotrexato está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao metotrexato ou a qualquer componente da formulação e em pacientes que tenham evidência clara ou laboratorial de síndrome da imunodeficiência, disfunção hepática ou renal grave e discrasias sanguíneas, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia. Devido ao potencial de reações adversas sérias para os lactentes, metotrexato é contraindicado para mulheres que estejam amamentando.

Categoria X de risco na gravidez: em estudos em animais e em mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto, que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Precauções
Gerais: o 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 detectada 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 alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Informações para o paciente: os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas precoces de toxicidade e da necessidade de procurar o médico imediatamente caso eles ocorram, além da necessidade de acompanhamento profissional, incluindo exames laboratoriais periódicos.
Tanto o médico quanto o farmacêutico devem enfatizar ao paciente que a dose recomendada é administrada semanalmente em artrite reumatoide 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 cuidadosamente monitorados 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 reumatoide 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. Durante a dose inicial ou na mudança de dose, ou durante os períodos de maior risco de concentrações séricas elevadas de metotrexato (ex. desidratação), monitoração mais frequente também é indicada.
A relação entre alteração nos exames de função hepática e desenvolvimento de 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, de se modificar a terapia. Anormalidades persistentes nesses exames e/ou diminuição das concentrações plasmáticas de albumina podem ser indicadores de toxicidade hepática grave, por isso requerem avaliação.
Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a cada 1 ou 3 meses.
Avaliação de função pulmonar pode ser útil, se houver suspeita de doença pulmonar induzida pelo metotrexato. A farmacologia clínica do metotrexato não foi bem estuda 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 cuidadosamente monitorados 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. O 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 desses achados permanece incerta. A avaliação do potencial carcinogênico do metotrexato é complicada pelas evidências conflitantes de aumento no risco de

certos tumores na artrite reumatoide. 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, oligoespermia e disfunção menstrual em seres humanos, durante a terapia e por pequeno período após o seu término.
Uso pediátrico: a segurança na população pediátrica foi estabelecida em pacientes recebendo metotrexato como tratamento quimioterápico para neoplasias e no tratamento da artrite reumatoide juvenil.

Toxicidade nos diferentes sistemas
Gastrointestinais: em vigência de vômito, diarreia ou estomatite, que podem 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 afetar a hematopoiese e causar anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia. Em pacientes com neoplasia e deficiência hematopoética preexistente, a droga deve ser utilizada com cautela. Em estudos clínicos controlados em artrite reumatoide (n=128), leucopenia (leucócitos < 3.000/mm^3) foi vista em dois pacientes, trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm^3) em seis e pancitopenia em dois. O uso de metotrexato deve ser imediatamente interrompido se houver queda significativa na contagem das células sanguíneas. Pacientes com granulocitopenia grave e febre devem ser avaliados imediatamente e, normalmente, requerem terapia parenteral com antibiótico de amplo espectro.
Hepáticas: o metotrexato tem potencial para causar 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 ocorrer em função da dose cumulativa total e foi maior na presença de alcoolismo, obesidade e 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 de disfunção hepática. Exames da função hepática, incluindo dosagem de albumina plasmática, devem ser feitos periodicamente, 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; presença de fibrose moderada ou 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. 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 reumatoide, tanto em termos de dose cumulativa quanto em termos de duração da terapia. Há um estudo com 217 pacientes com artrite reumatoide submetidos à biópsia hepática antes e durante o tratamento (após uma dose cumulativa de pelo menos 1.500 mg) e com 714 pacientes submetidos à biópsia somente durante o tratamento. Foram diagnosticados 64 casos (7%) de fibrose, dos quais 60 eram leves, e 1 caso (0,1%) de cirrose.
Infecção 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 dada durante a terapia com metotrexato. Geralmente não se recomenda imunização com vacinas virais. 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 após administração intravenosa de metotrexato a pacientes que haviam 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 recuperação completa. Uma síndrome neurológica aguda transitória foi observada em pacientes tratados com regime de altas doses. As manifestações clínicas incluem comportamento inadequado, sinais sensitivomotores 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 requerem interrupção do tratamento e cuidadosa investigação. Embora clinicamente variável, o paciente com doença pulmonar induzida pelo metotrexato apresenta febre, tosse, dispneia, hipoxemia e infiltração intersticial ao raio X de tórax, devendo-se excluir processo infeccioso. Essa lesão pode ocorrer com quaisquer doses.
Renais: A nefrotoxicidade se deve, primariamente, à precipitação de metotrexato e 7-hidroximetotrexato nos túbulos renais. Para uma segura administração, especial atenção deve-se dar à função renal, incluindo adequada hidratação, alcalinização urinária e dosagem sérica de metotrexato e de creatinina.
Outras precauções: O metotrexato difunde-se vagarosamente para o terceiro espaço (ex., derrame pleural ou ascite). Isso resulta em uma meia vida plasmática prolongada e toxicidade inesperada. Em pacientes com acúmulo de líquido no terceiro espaço, é aconselhável retirar esse fluido antes do início do tratamento e monitorar a concentração sérica de metotrexato.

