



1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

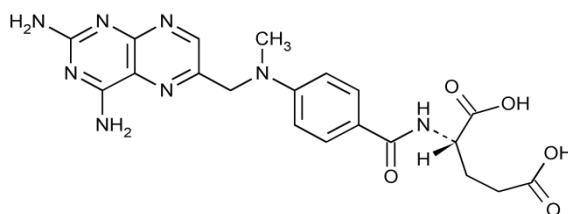
Metotrexato 50 mg /2 mL

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nombre químico

N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridínil)metil]metilamino]benzoílo]-L-ácido glutámico.

Estructura



Fórmula molecular

$C_{20}H_{22}N_8O_5$

Peso molecular: 454,45

El metotrexato sódico es un polvo cristalino de color amarillo a naranja amarronado, que contiene no más del 12% de agua.

Es prácticamente insoluble en agua, alcohol, cloroformo y éter; se disuelve en soluciones diluidas de ácidos minerales y carbonatos e hidróxidos alcalinos.

El metotrexato está disponible como:

Solución para inyectables.

Cada mL contiene 25 mg de metotrexato de sodio. Cada vial contiene 500 mg/20 mL.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Vial que contiene metotrexato sódico en solución lista para su uso.

4 DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

El metotrexato es un medicamento citotóxico usado en la quimioterapia antineoplásica y en ciertas afecciones no malignas.

Indicaciones oncológicas

El metotrexato está indicado para el tratamiento de los siguientes tumores sólidos y procesos malignos hematológicos:

- Cáncer de mama
- Cáncer cervical
- Cánceres epidermoides (carcinoma de células escamosas) de cuello y cabeza
- Osteosarcoma
- Coriocarcinoma (neoplasmas trofoblásticos gestacionales)
- Cáncer pulmonar
- Cáncer de vejiga (localmente avanzado/metastásico)
- Leucemias linfocíticas y blásticas agudas
- Linfoma meníngeo
- Linfomas no hodgkinianos
- Linfoma histiocítico y linfático, linfoma de Burkitt
- Carcinoma ovárico
- Carcinoma testicular

Se aplica a formas farmacéuticas libres de conservantes solamente:

- Leucemia meníngea.
- Etapa activa de la artritis reumatoide grave que no responde al tratamiento convencional, incluida la artritis reumatoide juvenil (ARJ) de curso poliarticular.
- Psoriasis grave.

4.2 Posología y Método de Administración

Las siguientes son cronogramas de dosis representativos. Las recomendaciones de dosis a nivel local pueden diferir.

Tabla 1. Enfermedades neoplásicas

Dosis (mg/m ²)	Vía	Frecuencia	Rescate de ácido folínico
Dosis convencional 15 × 5 días	Intravenosa en bolo, intramuscular	Cada 2–3 semanas	-
Dosis intermedia 50–150 240 0,5–1 g/m ²	Infusión intravenosa rápida Infusión intravenosa Infusión intravenosa (36–48 h)	Cada 2–3 semanas Cada 4–7 días 2–3 semanas	- + +
Dosis alta 1–12 g/m ²	Intravenosa (1–48 h)	Cada 1–3 semanas	+

Tabla 2. Dosis de ácido folínico en regímenes de altas dosis de metotrexato

Dosis de metotrexato	Nivel de metotrexato a las 48 h (M)	Tiempo (h) después del metotrexato	Dosis de ácido folínico	
			mg/m ² Cada 6 h	Cantidad de dosis
50–250 mg/kg en 6 h	<5 × 10 ⁻⁷	48	15	7
	≥5 × 10 ⁻⁷	48	15	8
	≥1 × 10 ⁻⁶	48	100	8
	≥2 × 10 ⁻⁶	48	200	8
	≥5 × 10 ⁻⁶	96	Continuar régimen anterior hasta que el nivel sea ≤5 × 10 ⁻⁸	

Incluye prehidratación durante 12 horas para establecer una diuresis alcalina utilizando 1,5 l/m² de líquido con contenido de 10 mEq de bicarbonato y 20 mEq de KCl/l (la orina debe ser ≥pH 7,0).

Administración intratecal

Adultos

Diluir metotrexato sin conservantes a una concentración de 1 mg/mL en un medio apropiado estéril sin conservantes tal como cloruro de sodio para inyección al 0.9%.

Se proporcionan las siguientes recomendaciones para la administración intratecal y pueden ser modificadas con base en los protocolos de tratamiento específicos, teniendo en cuenta las necesidades individuales del paciente.

Retirar un volumen de líquido cefalorraquídeo equivalente al volumen de metotrexato que está siendo administrado.

La dosis máxima única recomendada es de 15 mg.

Administrar 10 a 15 mg vía intratecal dos veces a la semana hasta que el líquido cefalorraquídeo sea claro, entonces una dosis semanal durante 2 a 6 semanas, seguido de una dosis mensual.

Alternativamente, administrar una dosis de 10 mg/m² (pero sin superar la dosis máxima absoluta de 15 mg) a intervalos de 2 a 5 días hasta que el recuento de células del líquido cefalorraquídeo vuelva a la normalidad. Uno o más dosis adicionales pueden ser administradas semanalmente durante 2 semanas y luego mensualmente.

Una dosis estándar de metotrexato es de 12.5 mg.

Pediátricos

El siguiente régimen de dosificación se basa en la edad del paciente en lugar de la superficie corporal ya que el volumen de LCR se acerca al tamaño adulto años antes de que la superficie corporal lo haga. Una dosis constante debe administrarse a niños como sigue:

- menores de 1 año de edad: 6 mg,
- 1 año de edad: 8 mg,
- 2 años de edad: 10 mg,
- Mayores de 3 años de edad: 12 mg,

Consultar la sección 4.4 para ver advertencias sobre radioterapia concomitante para el SNC.

Psoriasis

Administración intramuscular semanal o cronograma intravenoso: 10 a 25 mg por semana. No se debe superar la dosis semanal total de 25 mg.

Cronogramas de dosis orales divididas: 2,5 a 5,0 mg cada 12 horas para tres dosis, se repite semanalmente. Bajo estas condiciones de tratamiento, se puede aumentar la dosis gradualmente en 2,5 mg/semana, sin embargo, no se debe superar la dosis semanal total.

Una vez lograda una respuesta clínica óptima, el cronograma de dosis debe reducirse a la mínima cantidad posible de medicamento y al más largo intervalo posológico posible.

Artritis reumatoide (AR)

1. Dosis parenteral/oral única de 7,5 a 20 mg una vez por semana.

No se debe superar la dosis semanal total de 20 mg. Una vez lograda una respuesta clínica óptima, se debe reducir a la dosis efectiva más baja posible. Se desconoce la óptima duración del tratamiento; datos limitados de estudios a largo plazo indican que la mejora clínica inicial se mantiene durante al menos 2 años con un tratamiento continuo.

Uso en ancianos

Debido al deterioro de la función hepática y renal así como a la disminución de reservas de folato en esta población, se deben considerar dosis relativamente bajas (especialmente en indicaciones para la AR y la psoriasis) y dichos pacientes deben ser monitorizados de cerca para determinar los primeros signos de toxicidad (ver Sección **Error! Reference source not found.**4.4). Consultar la Tabla 3 a continuación para ver las dosis reducidas en pacientes de oncología.

