

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metotrexato WYETH 500 mg solución inyectable
Metotrexato WYETH 1 g solución inyectable
Metotrexato WYETH 5 g solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene	<u>20ml</u>	<u>40 ml</u>	<u>200ml</u>
Metotrexato sódico	500 mg	1g	5g

Cada ml de solución contiene 25 mg de metotrexato sódico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución de color amarillento y sin turbidez.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Quimioterapia antineoplásica:
 - Neoplasia trofoblástica gestacional: metotrexato está indicado en el tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma).
 - Leucemias agudas: metotrexato se usa como componente de varios regímenes quimioterapéuticos en el tratamiento de leucemias agudas, en especial de la leucemia aguda linfoblástica, tanto en la fase de consolidación/intensificación como sobre todo en la fase de mantenimiento.

Asimismo se ha empleado la administración intratecal para prevenir y tratar la infiltración leucémica del sistema nervioso central.
 - Cáncer de mama: en monoterapia o más comúnmente en quimioterapia combinada.
 - Cáncer de cabeza y cuello: metotrexato se utiliza en monoterapia o en tratamiento combinado para el tratamiento de las formas localmente avanzadas o metastásico.
 - Cáncer de vejiga urinaria: en combinación con cisplatino y vinblastina, con o sin doxorubicina, para las formas invasivas y avanzadas de dicho cáncer.

- Osteosarcoma: para las formas metastásicas o en recaída local.
 - Linfomas no Hodgkin: metotrexato se ha usado en monoterapia o más comúnmente en terapia combinada para el tratamiento de diversos linfomas no Hodgkin como el linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes y linfoma linfoblástico.
- Artritis reumatoide activa y grave en pacientes adultos.
 - Artritis crónica juvenil en sus formas poliartríticas, activas y graves cuando la respuesta a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ha sido inadecuada.
 - Psoriasis: artritis psoriásica, sólo cuando la gravedad lo requiera y hayan fracasado otros tratamientos.
 - Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante alogénico de médula ósea.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

A modo orientativo, se aconseja:

- **Enfermedades neoplásicas:**
 - Neoplasia trofoblástica gestacional: La dosis habitual para las neoplasias no metastásicas o las metastásicas de bajo riesgo es de 15-30 mg diarios administrados por vía intramuscular durante 5 días y repetido cada 12-14 días según toxicidad. Normalmente se administran de 3 a 5 ciclos de tratamiento. El tratamiento se evalúa mediante análisis cuantitativo de la gonadotropina coriónica en orina de 24 horas que debe regresar a valores normales o menores de 50 UI/día, normalmente después del tercer o cuarto ciclo. La resolución completa de las lesiones medibles, se alcanza normalmente de 4 a 6 semanas después. Normalmente se administran uno o dos ciclos de tratamiento con metotrexato después de alcanzar la total normalización de los valores de gonadotropina coriónica en orina. Para las neoplasias metastásicas de alto riesgo se han usado combinaciones de etopósido, metotrexato y actinomicina D.
 - Leucemia aguda: Una vez que se alcanza la remisión, durante la fase de consolidación/mantenimiento se han empleado dosis variables desde 200 mg/m² por vía intravenosa en 2 horas hasta altas dosis de 1-3 g/m² en perfusión continua de 24 horas. En general estas administraciones necesitan rescate con folínico (ver más adelante rescate con ácido folínico). La dosis de la fase de mantenimiento es de 20-30 mg/m² administrados por vía intramuscular una vez por semana asociado a 6-Mercaptopurina.

Para la profilaxis de la leucemia meníngea, se utiliza una dosis intratecal empírica de 12 mg, a menudo asociados con citarabina y dexametasona o hidrocortisona. La frecuencia de administración es variable según se combine con quimioterapia sistémica y/o radioterapia.

Para el tratamiento de la leucemia meníngea se sugiere administrar una dosis intratecal empírica de 12 mg, a menudo asociados con citarabina y dexametasona o

hidrocortisona, administradas a intervalos de 2 a 5 días hasta que el recuento celular en líquido cefalorraquídeo vuelva a la normalidad. Tras ello se administrarán una o varias dosis semanales durante dos semanas.