Advertências:
Foram relatadas mortes com o uso de metotrexato no tratamento de psoríase e artrite reumatoide. No tratamento de psoríase ou artrite reumatoide, o uso do metotrexato deve-se restringir-se a pacientes com diagnóstico bem estabelecido.
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 reumatoide 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 com frequência e normalmente são transitórias e assintomáticas. A biópsia hepática realizada após uso contínuo de metotrexato pode revelar alterações histológicas, fibrose e cirrose já 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.
6) Diarreia 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 insuficiência renal deve ser realizada com extrema cautela e em doses reduzidas porque a disfunção renal retarda a eliminação do metotrexato.
8) Supressão grave e inesperada da medula (algumas vezes fatal) e toxicidade gastrintestinal foram relatadas com administração concomitante de metotrexato (normalmente em dose alta) com alguns AINE.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com metotrexato devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

AINE não devem ser administrados antes ou concomitantemente a doses elevadas de metotrexato. A administração concomitante de alguns AINE com altas doses de metotrexato foi descrita como responsável por concentrações séricas elevadas de metotrexato por tempo prolongado, resultando em morte por toxicidade hematológica e gastrintestinal.
Deve-se tomar cuidado quando AINE e salicilatos são administrados concomitantemente a doses mais baixas de metotrexato. Existem relatos de que essas drogas reduzem a secreção tubular de metotrexato em modelo animal, aumentando sua toxicidade. Apesar das interações em potencial, estudos com metotrexato em pacientes com artrite reumatoide normalmente incluem uso concomitante e constante de AINE, sem problemas aparentes. Entretanto, deve-se considerar que as doses utilizadas na artrite reumatoide (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 plasmática 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 concomitantemente a essa droga deve ser cuidadosamente monitorado. Antibióticos orais, tais como tetraciclinas, 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. Raramente, a combinação de trimetoprima e sulfametoxazol aumenta a depressão medular em pacientes recebendo metotrexato, provavelmente devido a um efeito antifolato aditivo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Tecnomet (metotrexato) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15º a 30ºC) e protegido da luz e umidade.

Não utilize o produto fora do prazo indicado, sob o risco de não produzir os efeitos desejados.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento
Comprimidos biconvexos, ranhurados, circulares, de cor amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Artrite reumatoide: 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 significativo na incidência e gravidade de eventos adversos sérios, especialmente depressão medular, com doses maiores do que 20 mg/semana. Uma vez alcançada a resposta clínica, cada esquema posológico deve ser modificado de forma a se utilizar a 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, 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; a dose de 30 mg por semana não deve ser excedida. Uma vez alcançada a resposta clínica ótima, o esquema posológico deve ser modificado de forma a se utilizar a menor dose efetiva e o maior período de descanso possíveis. O uso de metotrexato pode permitir o retorno à terapia tópica convencional, que deve ser priorizada.
Psoríase e Artrite Reumatoide: O paciente deve ser totalmente informado quanto aos riscos envolvidos e deve estar sob constante supervisão do médico. A avaliação da função renal, hepática, pulmonar e medular deve ser feita pela história clínica, exame físico e testes laboratoriais (tais como: hemograma, exame de urina, dosagem da creatinina sérica, exames de função hepática e biópsia hepática, se necessária) antes do início, periodicamente durante e antes de se reinstituir 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. Uma dose teste inicial uma semana antes do início da terapia é recomendada para se detectar qualquer idiossincrasia. Depressão medular máxima normalmente ocorre entre 7 e 10 dias.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A frequência e gravidade das reações adversas ao metotrexato são, em geral, relacionadas à dose.