Artritis reumatoide juvenil (ARJ) de curso poliarticular

La dosis inicial recomendada es de 10 mg/m² una vez por semana.

Las dosis de metotrexato informadas en los estudios clínicos publicados sobre pacientes pediátricos con ARJ varían de 4 a 17 mg/m²/semana o 0,1 a 1,1 mg/kg/semana. La duración varió de 1 mes a 7,3 años. En la mayoría de estos estudios, se administró metotrexato por vía oral; sin embargo, en algunos casos, se lo administró por vía intramuscular.

Uso en pacientes con deterioro renal - ajustes de dosis

El metotrexato se excreta por los riñones en un grado considerable, por lo que en pacientes con insuficiencia renal, el médico puede ajustar la dosis para prevenir la acumulación del medicamento. En la tabla a continuación, se incluyen las dosis iniciales recomendadas en pacientes con deterioro renal; puede que se requiera realizar más ajustes a las dosis para ampliar la variabilidad de pK entre sujetos.

Tabla 3. Ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal

Depuración de creatinina (mL/min)	% de la dosis estándar que se administra
>80	Dosis completa
80	75
60	63
50	56
<50	Usar tratamiento alternativo

Suplemento de folato

En pacientes con artritis reumatoide, incluida la artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular o psoriasis, el ácido folínico y el ácido fólico pueden reducir las toxicidades de metotrexato, como síntomas gastrointestinales, estomatitis, alopecia y niveles elevados de enzimas hepáticas.

Antes de tomar un suplemento de folato, es recomendable controlar los niveles de B₁₂, particularmente en adultos mayores de 50 años, debido a que la administración de folato puede enmascarar síntomas de deficiencia de B₁₂.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al metotrexato o cualquier excipiente de la formulación.
- Lactancia.
- Deterioro renal grave.
- Las formulaciones de metotrexato y diluyentes que contienen conservantes no deben utilizarse para el tratamiento intratecal o de altas dosis.

Se aplica a pacientes con psoriasis o artritis reumatoide únicamente:

- Alcoholismo, enfermedad hepática alcohólica u otra enfermedad hepática crónica.
- Evidencias claras o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia.
- Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia grave.
- Embarazo.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para el uso

General

Debido a la posibilidad de graves reacciones tóxicas (que pueden ser mortales), el metotrexato solo debe usarse para tratar enfermedades neoplásicas (según lo indicado), o bien, en pacientes con artritis reumatoide o psoriasis grave, incapacitante y recalcitrante, que no responden de forma adecuada a otras formas de tratamiento. El médico debe informar al paciente de los riesgos que implica y este último debe permanecer bajo supervisión médica constante. Consultar la Sección **Error! Reference source not found.**4.4, Poblaciones especiales, Uso geriátrico y Uso pediátrico para ver las advertencias específicas.

Se debe poner énfasis en que el paciente tratado contra la artritis reumatoide y la psoriasis debe tomar la dosis recomendada de forma semanal y también en el hecho de que el mal uso diario de la dosis recomendada ha conducido a una toxicidad mortal (ver Secciones 4.2 y 4.9).

Se ha informado que el metotrexato produce muerte fetal o anomalías congénitas. No se recomienda para el tratamiento de enfermedades neoplásicas en mujeres en edad fértil.

Al igual que con otros medicamentos citotóxicos, el metotrexato puede inducir “síndrome de lisis tumoral” en pacientes con tumores de rápido crecimiento. Las medidas farmacológicas y preventivas adecuadas pueden prevenir o aliviar esta complicación.

Se han informado reacciones cutáneas graves, ocasionalmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), después de dosis individuales o múltiples de metotrexato.

El metotrexato produce hepatotoxicidad, fibrosis hepática y cirrosis, pero generalmente solo después del uso prolongado. A menudo, se observaron elevaciones intensas de enzimas hepáticas. Estas, por lo general, son transitorias y asintomáticas y no parecen ser signos de enfermedades hepáticas posteriores. A menudo, la biopsia hepática luego del uso sostenido indica cambios histológicos y, además, se han informado fibrosis y cirrosis; estas últimas pueden no estar precedidas por síntomas o pruebas de función hepática anormal en la población con psoriasis. Por lo general, se recomienda realizar biopsias de hígado periódicas para pacientes con psoriasis que están bajo tratamiento a largo plazo. Las anomalías persistentes en las pruebas de función hepática pueden preceder a la aparición de fibrosis o cirrosis en la población con artritis reumatoide.

El metotrexato ha provocado la reactivación de infección de hepatitis B o empeoramiento de infecciones de hepatitis C, dando como resultado la muerte en algunos casos. Se han producido algunos casos de reactivación de hepatitis B después de la interrupción del tratamiento con metotrexato. Deben realizarse evaluaciones clínicas y de laboratorio a fin de examinar las enfermedades hepáticas preexistentes en pacientes con antecedentes de hepatitis B o C. Con base en estas evaluaciones, puede que no sea apropiado el tratamiento con metotrexato para algunos pacientes.

Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato, incluida la neumonitis intersticial aguda o crónica y la efusión pleural, pueden producirse en cualquier momento del tratamiento y se han informado en dosis bajas. No siempre es totalmente reversible, además, se han informado muertes. Los pacientes con artritis reumatoide están en riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar reumatoide, lo que a menudo se asocia con la enfermedad pulmonar intersticial. El metotrexato puede exacerbar esta enfermedad pulmonar subyacente.

Los síntomas pulmonares (especialmente una tos seca no productiva) pueden requerir que se interrumpa el tratamiento y se realice una minuciosa investigación.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa requieren la interrupción del tratamiento, de lo contrario, puede producirse una enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal. Se debe usar metotrexato con extrema precaución en presencia de enfermedad de úlcera péptica o colitis ulcerosa.

El metotrexato administrado de forma concomitante con radioterapia puede aumentar el riesgo de necrosis del tejido blando y osteonecrosis.

El metotrexato sale lentamente de los compartimentos del tercer espacio (p.ej., efusiones pleurales, ascitis). Esto da como resultado una semivida terminal prolongada y una toxicidad inesperada. En pacientes con importantes acumulaciones en el tercer espacio, se recomienda evacuar el líquido antes del tratamiento y monitorizar los niveles plasmáticos de metotrexato.

El tratamiento con metotrexato en pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse con extrema precaución y en dosis reducidas, debido a que el deterioro de la función renal disminuirá la eliminación de este medicamento.

Es necesario realizar un cuidadoso seguimiento de los pacientes que toman metotrexato. El metotrexato tiene potencial para producir toxicidad grave. Los efectos tóxicos pueden relacionarse en frecuencia y gravedad con la dosis o frecuencia de administración, sin embargo, se han observado en todas las dosis y pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan al principio. Cuando dichas reacciones ocurren, la dosis debe reducirse o interrumpirse y se deben tomar las medidas correctivas adecuadas. Si se reinstituye el tratamiento con metotrexato, se lo debe realizar con precaución, evaluando si aún se necesita dicho medicamento y con mayor alerta de una posible recurrencia de toxicidad.