En caso de utilizar metotrexato polvo para solución inyectable para administración intratecal, este se deberá diluir en cualquiera de las diluciones mencionadas en la sección “Forma de administración” hasta alcanzar una concentración final de 1 mg/ml en una solución estéril y libre de conservantes.

Dado que el volumen de líquido cefalorraquídeo está relacionado con la edad, las siguientes dosis intratecales sugeridas en función de la edad pueden ser menos neurotóxicas: 6 mg en menores de 1 año, 8 mg en niños de 1-2 años, 10 mg en niños de 2-3 años y 12 mg en niños mayores de 3 años.

Los pacientes geriátricos pueden necesitar menores dosis debido a la disminución de líquido cefalorraquídeo y a la disminución de volumen cerebral.

Téngase en cuenta que las dosis intratecales pueden dar lugar a cuadros inesperados de toxicidad sistémica.

- Cáncer de mama:

Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento del cáncer de mama y se debe consultar la literatura especializada. Un esquema frecuentemente usado, el CMF, incluye metotrexato 40 mg/m² IV los días 1 y 8 de cada ciclo junto con ciclofosfamida 100 mg/ m² VO los días 1 a 14 y 5-fluorouracilo 600 mg/ m² IV los días 1 y 8 de cada ciclo. La repetición de los ciclos es generalmente mensual.

- Cáncer de cabeza y cuello:

Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello y se debe consultar la literatura especializada. Como agente único la dosis estándar inicial es de 40 mg/ m²/ semana IV con escala semanal de dosis de 10 mg/ m² IV, hasta alcanzar dosis de 60 mg /m² IV o se desarrolle toxicidad dosis dependiente o se alcance una respuesta objetiva.

- Cáncer de vejiga urinaria:

Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento del cáncer de vejiga urinaria y se debe consultar la literatura especializada. Un esquema frecuentemente usado, el CMV, incluye metotrexato 30 mg/ m² IV días 1 y 8, vinblastina 3 mg/m² IV días 1 y 8, y cisplatino 100 mg/m² IV el día 2 y se repite cada 21 días. Otro esquema muy usado es el MVAC que consiste en metotrexato 30 mg/ m² IV los días 1, 15 y 22, vinblastina 3 mg/m² IV los días 2 ,15 y 22, cisplatino 70 mg/m² IV el día 2, doxorubicina 30 mg/m² IV el día 2, repitiéndose cada 28 días

- Osteosarcoma:

Se ha usado como agente único o combinado a dosis altas de 8-12 g /m² IV el día 1 con posterior rescate con folínico, pudiendo repetirse este esquema cada 2-4 semanas. Es muy importante una hidratación adecuada, la alcalinización previa de la orina y la monitorización de niveles de metotrexato y de la función renal.

- Linfomas

Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento de los linfomas de alto grado. Estos han empleado dosis variables desde 200 mg/ m² IV en dos horas hasta altas dosis de 1 – 3 g/m² en perfusión continua de 24 horas. En general estos regímenes requieren rescate con folínico para prevenir toxicidades (ver más adelante rescate con ácido folínico).

- **Psoriasis y artritis psoriásica:**

Se administrarán de 10 a 25 mg por vía intramuscular o intravenosa **una vez por semana**.

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente se puede aumentar progresivamente la dosis de 2,5 en 2,5 mg hasta un máximo de 25 mg por semana. No se deberá exceder la dosis total de 25 mg/semanal de forma habitual.

- **Artritis reumatoide:**

Se administrarán por vía intramuscular o intravenosa de 7,5 a 20 mg **una vez por semana**.

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente se puede aumentar progresivamente la dosis de 2,5 en 2,5 mg hasta un máximo de 20 mg por semana. No se deberá exceder la dosis total de 20 mg/semanal de forma habitual.

Metotrexato puede administrarse junto con etanercept u otras terapias biológicas.

- **Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped:**

Asociado a ciclosporina, se administrará una pauta de 15 mg/m² por vía intravenosa el día +1 del trasplante, seguido de 10 mg/m² por vía intravenosa los días +3, +6 y +11. Se entiende por día 0 el de la infusión de progenitores hemopoéticos.

- **Uso pediátrico (artritis crónica juvenil):**

Únicamente en quimioterapia cancerígena y en artritis crónica juvenil de curso poliarticular se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de metotrexato en pacientes pediátricos.