Reações muito comuns (>10%):
Sistema nervoso central (na terapia com doses muito altas): aracnoidite (reação aguda manifestada por cefaleia intensa, rigidez de nuca, vômitos e febre); encefalopatia desmielinizante (meses ou anos após o uso do metotrexato, geralmente em associação com radioterapia craniana ou outra quimioterapia sistêmica).
Pele: eritema.
Endocrinológicas e metabólicas: oligospermia e hiperuricemia.
Gastrointestinal: estomatite ulcerativa, glossite, gengivite, náusea, vômitos, diarreia e mucosite (dose-dependente; aparece em 3-7 dias após terapia, resolve-se em 2 semanas).
Hematológicas: leucopenia, mielossupressão (nadir: 7-10 dias), trombocitopenia.
Renal: insuficiência renal, nefropatia.
Sistema respiratório: faringite.
Miscelânea: imunossupressão.

Reações comuns (>1% e < 10%):
Cardiovascular: vasculite.
Sistema nervoso central: vertigem, mal-estar, febre, calafrios.
Pele: alopecia, *rash*, fotossensibilidade, despigmentação ou hiperpigmentação da pele, prurido, dermatite.
Endocrinológicas e metabólicas: diabetes.
Sistema genitourinário: cistite.

Hematológica: hemorragia.
Hepáticas: Cirrose (terapia crônica), aumento das enzimas hepáticas (terapia crônica) e fibrose portal (terapia crônica).
Neuromuscular e esqueléticas: artralgia.
Ocular: embaçamento visual.
Renal: disfunção renal, manifestada por aumento abrupto na creatinina plasmática e queda no débito urinário, mais comum com o uso de altas doses de metotrexato, podendo ocorrer devido à precipitação da droga.
Sistema respiratório: pneumonite (associada à febre, tosse, infiltrado intersticial).
Miscelânea: infecção.

Reações incomuns (< 1%):
Síndrome neurológica aguda (desencadeada por doses elevadas de metotrexato; os sintomas incluem confusão mental, hemiparesia, amaurose transitória e coma); síndrome respiratória aguda, agranulocitose, alveolite, anafilaxia, arritmia, oclusão arterial aguda, trombose arterial, acidente cerebrovascular, leucoencefalopatia crônica, disfunção cognitiva (relatada com doses baixas), trombose venosa profunda, disartria, enterite, eosinofilia, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sangramento gastrointestinal, ginecomastia, insuficiência hepática, hepatite, herpes simples, herpes zoster, histoplasmose, hipogamaglobulinemia, hipotensão, disfunção erétil, infertilidade, perfuração intestinal, linfoma, desordens linfoproliferativas, isquemia mesentérica aguda, isquemia miocárdica, perfuração do septo nasal, neutropenia, osteoporose, pancreatite, derrame pericárdico, pericardite, erosão da placa (psoríase), embolismo pulmonar, insuficiência respiratória, convulsões, ulceração na pele, Síndrome de *Stevens-Johnson*, arritmias ventricular e supraventricular, síncope, telangiectasias, tromboflebite e necrólise epidérmica tóxica.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
A leucovorina cálcica 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 hemodiálise ou diálise peritoneal melhoraram 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 (concentração sérica próxima a 0,01 M 24 horas após administração; 0,001 M após 48 horas e menor que 0,2 mM 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 tardiamente (concentração sérica acima de 0,2 mM após 72 horas e mais de 0,05 mM após 96 horas de administração): 15 mg de leucovorina por via intramuscular ou endovenosa até que a concentração de metotrexato esteja menor que 0,05 mM. Eliminação diminuída de metotrexato precocemente e/ou evidência de doença renal aguda (concentração sérica 50 mM ou mais após 24 horas ou 5 mM ou mais 48 horas após a administração; aumento de 100% ou mais nas concentrações séricas de creatinina 24 horas após a administração de metotrexato): 150 mg de leucovorina, por via endovenosa, de 3 em 3 horas, até que a concentração de metotrexato esteja inferior a 1 mM. Em seguida, 15 mg por dia via endovenosa de 3 em 3 horas, até que seja atingida concentração inferior a 0,05 mM.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swierkot J, Szechiński J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Pharmacol Rep. 2006 Jul-Aug;58(4):473-92.
2. Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I, Wolfe F. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. Rheumatology (Oxford) 2002; 41(12):1346-56.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010; 69(6):964-75.
4. van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Termorshuizen F, van de Kerkhof PC. Interruption of long-term methotrexate treatment in psoriasis. Evaluation of clinical course and laboratory parameters after discontinuation and reintroduction of weekly oral methotrexate. Acta Derm Venereol 1995; 75(5): 393–6.
5. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Short-term methotrexate therapy in psoriasis: a study of 197 patients. Int J Dermatol 2002; 41(7): 444–8.
6. Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. Clin Exp Dermatol. 2013 Aug;38(6):573-88.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.2214.0018

Produzido por:
Monte Verde S.A.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Argentina

Importado e registrado por:
Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400
Pindamonhangaba – SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575
www.adium.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/09/2026.