Se debe informar a los pacientes sobre posibles beneficios y riesgos con el uso de metotrexato (incluidos los signos y síntomas iniciales de toxicidad), sobre lo necesario que es consultar a su médico de inmediato en caso de que ocurran y sobre la necesidad de un seguimiento minucioso, incluidas las pruebas de laboratorio periódicas para monitorizar la toxicidad.

El uso de regímenes de altas dosis de metotrexato (≥ 500 mg/m²) recomendado para el osteosarcoma requiere un meticuloso cuidado (consultar Sección **Error! Reference source not found.**4.2 para ver instrucciones de prehidratación y rescate de ácido fólico). Los regímenes de altas dosis para otras enfermedades neoplásicas son sometidos a investigación y no se ha establecido una ventaja terapéutica.

Los linfomas malignos pueden producirse en pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato. Estos linfomas pueden regresar después de la interrupción de metotrexato sin requerir un tratamiento.

Los estados de deficiencia de folato pueden aumentar la toxicidad de metotrexato.

Toxicidad en el sistema de órganos

Gastrointestinal

Si se producen vómitos, diarrea o estomatitis, dando como resultado una deshidratación, se debe iniciar un tratamiento de apoyo y se debe considerar la interrupción del tratamiento con metotrexato hasta la recuperación.

Hematológica

El metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y producir anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia. El metotrexato debe utilizarse con precaución en pacientes con

insuficiencia hematopoyética preexistente (ver Sección 4.5. El nadir de leucocitos, neutrófilos y plaquetas circulantes, por lo general, se produce entre 5 a 13 días después de la dosis en bolo IV (con una recuperación entre los días 14 a 28). Ocasionalmente, los leucocitos y los neutrófilos pueden presentar dos depresiones, ocurriendo la primera entre los días 4 a 7 y, la segunda, entre el día 12 y 21, seguidas por la recuperación. Pueden esperarse secuelas clínicas como fiebre, infecciones y hemorragia de varios sitios. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, se debe continuar la administración de metotrexato solo si el beneficio potencial supera al riesgo de mielosupresión grave. En psoriasis y artritis reumatoide, se debe interrumpir de inmediato la administración de metotrexato en caso de haber una disminución importante en los recuentos de hematíes.

Hepática

El metotrexato tiene el potencial de hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente mortal; generalmente, se produce después del uso prolongado (normalmente, dos años o más) y después de una dosis acumulativa total de al menos 1,5 gramos. En estudios sobre pacientes con psoriasis, la hepatotoxicidad parecía ser una función de la dosis acumulativa, así como también parecía potenciarse con el alcoholismo, la obesidad, la diabetes y la edad avanzada.

Las anomalías transitorias de los parámetros hepáticos se observan, con frecuencia, después de la administración de metotrexato y, por lo general, no son un motivo de modificación del tratamiento con dicho medicamento. Las anomalías hepáticas persistentes o la disminución de la albúmina sérica pueden ser indicadoras de toxicidad hepática grave.

En la psoriasis, se deben realizar pruebas de función y daño del hígado, incluidos la albúmina sérica y el tiempo de protrombina, varias veces antes de la dosis. Las pruebas de función del hígado, a menudo, son normales en el desarrollo de fibrosis o cirrosis. Estas lesiones solo pueden ser detectables mediante una biopsia. Se recomienda realizar una biopsia hepática: 1) antes de iniciar el tratamiento o poco después de su inicio (2 a 4 meses); 2) después de la dosis acumulativa total de 1,5 gramos; y 3) después de los gramos adicionales de 1,0 a 1,5. En caso de fibrosis moderada o cualquier tipo de cirrosis, se debe interrumpir la administración del medicamento; normalmente, la fibrosis leve indica que se debe repetir una biopsia a los 6 meses. Los hallazgos histológicos más leves, como el cambio en los niveles de ácidos grasos o inflamación portal de bajo grado, son relativamente comunes antes del inicio del tratamiento. Aunque dichos cambios leves no sean, por lo general, el motivo para evitar o interrumpir el tratamiento con metotrexato, dicho medicamento debe administrarse con precaución.

En artritis reumatoide, se ha informado que la edad en el primer uso de metotrexato y la duración del tratamiento son factores de riesgo para la hepatotoxicidad. Las anomalías persistentes en las pruebas de función hepática pueden preceder la aparición de fibrosis o cirrosis en la población con artritis reumatoide. Las pruebas de función hepática deben realizarse en el período basal y en los intervalos de 4 a 8 semanas en pacientes que reciben metotrexato para tratar la artritis reumatoide. Se debe realizar una biopsia hepática antes del tratamiento en pacientes con antecedentes de alcoholismo, valores anormales persistentes en las pruebas de función renal realizadas en el período basal o hepatitis B o C crónica. Durante el tratamiento, se debe realizar una biopsia hepática en caso de haber anomalías persistentes en las pruebas de función hepática o de haber una disminución de albúmina sérica por debajo del límite normal (en el establecimiento de un buen control de la artritis reumatoide).

Si los resultados de una biopsia hepática indican cambios leves (Roenigk grados I, II, IIIa), se puede continuar con la administración de metotrexato y se debe monitorizar al paciente en conformidad con las recomendaciones antes enumeradas. Se debe interrumpir el tratamiento con metotrexato en cualquier paciente que presente valores anormales persistentes en las pruebas de función hepática o que se rehúse a una biopsia hepática, o bien, en cualquier paciente cuya biopsia presente cambios moderados a graves (Roenigk grado IIIb o IV).

Infección o estados inmunológicos

El metotrexato debe usarse con extrema precaución en la presencia de infección activa y, por lo general, está contraindicado en pacientes con evidencias claras o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia.

Con el tratamiento con metotrexato, pueden producirse infecciones oportunistas potencialmente mortales, incluida la neumonía *Pneumocystis carinii*. Cuando un paciente se presenta con síntomas pulmonares, se debe considerar la posibilidad de neumonía *Pneumocystis carinii*.

Inmunización

Las vacunas pueden ser menos inmunogénicas cuando se administran durante el tratamiento con metotrexato. En general, no está recomendada la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos.

Neurológica

Ha habido informes de encefalopatía después de la administración de metotrexato por vía intravenosa en pacientes que habían padecido irradiación craneoespinal. Consultar la Sección **Error! Reference source not found.**4.4, Poblaciones especiales y Uso pediátrico para ver las advertencias específicas. Comúnmente, se observaba que los pacientes sintomáticos presentaban leucoencefalopatía o calcificaciones microangiopáticas en estudios de diagnóstico por imagen.

También se ha informado leucoencefalopatía crónica en pacientes que recibían altas dosis repetidas de metotrexato con rescate de ácido fólico incluso sin irradiación craneal.

La interrupción de metotrexato no siempre resulta en una recuperación completa.

Se ha observado un síndrome neurológico agudo transitorio en pacientes tratados con regímenes de altas dosis. Las manifestaciones de este síndrome neurológico pueden incluir conductas anormales, signos sensoriales focales, incluidos reflejos anormales y ceguera transitoria. Se desconoce la causa exacta.