La seguridad en pacientes pediátricos (2-16 años) es equivalente a la de los pacientes adultos.

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

Uso en personas de edad avanzada:

Debido a que estos pacientes pueden sufrir una disminución en la función hepática o renal y tienen un menor nivel de folatos almacenado, debería considerarse la administración de dosis relativamente bajas, debiendo ser monitorizados estrechamente con el fin de detectar los primeros síntomas de toxicidad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

En estos pacientes se hace necesario un ajuste de la dosis de acuerdo con los siguientes parámetros:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Porcentaje a administrar de dosis estándar
>50	Dosis completa
20-50	50
<20	Uso contraindicado

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Metotrexato deberá administrarse con gran precaución en pacientes con enfermedad hepática significativa previa o actual, especialmente si es debida al alcohol. Metotrexato está contraindicado si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl (85.5 $\mu\text{mol/l}$), (ver secciones 4.3 y 4.4).

Rescate con ácido folínico

El folínico se administra 24 horas después del metotrexato a dosis de 15-25 mg cada 6 horas IV, IM o VO hasta que las concentraciones sanguíneas de metotrexato descendan por debajo de 5×10^{-7} M. Para los pacientes que reciben dosis intermedias altas, los niveles de metotrexato y creatinina séricos deben monitorizarse cada 24 horas. Si a las 48 horas de la finalización del metotrexato los niveles sanguíneos de este son mayores de 5×10^{-7} M y menores de 1×10^{-6} M se administrarán 8 dosis de folínico $25 \text{ mg/ m}^2 /6\text{h}$; si los niveles están entre $1-2 \times 10^{-6}$ M se administrarán 8 dosis de $100 \text{ mg/ m}^2 /6\text{h}$ de folínico; y si los niveles son mayores de 2×10^{-6} M, se administrarán 8 dosis de $200 \text{ mg/ m}^2 /6\text{h}$ (Ver sección 4.9).

Forma de administración

Si necesita ser diluido, puede hacerse en cloruro sódico al 0.9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 10%, lactato de Ringer, solución de Ringer.

Metotrexato puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular e intratecal (ver indicaciones en sección 4.1). En la administración intratecal debe evitarse el uso de conservantes (ver sección 4.3).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al metotrexato o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Cuando metotrexato se utiliza en elevadas dosis o para administraciones por vía intratecal está contraindicado el uso de formulaciones o disolventes que contengan algún conservante.
- Metotrexato está contraindicado en pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que tengan hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica o sean alcohólicos.
- Pacientes con insuficiencia hepática si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl (85.5 $\mu\text{mol/l}$).
- Síndromes de inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidentes.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina con valores inferiores a 20 ml/min, ver sección 4.2 posología y forma de administración).
 - Individuos con discrasias sanguíneas preexistentes tales como depresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
 - Metotrexato está contraindicado en pacientes con hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica o en pacientes alcohólicos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Metotrexato debe ser utilizado con suma precaución y por facultativos que tengan experiencia con el producto.

- Se han notificado toxicidades mortales relacionadas con la administración diaria involuntaria en lugar de semanal, en particular en pacientes ancianos. Debe enfatizarse al paciente que la dosis recomendada para artritis reumatoide y psoriasis se administra de forma semanal.
- Se han notificado casos de toxicidad fatal relacionada con errores de dosificación en la administración intravenosa e intratecal. Debe prestarse especial atención al cálculo de las dosis.
- Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves (que pueden llegar a ser mortales), metotrexato debería ser utilizado solamente en enfermedades neoplásicas que pongan en riesgo la vida, o en pacientes con psoriasis, o artritis reumatoide grave, invalidante, que no responde adecuadamente a otras formas de tratamiento. Se han comunicado fallecimientos con el uso de metotrexato en neoplasias, psoriasis y artritis reumatoide. Por la posibilidad de reacciones tóxicas graves, el paciente debe estar informado por su médico de los riesgos que supone y debe estar bajo supervisión médica constante.
- Monitorización del paciente: Los pacientes tratados con metotrexato deberían ser monitorizados estrechamente con el fin de detectar los efectos tóxicos lo antes posible. La evaluación básica debería incluir recuento hematológico completo, con recuento diferencial de plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas de infección por hepatitis B o C, pruebas de función renal, radiografía de tórax y biopsia hepática si fuera necesario.