Código interno: VPS 0022/06

TECNOMET
metotrexato

APRESENTAÇÃO
Comprimidos
Tecnomet (metotrexato) é apresentado em embalagem contendo 20 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de Tecnomet (metotrexato) contém:
metotrexato .....2,5 mg.
Excipientes: fosfato dicálcico, amido de milho, celulose microcristalina, povidona, estearato de magnésio, corante amarelo de tartrazina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O metotrexato é um antimetabólito usado no tratamento da artrite reumatoide e da psoríase grave em adultos. Quimicamente, o metotrexato é o ácido N-[4-[[(2,4-diamino-6-pteridinil) -metil]metilamina]benzoil]-1-glutâmico.
Artrite reumatoide: O metotrexato é considerado uma droga antirreumática modificadora da doença (DMARD) e as diretrizes atuais de tratamento da artrite reumatoide recomendam o uso de DMARDs o mais precocemente possível. O metotrexato está indicado no manejo de adultos com artrite reumatoide ativa moderada à grave, geralmente associado à terapia com agentes antiinflamatórios não-esteroides (AINE) ou esteroides. Em pacientes resistentes à terapia inicial com metotrexato, este pode ser combinado com outros DMARDs (por exemplo, um inibidor do fator de necrose tumoral [TNF]).
Psoríase (exceto em pacientes grávidas): Por causa do alto risco que envolve seu uso, metotrexato é indicado somente no controle sintomático da psoríase grave, recalcitrante e incapacitante, e que não responde adequadamente a outras formas de terapia e 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 deva a uma doença concomitante não diagnosticada que afeta a resposta imune.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Artrite reumatoide: Seis estudos clínicos randomizados e controlados foram realizados nos anos 1980; o maior deles incluiu 189 pacientes e comparou baixas doses de metotrexato (7,5-15 mg/semana) com placebo. O metotrexato promoveu melhora significante de todas as medidas de eficácia avaliadas a partir de 3 semanas de terapia, com uma melhora máxima observada em 2 a 3 meses (1). Resultados de estudos clínicos e de estudos observacionais demonstraram que metotrexato retarda a taxa de progressão dos danos radiográficos na artrite reumatóide (2). O EULAR (*The European League Against Reumatism*) considera o metotrexato um medicamento altamente efetivo como modificador da doença na artrite reumatoide e resultados mais recentes sugerem que altas doses semanais de metotrexato (20–30 mg) sejam mais efetivas que baixas doses (7,5–15 mg). Com base em sua eficácia em monoterapia e em sua habilidade de aumentar a eficácia dos DMARDs biológicos quando usado em combinação, o metotrexato é considerado uma droga âncora no tratamento da artrite reumatoide, sendo efetivo em pacientes com artrite reumatoide inicial virgens de tratamento com DMARDs (3).
Psoríase: Em um estudo retrospectivo, 113 pacientes com psoríase grave foram tratados com baixas doses de metotrexato ao longo de 22 anos; observou- se melhora total ou quase total em 81% dos pacientes (4). Outro estudo retrospectivo revisou os dados de 244 pacientes com psoríase recebendo metotrexato uma vez por semana em doses terapêuticas de 0,3 a 0,5 mg/kg. Uma melhora >75% ocorreu em 88% dos pacientes em 8,5 ± 5,1 semanas (5). Uma revisão dos estudos com metotrexato em monoterapia evidenciou que a resposta terapêutica ocorre geralmente entre 1 a 4 semanas, com uma redução de pelo menos 50% no PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) em 70-80% dos pacientes tratados (6).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacologia
O metotrexato liga-se com alta afinidade e inativa a enzima diidrofolato redutase. Os diidrofolatos devem ser reduzidos a tetraidrofolatos por essa enzima antes que possam ser utilizados na síntese de nucleotídeos purina. Portanto, o metotrexato interfere com a síntese, reparo e replicação do DNA. Além disso, promove liberação de adenosina, inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, supressão da proliferação de linfócitos e da adesão e quimiotaxia de neutrófilos e a redução das imunoglobulinas séricas. O mecanismo pelo qual modula a inflamação na artrite reumatoide, no entanto, permanece desconhecido. A rápida remissão clínica da doença após a suspensão do metotrexato sugere que os efeitos antiinflamatórios desempenhem um papel mais importante na artrite reumatoide que os efeitos antiproliferativos (1).
O metotrexato diminui a síntese de DNA, interferindo com a cinética das células epiteliais e induz apoptose de queratinócitos. Uma vez que a patogênese da psoríase envolve uma resposta aberrante das células-T, o sistema imune é um alvo possível dos efeitos anti-psoriáticos do metotrexato. Adicionalmente, o metotrexato reduz significantemente as concentrações séricas de interleucina-22, uma citocina que promove proliferação de queratinócitos e inflamação da derme na psoríase (6).