Después del uso intratecal de metotrexato, se puede clasificar a la toxicidad del sistema nervioso central de la siguiente manera: Aracnoiditis química aguda manifestada por dolores de cabeza, dolores de espalda, rigidez de nuca y fiebre; mielopatía subaguda caracterizada por paraparesia/paraplejía asociada con la participación de una o más raíces del nervio raquídeo; leucoencefalopatía crónica manifestada por confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, demencia, convulsiones y coma. Esta toxicidad del sistema nervioso central puede ser progresiva e incluso mortal. Existe evidencia de que el uso combinado de radiación craneal y metotrexato intratecal aumenta la incidencia de leucoencefalopatía. Se deben monitorear los signos de neurotoxicidad (irritación meníngea, paresia permanente o transitoria, encefalopatía) después de la administración intratecal de metotrexato.

La administración intravenosa e intratecal de metotrexato también puede resultar en encefalitis aguda y encefalopatía aguda con resultado fatal.

Ha habido informes de pacientes con linfoma periventricular del SNC que desarrollaron hernia cerebral con la administración intratecal de metotrexato.

Se han informado casos de reacciones adversas graves relacionadas con el sistema neurológico que variaban de dolores de cabeza a parálisis, coma y episodios similares a apoplejía, principalmente, en jóvenes y adolescentes a los que se les administraba metotrexato intratecal en combinación con citarabina intravenosa.

Pulmonar

Los signos y síntomas pulmonares, como tos seca no productiva, fiebre, tos, dolor de pecho, disnea, hipoxemia y un infiltrado en la radiografía de pecho o una neumonitis no específica que se produjo durante el tratamiento con metotrexato, pueden ser indicadores de lesiones posiblemente riesgosas y pueden requerir

la interrupción del tratamiento y una minuciosa investigación. La neumonitis inducida por metotrexato puede aparecer con todas las dosis. Se deben excluir a las infecciones (incluida la neumonía).

Renal

El metotrexato puede producir un daño renal que puede conducir a una insuficiencia renal aguda. Se recomienda prestar mucha atención a la función renal, incluso la hidratación adecuada, la alcalinización de orina y la medición del metotrexato sérico y la función renal.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y metotrexato en altas dosis especialmente en pacientes con deterioro renal.

Cutánea

Se han informado reacciones dermatológicas graves, ocasionalmente mortales, entre ellas, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, dentro de los días posteriores a la administración de metotrexato por vía intramuscular, intravenosa o intratecal.

Las lesiones de psoriasis pueden agravarse por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta. La dermatitis por radiación y las quemaduras solares pueden “recuperarse” con el uso de metotrexato.

Monitorización de laboratorio

General

Se debe monitorear minuciosamente a los pacientes sometidos a tratamiento con metotrexato para que los efectos tóxicos se detecten rápidamente.

Las evaluaciones realizadas en el período basal deben incluir un recuento sanguíneo completo con recuentos diferenciales y plaquetarios; enzimas hepáticas; pruebas de hepatitis B o C, pruebas de función renal; y radiografía de pecho.

Durante el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis, se recomienda realizar un monitoreo de los siguientes parámetros: Hematología al menos una vez al mes, niveles de enzimas hepáticas y función renal cada 1 a 2 meses. Por lo general, se indica un monitoreo más frecuente durante el tratamiento antineoplásico. Durante el principio o el cambio de dosis, o durante los períodos de mayor riesgo de niveles elevados de metotrexato en sangre (p.ej., deshidratación), puede que también se indique un monitoreo más frecuente.

Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar pueden ser útiles si se sospecha de alguna enfermedad pulmonar (p.ej., neumonitis intersticial), especialmente si hay disponibles mediciones en el período inicial.

Nivel de metotrexato

El monitoreo de los niveles séricos de metotrexato puede reducir considerablemente la toxicidad y la mortalidad al permitir ajustes de dosis de metotrexato y la implementación de medidas de rescate adecuadas.

Los pacientes sujetos a las siguientes condiciones están predispuestos a desarrollar niveles elevados o prolongados de metotrexato y a beneficiarse de un monitoreo de rutina sobre niveles: p.ej., efusión pleural, ascitis, obstrucción del tracto gastrointestinal, previo tratamiento con cisplatino, deshidratación, aciduria, disfunción renal.

Puede que algunos pacientes tengan una depuración de metotrexato retrasada ante la ausencia de estas características. Es importante que se identifique a los pacientes dentro de las 48 horas debido a que la toxicidad del metotrexato puede no ser reversible si se retrasa el rescate de ácido fólico en más de 42 a 48 horas.

El método de concentraciones de monitoreo de metotrexato varía de institución a institución. El monitoreo de las concentraciones de metotrexato deben incluir la determinación de un nivel de metotrexato en las horas 24, 48 o 72 horas y una evaluación del índice de reducción en las concentraciones de este medicamento (a fin de determinar durante cuánto tiempo continuar el rescate de ácido fólico).

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

La seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos se ha establecido solo en quimioterapia y en la artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.

Los estudios clínicos publicados que evalúan el uso de metotrexato en niños y adolescentes (es decir, pacientes de 2 a 16 años de edad) con ARJ demostraron una seguridad comparable con la observada en adultos con artritis reumatoide.

Se han producido sobredosis por vía intravenosa y errores de cálculo de dosis intratecal (particularmente en jóvenes). Se debe poner especial atención en el cálculo de dosis (ver Sección **Error! Reference source not found.4.2**).

El alcohol bencílico conservante se ha asociado con eventos adversos graves, entre ellos, “síndrome de jadeo” y muerte en pacientes pediátricos. Entre los síntomas, se incluyen una aparición sorprendente de jadeo, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular. Aunque las dosis terapéuticas normales de este producto comúnmente entreguen cantidades de alcohol bencílico sustancialmente inferiores a las informadas en asociación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en el que puede producirse toxicidad. El riesgo de toxicidad del alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y la capacidad del hígado para desintoxicarse del químico. Los bebés prematuros o con bajo peso al nacer pueden ser más propensos a desarrollar toxicidad.

Se ha informado neurotoxicidad grave, manifestada con frecuencia en forma de convulsiones generalizadas o focales, con una frecuencia inesperadamente mayor entre pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que fueron tratados con metotrexato por vía intravenosa (1 g/m²).

Uso en adultos mayores Se han informado toxicidades mortales relacionadas con la administración involuntaria de dosis diaria en lugar de semanal, particularmente en pacientes de edad avanzada. Se debe hacer hincapié al paciente en que la dosis recomendada se aplica de forma semanal para el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis (ver Sección **Error! Reference source not found.4.2**).

4.5 Interacción con Otros Productos Médicos y Otras Formas de Interacción

Agentes quimioterapéuticos

Puede que se vea una mejora de nefrotoxicidad cuando se administra metotrexato en altas dosis en combinación con un agente quimioterapéutico potencialmente nefrotóxico (p.ej., cisplatina).

Citarabina: El metotrexato administrado por vía intratecal en forma concomitante con citarabina por vía IV puede aumentar el riesgo de eventos adversos graves de carácter neurológico, como dolores de cabeza, parálisis, coma y episodios similares a apoplejía.

L-asparaginasa: Se ha informado que la administración de L-asparaginasa antagoniza el efecto del MTX.

Mercaptopurina: El metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de mercaptopurina. La combinación de metotrexato y mercaptopurina puede, por lo tanto, requerir un ajuste de dosis.

Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE no deben administrarse antes o en simultáneo con altas dosis de metotrexato, como en el tratamiento contra el osteosarcoma. Se ha informado que la administración concomitante de los AINE con altas dosis de metotrexato eleva y prolonga los niveles séricos de este último, dando como resultado muertes por toxicidad hematológica (como supresión de la médula ósea y anemia aplásica) y gastrointestinal grave. Se ha informado que los AINE y los salicilatos reducen la secreción tubular del metotrexato en un modelo en animales y puede aumentar su toxicidad al incrementar los niveles de metotrexato. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administren de forma concomitante con dosis más bajas de metotrexato.

En el tratamiento de la artritis reumatoide con metotrexato, se puede continuar con aspirinas, AINE o dosis bajas de esteroides.

No se ha explorado completamente la posibilidad de aumento de toxicidad con el uso concomitante de los AINE, incluidos los salicilatos. El consumo de esteroides puede reducirse gradualmente en pacientes que responden al metotrexato. A pesar de las posibles interacciones, estudios de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide han incluido generalmente el uso simultáneo de regímenes de dosis constantes de AINE, sin dificultad. Sin embargo, las dosis de metotrexato usadas para el tratamiento de la artritis reumatoide (7,5 a 15 mg/semana) son algo inferiores a las utilizadas en el tratamiento de la psoriasis; además, las dosis más altas podrían conducir a una toxicidad inesperada. El uso combinado de metotrexato con oro, penicilamina, hidroxyclorequina y sulfasalazina no ha sido estudiado y puede incrementar la incidencia de efectos adversos.

Inhibidores de la bomba de protones

La coadministración de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con metotrexato puede disminuir la depuración de este último, produciendo niveles plasmáticos elevados con signos y síntomas clínicos durante el tratamiento con metotrexato. Se debe evitar el uso concomitante de IBP y metotrexato en altas dosis especialmente en pacientes con deterioro renal.

Antibióticos

Ciprofloxacina: El transporte tubular renal disminuye con la ciprofloxacina; el uso de metotrexato con este medicamento debe monitorearse con atención.

Penicilinas y sulfonamidas: Las penicilinas y sulfonamidas pueden reducir la depuración renal del metotrexato; se ha observado toxicidad hematológica y gastrointestinal en combinación con metotrexato en dosis altas y bajas.

Antibióticos orales: Los antibióticos orales, como la tetraciclina, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles, pueden disminuir la absorción intestinal del metotrexato o interferir en la circulación enterohepática mediante la inhibición de la flora intestinal y la supresión del metabolismo de este medicamento por parte de bacterias.

Se ha informado que muy raras veces el trimetoprim/sulfametoxazol aumenta la supresión de la médula ósea en pacientes que recibieron metotrexato, probablemente mediante la disminución de la secreción tubular o el efecto aditivo antifolato.

El uso concurrente de *pirimetamina* puede incrementar los efectos tóxicos del metotrexato debido a un efecto antifolato aditivo.

Agentes hepatotóxicos

No se ha evaluado el potencial de aumento de la hepatotoxicidad cuando se administra metotrexato con otros agentes hepatotóxicos. Sin embargo, en dichos casos, se ha informado hepatotoxicidad. Por lo tanto, se

debe monitorear de cerca a los pacientes que recibieron tratamiento concomitante con metotrexato y otros agentes hepatotóxicos potenciales (p.ej., leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) para determinar un posible aumento en el riesgo de hepatotoxicidad.

Anestesia con óxido nítrico

El uso de óxido nítrico como anestesia aumenta el efecto del metotrexato en el metabolismo del folato, produciendo un aumento en la toxicidad tales como mielosupresión, estomatitis graves e imprevistas y neurotoxicidad con la administración intratecal. Este efecto puede reducirse con el uso de rescate de ácido folínico (ver Sección 4.2).

Probenecid

El transporte tubular renal disminuye con el probenecid; el uso de metotrexato con este medicamento debe monitorearse con atención.

Vitaminas

Las *preparaciones de vitaminas* con contenido de ácido fólico o sus derivados, pueden disminuir las respuestas al metotrexato administrado de forma sistémica, sin embargo, los estados de deficiencia de folato pueden aumentar la toxicidad del metotrexato.

Amiodarona

La administración de *amiodarona* a pacientes que reciben metotrexato para el tratamiento de la psoriasis, ha inducido lesiones cutáneas del tipo de úlceras.

Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas

El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica y la toxicidad puede aumentar debido al desplazamiento por parte de otros medicamentos con elevada unión, como sulfonilureas, ácido aminobenzoico, salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, sulfonamidas, algunos antibióticos como penicilinas, tetraciclina, pristinamicina, probenecid y cloranfenicol.

Leflunomida

El metotrexato en combinación con leflunomida puede aumentar el riesgo de pancitopenia.

Concentrado de hematíes

Deberán tomarse precauciones siempre que se suministren concurrentemente *concentrados de hematíes* y metotrexato: Pacientes que recibían una infusión de metotrexato durante 24 h y subsiguientes transfusiones, revelaron un aumento en la toxicidad, probablemente a causa de las prolongadas y altas concentraciones séricas del metotrexato.

Tratamiento con psoraleno más luz ultravioleta (PUVA)

Se ha informado cáncer de piel en algunos pacientes con psoriasis que recibían un tratamiento concomitante con metotrexato más PUVA (metoxaleno y luz ultravioleta).

Teofilina

El metotrexato puede disminuir la depuración de teofilina; se deben monitorear los niveles de teofilina cuando se usa en simultáneo con metotrexato.

Diuréticos

En la administración concomitante de triamtereno y metotrexato, se ha descrito a la supresión de la médula ósea y a la disminución en los niveles de folato.

4.6 Embarazo y Lactancia (embarazo: Categoría D)

Se ha informado que el metotrexato produce deterioro de la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en humanos, durante y poco después del cese del tratamiento.

Embarazo

El metotrexato puede producir muerte fetal, embriotoxicidad, aborto o efectos teratogénicos cuando se administra en mujeres embarazadas. El metotrexato está contraindicado en pacientes embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide.

Las mujeres en edad fértil no deberán iniciar el tratamiento con metotrexato hasta que haya certeza de que no se encuentran en embarazo y se les deberá asesorar completamente sobre el grave riesgo para el feto en caso de quedar embarazada durante el tratamiento. Se debe evitar el embarazo si uno de los padres recibe metotrexato.

No se ha establecido claramente el intervalo de tiempo óptimo entre el cese del tratamiento con metotrexato, ya sea de la mujer embarazada o de su pareja. Las recomendaciones de la bibliografía publicada para los intervalos de tiempo varían de 3 meses a 1 año.

Se debe explicar el riesgo de los efectos en la reproducción a los pacientes femeninos y masculinos que toman metotrexato.

No está recomendado el uso de formulaciones inyectables de metotrexato que contienen alcohol bencílico conservante durante el embarazo ya que este alcohol puede atravesar la placenta (ver Sección 4.4).

Lactancia

Se ha detectado metotrexato en la leche materna y está contraindicado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas

Algunos de los efectos informados en la Sección 4.8 (p.ej., mareos, fatiga) pueden tener influencia sobre la capacidad para conducir o usar maquinarias.