Los efectos tóxicos pueden estar relacionados con la frecuencia o la dosis administrada, pero pueden aparecer a cualquier dosis y en cualquier momento del tratamiento. Muchas reacciones adversas son reversibles si se detectan precozmente. Cuando tales reacciones ocurren, la dosis deberá reducirse o ser suspendida, y adoptar las medidas correctoras apropiadas (ver sección 4.9). Si se vuelve a iniciar el tratamiento con metotrexato, debe ser realizado con precaución, considerando la necesidad adicional de fármaco y con especial atención a la posible recurrencia de la toxicidad.

- Al igual que otros medicamentos citotóxicos, metotrexato puede inducir el llamado “síndrome de lisis tumoral” en pacientes con tumores de rápido crecimiento. Esta complicación puede prevenirse o aliviarse con el tratamiento y las medidas de soporte adecuadas. Ver también sección 4.8
- El metotrexato puede provocar muerte fetal y/o anomalías congénitas. No se recomienda su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en mujeres en edad de riesgo de embarazo, a menos que haya una clara evidencia médica de que los beneficios esperados superen los riesgos.
- El intervalo óptimo entre la finalización del tratamiento para cualquier miembro de la pareja y el embarazo no se ha establecido con claridad. El intervalo recomendado en la literatura publicada varía entre 3 meses y 1 año.
- Es importante insistir a los pacientes respecto a la importancia del cumplimiento de las dosis recomendadas, **cuando se prescriben pautas semanales**, ya que la administración, por error, de la misma dosis diariamente, daría lugar a una toxicidad fatal.
- En pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato, pueden aparecer linfomas que pueden sufrir una regresión tras la retirada del metotrexato, sin que sea necesario comenzar con un tratamiento citotóxico. La pauta a seguir podría consistir en discontinuar en primer lugar el metotrexato y, en caso de que el linfoma no disminuya, debería instaurarse el tratamiento adecuado.

- El uso de altas dosis de metotrexato para el osteosarcoma requiere un cuidado especial para prevenir toxicidades. La deficiencia de folatos puede incrementar la toxicidad del metotrexato.
- Si se presentan vómitos, diarrea o estomatitis que resulten en deshidratación, deberá discontinuarse la administración hasta la recuperación del sujeto. Si aparece estomatitis ulcerosa se debe interrumpir el tratamiento, ya que de otro modo puede aparecer enteritis hemorrágica o muerte por perforación intestinal. El metotrexato debe utilizarse con gran precaución ante la existencia de úlcera péptica o colitis ulcerosa.
- Toxicidad hematológica: El metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y provocar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, solamente debe prolongarse la administración de metotrexato si el beneficio potencial supera el riesgo de mielosupresión severa. En psoriasis y artritis reumatoide, debe interrumpirse inmediatamente la administración de metotrexato si se produce un descenso significativo en el recuento de células sanguíneas.
- Se han comunicado casos de mielosupresión, anemia aplásica y toxicidad gastrointestinal de carácter grave e inesperado (en ocasiones letal) en administración concomitante de metotrexato (generalmente a altas dosis) y medicamentos antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs)
- Niveles plasmáticos de metotrexato y rescate con ácido folínico: La monitorización rutinaria de los niveles séricos de metotrexato puede ser beneficiosa. El metotrexato sale lentamente desde terceros espacios. Esto resulta en una prolongación del tiempo de semivida terminal y en una toxicidad inesperada. En pacientes con acumulaciones significativas en dichos terceros espacios se aconseja la evacuación de los fluidos antes de iniciar el tratamiento con metotrexato.

Algunos pacientes pueden sufrir un retraso en el aclaramiento de metotrexato aunque no presenten ninguna de estas condiciones. Es importante identificar estos pacientes en un periodo de tiempo máximo de 48 horas, ya que la toxicidad del metotrexato podría ser irreversible si el rescate adecuado con ácido folínico se retrasa más de 42-48 horas. La monitorización de las concentraciones de metotrexato deberá incluir determinación de los niveles de metotrexato a las 24, 48 y 72 horas. Así mismo deberá incluir la evaluación de la tasa de disminución de las concentraciones de metotrexato con el fin de determinar cuánto tiempo continuar con el rescate con ácido folínico.