Farmacocinética
Absorção: em adultos, a absorção oral parece ser dose-dependente. Concentrações séricas máximas são alcançadas em 1 a 2 horas. Em doses de 30 mg/m^2 ou menores, o metotrexato é, geralmente, bem absorvido com biodisponibilidade média de cerca de 60%. A absorção de doses maiores do que 80 mg/m^2 é significantemente menor, possivelmente devido a um efeito de saturação. Uma diferença de 20 vezes entre as concentrações mais altas e mais baixas (Cmax: 0,11 a 2,3 micromolar após uma dose de 20 mg/m^2) foi relatada. Variabilidade individual significante também foi observada no tempo para atingir a concentração sérica máxima (Tmáx: 0,67 a 4 horas após dose de 15 mg/m^2) e na fração da dose absorvida.
Demonstrou-se que a alimentação retarda a absorção e reduz a Cmax.
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. Em concentrações séricas maiores do que 100 micromolar, difusão passiva torna-se a forma mais importante pela qual as concentrações intracelulares efetivas podem ser alcançadas. A ligação do metotrexato a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%; estudos laboratoriais demonstraram que ele pode ser deslocado da albumina plasmática por vários compostos, incluindo sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol e fenitoína. Em doses terapêuticas, o metotrexato não penetra a barreira hematoencefálica quando administrado por via oral ou parenteral. Em cães, as concentrações no fluido sinovial após dose oral foram maiores nas articulações inflamadas do que nas não inflamadas. Enquanto salicilatos não interferiram com essa penetração, tratamento prévio com prednisona reduziu a penetração da droga nas articulações inflamadas.
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 poliglutamato 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 de metabolização para 7-hidroximetotrexato pode

ocorrer em doses comumente prescritas. A solubilidade aquosa do 7-hidroximetotrexato 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 reumatoide com doses baixas (menos do que 30 mg/m^2). Para pacientes recebendo altas doses de metotrexato, a meia-vida é de 8 a 15 horas.
Excreção: a 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 são excretadas sem alteração na urina em 24 horas. Existe limitada excreção biliar, chegando a 10% ou menos da dose administrada. A circulação êntero-hepática do metotrexato foi proposta. A excreção renal ocorre por filtração glomerular e secreção tubular ativ a. 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 as concentrações séricas do metotrexato. Uma 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. Postulou-se que a toxicidade do metotrexato para tecidos normais é mais dependente da duração à exposição da droga do que da concentração máxima atingida. Quando um paciente tem retardo na eliminação da droga, consequente 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 da excreção retardada é reduzido pela administração de leucovorina cálcica durante a fase final de eliminação do metotrexato. A monitorização farmacocinética das concentrações séricas do metotrexato pode ajudar a identificar aqueles pacientes com alto risco de toxicidade pelo metotrexato e auxiliar no ajuste apropriado da posologia de leucovorina. As diretrizes para a monitoração das concentrações séricas de metotrexato, e para o ajuste da dose de leucovorina para reduzir o risco de toxicidade de metotrexato são fornecidas em Posologia.
O metotrexato foi detectado no leite materno. A maior razão de concentração do leite humano para o plasma foi de 0,08:1.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Pacientes com psoríase ou artrite reumatoide 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 mulheres.
O metotrexato está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao metotrexato ou a qualquer componente da formulação e em pacientes que tenham evidência clara ou laboratorial de síndrome da imunodeficiência, disfunção hepática ou renal grave e discrasias sanguíneas, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia. Devido ao potencial de reações adversas sérias para os lactentes, metotrexato é contraindicado para mulheres que estejam amamentando.