4.8 Efectos Indeseables

En general, la incidencia y gravedad de las reacciones adversas al medicamento se relacionan con la dosis y la frecuencia de administración. Se deben consultar las secciones correspondientes al momento de buscar información sobre reacciones adversas con metotrexato.

Entre las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, se incluyen estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Otros efectos adversos informados con mayor frecuencia son malestar, fatiga excesiva, escalofríos y fiebre, mareos y menor resistencia a las infecciones. Las úlceras de la mucosa bucal son, por lo general, los primeros signos de toxicidad.

Otras reacciones adversas que se han informado con metotrexato se enumeran a continuación por sistema de órganos y frecuencia. En el centro de oncología, el tratamiento concomitante y las enfermedades subyacentes hacen que las atribuciones específicas de una reacción al metotrexato sean difíciles. Consultar la Sección 4.4 para ver referencia específica de eventos a largo plazo y de importancia clínica, incluidos aquellos después de un tratamiento de larga duración o de altas dosis acumulativas (p.ej., toxicidad hepática).

Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: Muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Muy raro ($< 1/10.000$), Se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).

Tabla 4. Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Raras	Sepsis
Se desconoce	Infecciones (sepsis mortal); neumonía; neumonía Pneumocystis Carinii; nocardiosis; histoplasmosis; criptococosis; Herpes zóster; hepatitis H. simplex; H. simplex diseminado; infección por citomegalovirus (incluida la neumonía citomegálica); reactivación de la infección de la hepatitis B; empeoramiento de la infección de la hepatitis C
Neoplasmas benignos, malignos y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)	
Poco comunes	Linfoma (incluido linfoma reversible)
Muy raro	Síndrome de lisis tumoral*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco comunes	Insuficiencia de la médula ósea; anemia; trombocitopenia
Muy raras	Anemia aplásica
Se desconoce	Agranulocitosis; pancitopenia; leucopenia; neutropenia; linfadenopatía y trastornos linfoproliferativos (incluidos los reversibles); eosinofilia; anemia megaloblástica
Trastornos del sistema inmune	
Poco comunes	Reacciones anafilactoides
Muy raras	Hipogammaglobulinemia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Raros	Diabetes
Trastornos psiquiátricos	
Raros	Alteración del humor; disfunción cognitiva transitoria
Trastornos del sistema nervioso	
Comunes	Parestesia
Poco común	Hemiparesia; encefalopatía/leucoencefalopatía*; convulsiones;* dolores de cabeza
Raros	Paresia; disartria; afasia; somnolencia
Muy raros	Trastorno del nervio craneal
Se desconoce	Aumento de presión del LCR; neurotoxicidad; aracnoiditis; paraplejia; estupor; ataxia; demencia; mareos
Trastornos oculares	
Raros	Visión borrosa; cambios graves en la visión
Muy raros	Ceguera transitoria/pérdida de la visión; conjuntivitis
Trastornos cardíacos	
Raros	Hipertensión
Muy rara	Efusión pericardial; pericarditis
Trastornos vasculares	
Raros	Eventos tromboembólicos (incluso trombosis cerebral, trombosis arterial, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, trombosis venosa retiniana)
Muy raros	Vasculitis
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios	
Poco comunes	Neumonitis intersticial (fatalidades incluidas); efusión pleural
Raras	Fibrosis respiratoria; faringitis
Se desconoce	Enfermedad pulmonar intersticial crónica; alveolitis; disnea; dolor de pecho; hipoxia; tos
Trastornos gastrointestinales	
Poco comunes	Pancreatitis; disminución del apetito; vómitos; diarrea; estomatitis
Raros	Úlcera y sangrado gastrointestinal; melena; enteritis; gingivitis
Muy raras	Hematemesis
Se desconoce	Perforación intestinal; peritonitis no infecciosa; glositis; náuseas;

Tabla 4. Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos hepato biliares	
Poco comunes	Aumentos del nivel de enzimas hepáticas
Raros	Fibrosis y cirrosis crónica; hepatitis aguda; hepatotoxicidad
Muy raras	Disminución de albúmina sérica
Se desconoce	Insuficiencia renal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco comunes	Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell); síndrome Stevens-Johnson; alopecia
Raros	Eritema multiforme; erupciones eritematosas; erosión dolorosa de las placas psoriásicas; fotosensibilidad; úlcera cutánea; urticaria; acné; equimosis; trastorno de pigmentación; prurito
Muy raros	Furunculosis; telangiectasia
Se desconoce	Reacción del medicamento con la eosinofilia y los síntomas sistémicos; dermatitis; Petequias
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos	
Raros	Artralgia/mialgia; osteoporosis; fracturas por tensión
Se desconoce	Osteonecrosis
Trastornos renales y urinarios	
Poco comunes	Insuficiencia renal; nefropatía
Raras	Disuria
Muy rara	Hematuria; azotemia; cistitis
Se desconoce	Proteinuria
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	
Poco comunes	Defectos fetales
Raros	Aborto
Se desconoce	Muerte fetal
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	
Raros	Disfunción menstrual
Muy rara	Oogénesis defectuosa/espermatogénesis; Impotencia; infertilidad; pérdida de la libido; oligospermia transitoria; flujo vaginal
Se desconoce	Disfunción urogenital
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección	
Raros	Nódulos
Muy raro	Muerte súbita
Se desconoce	Pirexia; escalofríos; malestar; fatiga

*parenteral solamente

Eventos adversos en estudios de ARJ

Las incidencias aproximadas de reacciones adversas informadas en pacientes pediátricos con ARJ tratados con dosis semanales de metotrexato por vía oral (5 a 20 mg/m²/semana o 0,1 a 1,1 mg/kg/semana) fueron las siguientes (prácticamente todos los pacientes recibían de forma concomitante medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y otros también tomaban dosis bajas de corticosteroides): Pruebas de función hepática elevada, 14%; reacciones gastrointestinales (p.ej., náuseas, vómitos, diarrea), 11%; estomatitis, 2%; leucopenia, 2%; dolor de cabeza, 1,2%; alopecia, 0,5%; mareos, 0,2%; y erupción, 0,2%. Aunque haya experiencia con dosis de hasta 30 mg/m²/semana en ARJ, los datos publicados para dosis superiores a 20 mg/m²/semana son muy limitados para brindar estimaciones fiables sobre índices de reacciones adversas.

4.9 Sobredosificación

En la experiencia postcomercialización, la sobredosis con metotrexato se ha producido, generalmente, con la administración oral e intratecal, sin embargo, también se han informado sobredosis por vía intravenosa e intramuscular.

Los síntomas de sobredosis intratecal se producen generalmente en el sistema nervioso central (SNC), entre los que se incluyen dolores de cabeza, náuseas vómitos, convulsiones y encefalopatía tóxica aguda. En algunos casos, no se informaron síntomas. Ha habido informes de muerte después de sobredosis intratecal. En dichos casos, también se ha informado herniación cerebelosa asociada con un aumento de presión y encefalopatía tóxica aguda.