- Hepatotoxicidad: Metotrexato puede provocar hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis hepática y cirrosis).

Tras la administración de metotrexato se observan frecuentemente anomalías transitorias en los parámetros hepáticos, tales como elevaciones agudas de enzimas hepáticas que son asintomáticas y no suponen normalmente un motivo para la modificación del tratamiento y no tienen carácter predictivo de enfermedad hepática futura. La presencia de anomalías hepáticas persistentes y/o descenso de los niveles séricos de albúmina pueden ser indicadores de toxicidad hepática grave.

Metotrexato ha causado la reactivación de la infección por hepatitis B o empeoramiento de las infecciones por hepatitis C, en algunos casos desencadenando en la muerte. Algunos casos de reactivación de hepatitis B han tenido lugar después de la discontinuación de Metotrexato. Debe realizarse una evaluación clínica y de laboratorio para valorar enfermedad hepática preexistente en pacientes con infecciones previas de hepatitis B o C. Basándose en estas evaluaciones, puede que el tratamiento con metotrexato no resulte apropiado para algunos pacientes.

- En psoriasis, antes de establecer la dosificación deberían llevarse a cabo varias pruebas de funcionalidad y daño hepático, incluyendo niveles de albúmina sérica y tiempo de protrombina. Las pruebas de funcionalidad hepática son a menudo normales durante el desarrollo inicial de fibrosis o cirrosis, las cuales podrían ser detectadas únicamente mediante biopsia. Se recomienda la realización de una biopsia hepática: 1) antes de iniciar el tratamiento, o al comienzo del mismo (entre 2 y 4 meses); 2) cuando exista una dosis total acumulada de 1,5 g; y 3) cada vez que exista un acúmulo adicional de 1 a 1,5 g.

En caso de aparición de fibrosis moderada o cirrosis, se recomienda retirar el fármaco. Si la fibrosis es leve se sugiere repetir la biopsia en 6 meses. Otros hallazgos histológicos de menor importancia tales como esteatosis o inflamación portal leve son relativamente comunes antes del inicio del tratamiento. Aunque estas alteraciones moderadas no constituyen normalmente una razón suficiente para evitar o suspender el tratamiento, éste debería administrarse con precaución.

- En la artritis reumatoide, se consideran como factores de riesgo de hepatotoxicidad la edad del paciente cuando se administra metotrexato por primera vez y la duración del tratamiento con este. En la población artrítica pueden observarse anomalías persistentes en las pruebas de funcionalidad hepática precediendo a la aparición de fibrosis o cirrosis.
- En los pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato las pruebas de función hepática deberían llevarse a cabo al comienzo y a intervalos de 4-8 semanas. En los pacientes con historial de consumo excesivo de alcohol, hepatitis B o C crónica, o valores basales de las pruebas de funcionalidad hepática persistentemente anormales, debería realizarse biopsia hepática antes del tratamiento.

Si durante el tratamiento con metotrexato, y estando la artritis reumatoide bien controlada, existieran anomalías persistentes de la función hepática o descenso de la albúmina sérica, se debería realizar biopsia hepática. Si los resultados de la biopsia hepática revelan alteraciones ligeras (grados de Roenigk I, II ó IIIa), podría continuarse la administración de metotrexato, monitorizándose al paciente de acuerdo con las recomendaciones anteriores.

El tratamiento debería discontinuarse en aquellos pacientes que presenten anomalías persistentes en las pruebas de función hepática y no quieran realizarse una biopsia hepática, o cuando los resultados de la biopsia muestren alteraciones moderadas a severas (grados de Roenigk IIIb ó IV).

- Toxicidad renal: Cuando se administre metotrexato a altas dosis, él o sus metabolitos pueden precipitar en los túbulos renales. La utilización de metotrexato puede producir daño renal, que puede conducir a una insuficiencia renal aguda. Se recomienda vigilancia de la función renal, incluyendo una hidratación adecuada (3 litros/m²/24 horas de suero salino), alcalinización de la orina desde 12 horas antes hasta al menos 24 horas después de la infusión del fármaco, y valoración del metotrexato sérico y de la función renal.