Categoria X de risco na gravidez: em estudos em animais e em mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto, que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Precauções
Gerais: o 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 detectada 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 alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Informações para o paciente: os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas precoces de toxicidade e da necessidade de procurar o médico imediatamente caso eles ocorram, além da necessidade de acompanhamento profissional, incluindo exames laboratoriais periódicos.
Tanto o médico quanto o farmacêutico devem enfatizar ao paciente que a dose recomendada é administrada semanalmente em artrite reumatoide 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 cuidadosamente monitorados 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 reumatoide 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. Durante a dose inicial ou na mudança de dose, ou durante os períodos de maior risco de concentrações séricas elevadas de metotrexato (ex. desidratação), monitoração mais frequente também é indicada.
A relação entre alteração nos exames de função hepática e desenvolvimento de 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, de se modificar a terapia. Anormalidades persistentes nesses exames e/ou diminuição das concentrações plasmáticas de albumina podem ser indicadores de toxicidade hepática grave, por isso requerem avaliação.
Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a cada 1 ou 3 meses.
Avaliação de função pulmonar pode ser útil, se houver suspeita de doença pulmonar induzida pelo metotrexato. A farmacologia clínica do metotrexato não foi bem estuda 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 cuidadosamente monitorados 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. O 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 desses achados permanece incerta. A avaliação do potencial carcinogênico do metotrexato é complicada pelas evidências conflitantes de aumento no risco de certos tumores na artrite reumatoide. 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, oligoespermia e disfunção menstrual em seres humanos, durante a terapia e por pequeno período após o seu término.
Uso pediátrico: a segurança na população pediátrica foi estabelecida em pacientes recebendo metotrexato como tratamento quimioterápico para neoplasias e no tratamento da artrite reumatoide juvenil.

Toxicidade nos diferentes sistemas
Gastrointestinais*:* em vigência de vômito, diarreia ou estomatite, que podem 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 afetar a hematopoiese e causar anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia. Em pacientes com neoplasia e deficiência hematopoética preexistente, a droga deve ser utilizada com cautela. Em estudos clínicos controlados em artrite reumatoide (n=128), leucopenia (leucócitos < 3.000/mm^3) foi vista em dois pacientes, trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm^3) em seis e pancitopenia em dois. O uso de metotrexato deve ser imediatamente interrompido se houver queda significativa na contagem das células sanguíneas. Pacientes com granulocitopenia grave e febre devem ser avaliados imediatamente e, normalmente, requerem terapia parenteral com antibiótico de amplo espectro.
Hepáticas*:* o metotrexato tem potencial para causar 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 ocorrer em função da dose cumulativa total e foi maior na presença de alcoolismo, obesidade e 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 de disfunção hepática. Exames da função hepática, incluindo dosagem de albumina plasmática, devem ser feitos periodicamente, 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; presença de fibrose moderada ou 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. 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 reumatoide, tanto em termos de dose cumulativa quanto em termos de duração da terapia. Há um estudo com 217 pacientes com artrite reumatoide submetidos à biópsia hepática antes e durante o tratamento (após uma dose cumulativa de pelo menos 1.500 mg) e com 714 pacientes submetidos à biópsia somente durante o tratamento. Foram diagnosticados 64 casos (7%) de fibrose, dos quais 60 eram leves, e 1 caso (0,1%) de cirrose.
Infecção 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 dada durante a terapia com metotrexato. Geralmente não se recomenda imunização com vacinas virais. 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 após administração intravenosa de metotrexato a pacientes que haviam 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 recuperação completa. Uma síndrome neurológica aguda transitória foi observada em pacientes tratados com regime de altas doses. As manifestações clínicas incluem comportamento inadequado, sinais sensitivomotores 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 requerem interrupção do tratamento e cuidadosa investigação. Embora clinicamente variável, o paciente com doença pulmonar induzida pelo metotrexato apresenta febre, tosse, dispneia, hipoxemia e infiltração intersticial ao raio X de tórax, devendo-se excluir processo infeccioso. Essa lesão pode ocorrer com quaisquer doses.
Renais: A nefrotoxicidade se deve, primariamente, à precipitação de metotrexato e 7-hidroximetotrexato nos túbulos renais. Para uma segura administração, especial atenção deve-se dar à função renal, incluindo adequada hidratação, alcalinização urinária e dosagem sérica de metotrexato e de creatinina.
Outras precauções: O metotrexato difunde-se vagarosamente para o terceiro espaço (ex., derrame pleural ou ascite). Isso resulta em uma meia vida plasmática prolongada e toxicidade inesperada. Em pacientes com acúmulo de líquido no terceiro espaço, é aconselhável retirar esse fluido antes do início do tratamento e monitorar a concentração sérica de metotrexato.