Tratamiento recomendado

El ácido folínico está indicado para disminuir la toxicidad y contrarrestar el efecto de sobredosis de metotrexato administrada de forma involuntaria. La administración de ácido folínico debe iniciarse lo antes posible. A medida que aumenta el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y el ácido folínico, la efectividad del ácido folínico para contrarrestar la toxicidad disminuye. La monitorización de la concentración sérica de metotrexato es esencial para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con ácido folínico.

En caso de sobredosificación masiva, puede ser necesario la hidratación y la alcalinización urinaria a fin de prevenir la precipitación del medicamento o sus metabolitos en los túbulos renales.

Ni la hemodiálisis estándar ni la diálisis peritoneal han demostrado aumentar la eliminación de metotrexato. Sin embargo, se ha informado una depuración efectiva de este medicamento con hemodiálisis intermitente y de corta duración con el uso de un dializador de alto flujo.

La sobredosis intratecal por accidente puede requerir un apoyo sistémico intensivo, ácido folínico (intravenoso) sistémico en altas dosis, diuresis alcalina, rápido drenaje del LCR y perfusión ventriculolumbar.

Existen informes de casos publicados de tratamiento con carboxipeptidasa G2 por vía intravenosa e intratecal para apresurar la depuración de metotrexato en casos de sobredosis.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

El metotrexato (ácido 4-amino-10-metil fólico) es un antimetabolito y un análogo del ácido fólico. El medicamento penetra a las células vía un sistema de transporte activo de folatos reducidos y, debido a una unión relativamente irreversible, el metotrexato inhibe dihidrofolato reductasa. Los dihidrofolatos deben reducirse a tetrahidrofolatos por esta enzima antes de que puedan utilizarse como portadores de grupos de un carbono en la síntesis de nucleótidos purínicos y timidilata. Por lo tanto, el metotrexato interfiere en la síntesis y reparación del ADN y en la duplicación celular. La afinidad del dihidrofolato reductasa para el metotrexato es mucho mayor que la afinidad para ácido fólico o dihidrofólico; por lo tanto, incluso las cantidades muy grandes de ácido fólico administradas en simultáneo no revertirán los efectos del metotrexato. El medicamento también parece producir un aumento en la desoxiadenosina trifosfato intracelular, que se cree inhibe a la reducción de ribonucleótidos y al polinucleótido ligasa, una enzima que participa en la síntesis y reparación del ADN.

Los tejidos de proliferación activa como las células malignas, la médula ósea, las células fetales, la mucosa bucal e intestinal, la espermatogonia y las células de la vejiga urinaria son, en general, más sensibles a este efecto del metotrexato. Debido al aumento de la proliferación celular, el metotrexato puede afectar el crecimiento de células malignas sin daños irreversibles a los tejidos normales.

En la psoriasis, el índice de producción de las células epiteliales en la piel aumenta en gran cantidad con respecto a la piel normal. Este diferencial en los índices de proliferación es la base para el uso de metotrexato para controlar el proceso psoriásico.

El metotrexato en altas dosis, seguido de rescate de ácido folínico, se utiliza como parte del tratamiento de pacientes con osteosarcoma no metastásico. La justificación original para el tratamiento con altas dosis de metotrexato se basó en el concepto del rescate selectivo de tejidos normales por medio de ácido folínico. Evidencias más recientes indican que las altas dosis de metotrexato pueden superar la resistencia de este último que se produce por el deterioro del transporte activo, la disminución de la afinidad del ácido dihidrofólico reductasa para el metotrexato, el aumento en los niveles de ácido dihidrofólico reductasa dando como resultado una amplificación de genes, o bien, la disminución de la poliglutamación del metotrexato. Se desconoce el mecanismo de acción real.

En el tratamiento de la artritis reumatoide, se desconoce el mecanismo de acción preciso del metotrexato. El metotrexato se utiliza como monoterapia, así como también en combinación con otras intervenciones. El metotrexato se clasifica como medicamento antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD) en el tratamiento de la artritis reumatoide.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción.

- La absorción rápida y completa se logra después de la administración intramuscular y los niveles máxima séricos se alcanzan en un plazo de 0,25 a 2 horas.
- En los pacientes pediátricos que recibían metotrexato para la leucemia linfocítica aguda (6,3 a 30 mg/m²), o para ARJ (3.75 A 26.2 mg/m²) la vida media terminal se ha informado al rango de 0,7 a 5,8 horas o de 0,9 a 2,3 horas; respectivamente.

Distribución.

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución inicial es de aproximadamente 0,18 l/kg (18% de peso corporal) y el volumen de distribución en estado de equilibrio es de aproximadamente 0,4 a 0,8 l/kg (40% a 80% de peso corporal). El metotrexato compite con los folatos reducidos por el transporte activo a lo largo de las membranas celulares a través de un proceso de transporte activo mediado por un solo portador. A concentraciones séricas superiores a 100 micromolares, la difusión pasiva se vuelve una vía principal a través de la cual se logran las concentraciones intracelulares efectivas. El metotrexato en suero está unido de forma reversible a la proteína en aproximadamente un 50%.

El metotrexato se distribuye ampliamente en los tejidos corporales en donde las concentraciones más altas se encuentran en los riñones, vesícula biliar, bazo, hígado y piel. El metotrexato no pasa por la barrera del líquido cefalorraquídeo en cantidades terapéuticas cuando se administra de forma oral o parenteral.

Se pueden obtener altas concentraciones de LCR con el medicamento por administración intratecal.

Se han detectado en la saliva y la leche materna pequeñas cantidades. El medicamento atraviesa la barrera placentaria.

El medicamento penetra lentamente en los reservorios de fluidos de tercer compartimento, tales como las efusiones pleurales, ascitis y edemas tisulares marcados.

En perros, las concentraciones de líquido sinovial después de dosis oral fueron superiores en las articulaciones inflamadas en comparación con las no inflamadas. Aunque los salicilatos no interfirieran en esta penetración, un tratamiento previo con prednisona redujo la penetración en las articulaciones inflamadas en el mismo nivel que con las articulaciones normales.

Metabolismo.

A dosis bajas, el metotrexato no parece sufrir un significativo metabolismo; luego de un tratamiento con dosis altas, el metotrexato sufre metabolismo hepático e intrametabolismo celular a formas poliglutamadas

que pueden convertirse de nuevo en metotrexato mediante enzimas hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores del dihidrofolato reductasa y timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante períodos extendidos. La retención y acción medicamentosa prolongada de estos metabolitos activos varían entre diferentes células, tejidos y tumores. A las dosis normalmente prescritas, puede presentarse cierta proporción de metabolismo al derivado 7-hidroxi. Puede que una pequeña cantidad se metabolice a 7-hidroximetotrexato en las dosis comúnmente recetadas. La acumulación de este metabolito puede tornarse importante en dosis altas utilizadas en sarcoma osteogénico. La solubilidad acuosa de 7-hidroximetotrexato es de 3 a 5 veces inferior al compuesto original.

Semivida – La semivida terminal informada para el metotrexato es de aproximadamente tres a diez horas para pacientes que reciben tratamiento para la psoriasis, artritis reumatoide o tratamiento antineoplásico en dosis bajas (menos de 30 mg/m²). Para pacientes que reciben altas dosis de metotrexato, la semivida terminal es de 8 a 15 horas.