El tratamiento con metotrexato en pacientes con la función renal disminuida (insuficiencia renal leve a moderada, con valores de aclaramiento renal de creatinina comprendidos entre 20 y 50 ml/min) deberá realizarse con extrema precaución, evaluando la relación beneficio/riesgo del tratamiento, y a dosis reducidas porque la insuficiencia de la función renal disminuirá la eliminación de metotrexato. No se administrará metotrexato a pacientes con valores de aclaramiento renal de creatinina inferiores a 20 ml/min.

- Infecciones o estados inmunológicos: Metotrexato deberá utilizarse con extrema precaución cuando exista una infección activa, estando normalmente contraindicado en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia patentes o demostrados en laboratorio.

Pueden darse casos de neumonía (en algunas casos unido a insuficiencia respiratoria). Durante el tratamiento con metotrexato podrían darse potencialmente infecciones oportunistas letales, incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii*. Cuando se observen síntomas pulmonares en un paciente, deberá considerarse la posibilidad de una neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Además, se ha notificado con metotrexato hemorragia alveolar pulmonar cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas. Este acontecimiento, también, se puede asociar a vasculitis y otras comorbilidades. Cuando se sospeche de hemorragia alveolar pulmonar se deben considerar pruebas complementarias rápidas para confirmar el diagnóstico.

- Neurotoxicidad:

En pacientes tratados en un régimen de dosis elevadas se ha observado la aparición de un síndrome neurológico agudo transitorio. Las manifestaciones de este síndrome neurológico pueden incluir anomalías en el comportamiento, signos focales sensitivo-motores, incluyendo ceguera transitoria y reflejos anormales. La causa exacta se desconoce.

La toxicidad a nivel del sistema nervioso central que puede aparecer tras la administración intratecal de metotrexato puede clasificarse de la siguiente forma: *aracnoiditis química aguda*, manifestada por ejemplo con dolor de cabeza, dolor de espalda, rigidez en la nuca y fiebre; *mielopatía sub-aguda* caracterizada por paraparesis/paraplejía en la que pueden estar implicadas una o más raíces de los nervios motores; *leucoencefalopatía crónica* manifestada por confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, demencia, convulsiones y coma. Esta toxicidad a nivel del sistema nervioso central puede ser progresiva o incluso letal. Existe evidencia de que la utilización combinada de radiación craneal y metotrexato intratecal incrementa la incidencia de leucoencefalopatía. La leucoencefalopatía crónica se ha registrado también en pacientes que recibían altas dosis repetidas de metotrexato con rescate de ácido fólico incluso sin irradiación craneal. También se han registrado casos de leucoencefalopatía en pacientes que recibieron metotrexato oral. Los signos de neurotoxicidad (irritación meníngea, paresia transitoria o permanente, encefalopatía) deberían ser monitorizados tras la administración intratecal de metotrexato.

La administración intratecal e intravenosa de metotrexato puede desencadenar en encefalitis aguda y encefalopatía aguda con un posible desenlace fatal.

Se han comunicado casos de pacientes con linfoma periventricular del SNC que desarrollaron hernia cerebral con la administración de metotrexato intratecal.

Se han notificado casos de reacciones adversas neurológicas severas que se extendieron desde dolor de cabeza a parálisis, coma y episodios similares a infartos, sobre todo en jóvenes y adolescentes que reciben metotrexato en combinación con citarabina.

- Toxicidad pulmonar: Los trastornos pulmonares inducidos por metotrexato, incluyendo la neumonitis intersticial aguda o crónica de causa no infecciosa y el derrame pleural, pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, y han sido notificados a bajas dosis. Estos trastornos no siempre son completamente reversibles, y se han comunicado fallecimientos.

La aparición de signos y síntomas pulmonares durante el tratamiento con metotrexato, tales como tos seca e improductiva, fiebre, dolor en el pecho, disnea, hipoxemia, infiltrados en rayos X de tórax o neumonitis inespecífica, podría ser indicativa de una lesión potencialmente peligrosa, requiriendo la interrupción del tratamiento y una cuidadosa investigación. El diagnóstico de neumonitis intersticial por metotrexato exige la exclusión previa de neumonitis infecciosa.

- Toxicidad dérmica: Se han comunicado algunas reacciones dermatológicas graves y ocasionalmente mortales entre las que se incluyen la necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, de aparición tras días de la administración oral, intramuscular, intravenosa o intratecal de metotrexato.