Advertências:
Foram relatadas mortes com o uso de metotrexato no tratamento de psoríase e artrite reumatoide. No tratamento de psoríase ou artrite reumatoide, o uso do metotrexato deve-se restringir-se a pacientes com diagnóstico bem estabelecido.
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 reumatoide 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 com frequência e normalmente são transitórias e assintomáticas. A biópsia hepática realizada após uso contínuo de metotrexato pode revelar alterações histológicas, fibrose e cirrose já 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.
6) Diarreia 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 insuficiência renal deve ser realizada com extrema cautela e em doses reduzidas porque a disfunção renal retarda a eliminação do metotrexato.
8) Supressão grave e inesperada da medula (algumas vezes fatal) e toxicidade gastrintestinal foram relatadas com administração concomitante de metotrexato (normalmente em dose alta) com alguns AINE.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com metotrexato devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

AINE não devem ser administrados antes ou concomitantemente a doses elevadas de metotrexato. A administração concomitante de alguns AINE com altas doses de metotrexato foi descrita como responsável por concentrações séricas elevadas de metotrexato por tempo prolongado, resultando em morte por toxicidade hematológica e gastrintestinal.

Deve-se tomar cuidado quando AINE e salicilatos são administrados concomitantemente a doses mais baixas de metotrexato. Existem relatos de que essas drogas reduzem a secreção tubular de metotrexato em modelo animal, aumentando sua toxicidade. Apesar das interações em potencial, estudos com metotrexato em pacientes com artrite reumatoide normalmente incluem uso concomitante e constante de AINE, sem problemas aparentes. Entretanto, deve-se considerar que as doses utilizadas na artrite reumatoide (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 plasmática 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 concomitantemente a essa droga deve ser cuidadosamente monitorado. Antibióticos orais, tais como tetraciclinas, 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. Raramente, a combinação de trimetoprima e sulfametoxazol aumenta a depressão medular em pacientes recebendo metotrexato, provavelmente devido a um efeito antifolato aditivo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Tecnomet (metotrexato) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15º a 30ºC) e protegido da luz e umidade.

Não utilize o produto fora do prazo indicado, sob o risco de não produzir os efeitos desejados.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento
Comprimidos biconvexos, ranhurados, circulares, de cor amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Artrite reumatoide: 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 significativo na incidência e gravidade de eventos adversos sérios, especialmente depressão medular, com doses maiores do que 20 mg/semana. Uma vez alcançada a resposta clínica, cada esquema posológico deve ser modificado de forma a se utilizar a 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, 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; a dose de 30 mg por semana não deve ser excedida. Uma vez alcançada a resposta clínica ótima, o esquema posológico deve ser modificado de forma a se utilizar a menor dose efetiva e o maior período de descanso possíveis. O uso de metotrexato pode permitir o retorno à terapia tópica convencional, que deve ser priorizada.

Psoríase e Artrite Reumatoide: O paciente deve ser totalmente informado quanto aos riscos envolvidos e deve estar sob constante supervisão do médico. A avaliação da função renal, hepática, pulmonar e medular deve ser feita pela história clínica, exame físico e testes laboratoriais (tais como: hemograma, exame de urina, dosagem da creatinina sérica, exames de função hepática e biópsia hepática, se necessária) antes do início, periodicamente durante e antes de se reinstituir 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. Uma dose teste inicial uma semana antes do início da terapia é recomendada para se detectar qualquer idiossincrasia. Depressão medular máxima normalmente ocorre entre 7 e 10 dias.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A frequência e gravidade das reações adversas ao metotrexato são, em geral, relacionadas à dose.

Reações muito comuns (>10%):
Sistema nervoso central (na terapia com doses muito altas): aracnoidite (reação aguda manifestada por cefaleia intensa, rigidez de nuca, vômitos e febre); encefalopatia desmielinizante (meses ou anos após o uso do metotrexato, geralmente em associação com radioterapia craniana ou outra quimioterapia sistêmica).
Pele: eritema.
Endocrinológicas e metabólicas: oligospermia e hiperuricemia.
Gastrointestinal: estomatite ulcerativa, glossite, gengivite, náusea, vômitos, diarreia e mucosite (dose-dependente; aparece em 3-7 dias após terapia, resolve-se em 2 semanas).
Hematológicas: leucopenia, mielossupressão (nadir: 7-10 dias), trombocitopenia.
Renal: insuficiência renal, nefropatia.
Sistema respiratório: faringite.
Miscelânea: imunossupressão.