En pacientes pediátricos que reciben metotrexato para tratar la leucemia linfocítica aguda (6,3 a 30 mg/m²) o la ARJ (3,75 a 26,2 mg/m²), se ha informado que la semivida terminal varía de 0,7 a 5,8 horas o de 0,9 a 2,3 horas, respectivamente.

Eliminación.

La excreción renal es la vía principal de eliminación y depende de la posología y la vía de administración. Con la administración IV, del 80% al 90% de la dosis administrada se excreta sin modificar en la orina dentro de las 24 horas, seguida de una excreción del 1-2% de la dosis diaria retenida. Existe una cantidad limitada de excreción biliar en un 10% o menos de la dosis administrada. Se ha propuesto una recirculación enterohepática del metotrexato.

La excreción renal ocurre por filtración glomerular y secreción tubular activa. Se ha observado una eliminación no lineal producida por la saturación de la reabsorción tubular renal en pacientes con psoriasis en dosis entre 7,5 y 30 mg. El deterioro de la función renal, así como el uso simultáneo de medicamentos como ácidos orgánicos débiles que también se someten a secreción tubular, puede aumentar de forma evidente los niveles séricos de metotrexato. Se ha informado una excelente correlación entre la depuración de metotrexato y la depuración de creatinina endógena.

La depuración total de metotrexato tiene un promedio de 12 l/h, sin embargo, los índices de depuración varían ampliamente y, por lo general, disminuyen con dosis altas. La depuración retardada del medicamento ha sido identificada como uno de los principales factores responsables de la toxicidad del metotrexato. Se ha postulado que la toxicidad del metotrexato en los tejidos normales es más dependiente de la duración de la exposición del medicamento que al nivel del pico alcanzado. Cuando un paciente ha retrasado la eliminación del medicamento debido a su función renal comprometida, a una efusión del tercer espacio o a otras causas, las concentraciones séricas de metotrexato pueden permanecer elevadas durante períodos prolongados.

El potencial de toxicidad a partir de regímenes de altas dosis o la excreción retardada se reduce mediante la administración de ácido fólico durante la fase final de la eliminación de metotrexato en plasma.

5.3 Información de Seguridad Preclínica

El DL₅₀ intraperitoneal del metotrexato fue de 94 y 6-25 mg/kg en ratones y ratas, respectivamente. El DL₅₀ oral del compuesto en ratas fue de 180 mg/kg. La tolerancia al metotrexato en ratones se incrementó con la edad. En perros, la dosis intravenosa de 50 mg/kg fue letal. Los principales blancos después de una dosis única fueron el sistema hemolinfopoyético y el tracto G.I.

Los efectos tóxicos observados después de la repetida administración de metotrexato fueron investigados en ratones y ratas. Los blancos principales del metotrexato en las especies animales antes nombradas fueron el

sistema hemolinfopoyético, tracto G.I., pulmones, hígado, riñones, testículos y piel. La tolerancia de los ratones a dosis prolongadas de metotrexato se incrementó con la edad.

El metotrexato ha sido evaluado en un número de estudios en animales para determinar el potencial carcinogénico con resultados inconclusos. Aunque haya evidencia de que el metotrexato produce daño cromosómico en células somáticas de animales y células de la médula ósea humana, su importancia clínica continúa siendo incierta.

6 DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Cloruro de sodio, hidróxido de sodio, agua para inyección c.s.

6.2 Incompatibilidades

Se ha informado que el metotrexato es incompatible con el fosfato sódico de prednisolona. Las incompatibilidades antes informadas con fluorouracil han sido cuestionadas y estudios posteriores documentados en la bibliografía indican que el metotrexato y la citarabina son física y químicamente estables en mezclas aditivas intravenosas en un rango de concentraciones y en una variedad de excipientes típicos.

Se ha informado que una mezcla de metotrexato sódico con citarabina y succinato sódico de hidrocortisona en varios líquidos de infusión fue visualmente compatible durante 8 horas a 25 °C, sin embargo, se produjo una precipitación durante varios días de almacenamiento. En general, se debe garantizar la compatibilidad de cualquier medicamento adicionado con metotrexato antes de su administración al paciente. Las interacciones medicamentosas se describen en la Sección 4.5.

6.3 Período de Validez

24 Meses. Proteger de la luz.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Conservar a temperaturas inferiores a 25 °C.

El metotrexato debe estar protegido de la luz.

Se ha informado que el almacenamiento de soluciones diluidas en inyecciones de cloruro de sodio al 0,9% dentro de bolsas de cloruro de polivinilo apenas presenta fotodegradación; el almacenamiento bajo luz normal da como resultado un pequeño cambio en las concentraciones de medicamentos en un plazo de 24 horas con una disminución de hasta el 12% en 48 horas. La mayor pérdida proviene de tubos de polibutadieno no protegidos, con una pérdida del medicamento de casi el 80% en 48 horas.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Venta bajo receta médica.

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Frasco de plástico transparente, tapón de caucho, tapa plástica protectora y sello metálico de seguridad.

Externo: Caja de Cartón.

Interno: Frasco de Polipropileno, tapón de caucho, sello de seguridad de aluminio y tapa protectora

plástica.

Presentación: Caja x 5 frasco-ampolla x 2 mL c/u (50 mg / 2 mL)
Caja x 1 frasco-ampolla x 20 mL c/u (500 mg / 20 mL)

6.6 Instrucciones para el Uso/Manipulación

El concentrado para infusión deberá diluirse a una potencia mínima de 50 mg/mL, ya sea con solución salina fisiológica o solución de glucosa al 5%.

Medidas de protección: Las siguientes recomendaciones de protección se suministran debido a la naturaleza tóxica de esta sustancia:

- El personal deberá estar entrenado en las buenas técnicas de reconstitución y manipulación de los viales.
- Las mujeres de la planta de personal que cursen un embarazo deberán ser excluidas de trabajar con este medicamento.
- El personal que manipule inyectables de metotrexato deberá usar ropa protectora: Gafas de seguridad, gorros, guantes y máscaras desechables.
- La superficie de trabajo deberá estar protegida con papel absorbente desechable, con respaldo de plástico
- Todos los ítems usados para la reconstitución, administración o limpieza, incluyendo los guantes, deberán colocarse en bolsas para desechos de alto riesgo para su posterior incineración a altas temperaturas.
- El contacto accidental con la piel o los ojos deberá tratarse inmediatamente mediante el lavado exhaustivo con agua, o con una solución de bicarbonato de sodio; deberá buscarse pronta atención médica.
- Las personas que entren en contacto con medicamentos anticancerígenos o trabajen en áreas donde se usan dichos medicamentos pueden estar expuestas a estos agentes en el aire o por contacto directo con objetos contaminados. Los posibles efectos en la salud pueden reducirse si se cumplen con los procedimientos institucionales, las guías publicadas y las regulaciones locales para la preparación, administración, transporte y eliminación de medicamentos peligrosos. No hay un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en esta guía sean necesarios o adecuados.

Fabricado por: Pfizer Perth PTY, LTD, Bentley, Australia.

Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador.

Con base en la versión 5.0 del 16 de febrero 2017

Nombre genérico: Metotrexato

Número de documento del producto: Versión 1.0

Fecha: 29 de Octubre del 2013

Sustituye a: 3 de Mayo de 2006