Reações comuns (>1% e < 10%):
Cardiovascular: vasculite.
Sistema nervoso central: vertigem, mal-estar, febre, calafrios.
Pele: alopecia, *rash*, fotossensibilidade, despigmentação ou hiperpigmentação da pele, prurido, dermatite.
Endocrinológicas e metabólicas: diabetes.
Sistema genitourinário: cistite.
Hematológica: hemorragia.

Hepáticas: Cirrose (terapia crônica), aumento das enzimas hepáticas (terapia crônica) e fibrose portal (terapia crônica).
Neuromuscular e esqueléticas: artralgia.
Ocular: embaçamento visual.
Renal: disfunção renal, manifestada por aumento abrupto na creatinina plasmática e queda no débito urinário, mais comum com o uso de altas doses de metotrexato, podendo ocorrer devido à precipitação da droga.
Sistema respiratório: pneumonite (associada à febre, tosse, infiltrado intersticial).
Miscelânea: infecção.

Reações incomuns (< 1%):
Síndrome neurológica aguda (desencadeada por doses elevadas de metotrexato; os sintomas incluem confusão mental, hemiparesia, amaurose transitória e coma); síndrome respiratória aguda, agranulocitose, alveolite, anafilaxia, arritmia, oclusão arterial aguda, trombose arterial, acidente cerebrovascular, leucoencefalopatia crônica, disfunção cognitiva (relatada com doses baixas), trombose venosa profunda, disartria, enterite, eosinofilia, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sangramento gastrointestinal, ginecomastia, insuficiência hepática, hepatite, herpes simples, herpes zoster, histoplasmose, hipogamaglobulinemia, hipotensão, disfunção erétil, infertilidade, perfuração intestinal, linfoma, desordens linfoproliferativas, isquemia mesentérica aguda, isquemia miocárdica, perfuração do septo nasal, neutropenia, osteoporose, pancreatite, derrame pericárdico, pericardite, erosão da placa (psoríase), embolismo pulmonar, insuficiência respiratória, convulsões, ulceração na pele, Síndrome de *Stevens-Johnson*, arritmias ventricular e supraventricular, síncope, telangiectasias, tromboflebite e necrólise epidérmica tóxica.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
A leucovorina cálcica 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 hemodiálise ou diálise peritoneal melhoraram 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 (concentração sérica próxima a 0,01 M 24 horas após administração; 0,001 M após 48 horas e menor que 0,2 mM 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 tardiamente (concentração sérica acima de 0,2 mM após 72 horas e mais de 0,05 mM após 96 horas de administração): 15 mg de leucovorina por via intramuscular ou endovenosa até que a concentração de metotrexato esteja menor que 0,05 mM. Eliminação diminuída de metotrexato precocemente e/ou evidência de doença renal aguda (concentração sérica 50 mM ou mais após 24 horas ou 5 mM ou mais 48 horas após a administração; aumento de 100% ou mais nas concentrações séricas de creatinina 24 horas após a administração de metotrexato): 150 mg de leucovorina, por via endovenosa, de 3 em 3 horas, até que a concentração de metotrexato esteja inferior a 1 mM. Em seguida, 15 mg por dia via endovenosa de 3 em 3 horas, até que seja atingida concentração inferior a 0,05 mM.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swierkot J, Szechiński J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Pharmacol Rep. 2006 Jul-Aug;58(4):473-92.
2. Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I, Wolfe F. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. Rheumatology (Oxford) 2002; 41(12):1346-56.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010; 69(6):964-75.
4. van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Termorshuizen F, van de Kerkhof PC. Interruption of long-term methotrexate treatment in psoriasis. Evaluation of clinical course and laboratory parameters after discontinuation and reintroduction of weekly oral methotrexate. Acta Derm Venereol 1995; 75(5): 393–6.
5. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Short-term methotrexate therapy in psoriasis: a study of 197 patients. Int J Dermatol 2002; 41(7): 444–8.
6. Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. Clin Exp Dermatol. 2013 Aug;38(6):573- 88.

DIZERES LEGAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.2214.0018

Produzido por:
Monte Verde S.A.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Argentina

Importado e registrado por:
Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400
Pindamonhangaba – SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575
www.adium.com.br

Venda proibida ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/09/2026.

Código interno: VPS 0069/03