Asimismo, algunas lesiones de psoriasis pueden agravarse por la exposición simultánea de radiación ultravioleta. Las lesiones de radiodermatitis y las quemaduras solares anteriores al uso de metotrexato pueden reaparecer con el uso de metotrexato (fenómeno “recalled”).

Fertilidad

Se ha notificado que metotrexato causa alteraciones de la fertilidad, oligospermia, alteraciones de la menstruación y amenorrea en humanos, durante el tratamiento y durante un breve periodo después de la interrupción del tratamiento, que afectan a la espermatogénesis y la ovogénesis durante el periodo de administración, efectos que parecen ser reversibles al suspender el tratamiento.

Teratogenicidad y riesgo para la reproducción

El metotrexato produce embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por lo tanto, se debe comentar con las mujeres en edad fértil acerca de los posibles efectos sobre la reproducción, abortos y malformaciones congénitas (ver sección 4.6). En las indicaciones no oncológicas, se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar METOTREXATO WYETH solución inyectable. Si se trata a mujeres sexualmente maduras, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos seis meses después.

Para obtener información sobre los métodos anticonceptivos masculinos, ver sección 4.6.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso combinado de metotrexato con oro, penicilamina, hidroxiclороquina, sulfasalazina o agentes citotóxicos, no ha sido aún estudiado, y podría aumentar la incidencia de efectos adversos.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

No deberían administrarse AINEs antes o de forma concomitante con altas dosis de metotrexato, como las usadas en el tratamiento del osteosarcoma. Se ha informado de la elevación y prolongación de los niveles séricos de metotrexato tras la administración concomitante de AINEs con altas dosis de metotrexato, provocando incluso algunos casos de muerte por su grave toxicidad hematológica y gastrointestinal (ver ADVERTENCIAS). Los AINEs y salicilatos reducen la secreción tubular de metotrexato en el modelo animal, pudiendo aumentar su toxicidad por incremento en los niveles de metotrexato. Su administración concomitante con metotrexato debe llevarse a cabo por tanto con cautela, utilizando dosis más bajas de metotrexato. Especialmente con ketoprofeno, conviene cesar su administración al menos 12 horas antes de la administración de metotrexato.

En el tratamiento de la artritis reumatoide con metotrexato, el uso de ácido acetilsalicílico, AINEs y/o dosis bajas de esteroides puede ser continuado.

La posibilidad de una toxicidad incrementada con el uso concomitante de AINEs, incluyendo salicilatos, no ha sido plenamente evaluada. Los esteroides podrían disminuirse gradualmente en pacientes que respondan a metotrexato. A pesar de las posibles interacciones, los estudios llevados a cabo en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato normalmente incluyen el uso concurrente de AINEs en régimen de dosificación constante, sin que aparezcan dificultades. No obstante, las dosis de metotrexato utilizadas en la artritis reumatoide (entre 7,5 y 20 mg/semana) son algo más bajas que las utilizadas en psoriasis, por lo que dosis más altas podrían desembocar en una toxicidad inesperada.

Leflunomida

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

Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas

El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica, por lo que su toxicidad podría incrementarse al ser desplazado por ciertos fármacos con alta afinidad por proteínas plasmáticas como los salicilatos, fenilbutazona, fenitoína y sulfonamidas.

Probenecid

El transporte tubular renal está disminuido por el probenecid; el empleo del metotrexato con este fármaco deberá monitorizarse cuidadosamente.

Antibióticos

Las penicilinas y sulfonamidas pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato; se ha observado toxicidad hematológica y gastrointestinal tanto cuando se administran con dosis bajas como con dosis altas de metotrexato.

El ciprofloxacino disminuye el transporte tubular renal; por lo que el uso combinado de ambos debe ser estrechamente monitorizado.

Otros antibióticos orales tales como tetraciclinas, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato. Igualmente pueden interferir con la circulación enterohepática al inhibir o suprimir el metabolismo de metotrexato por las bacterias de la flora intestinal.

En pacientes tratados con metotrexato, el trimetoprim/sulfametoxazol ha incrementado en algunas ocasiones el efecto supresor sobre la médula ósea, debido probablemente a una disminución de la secreción tubular y/o un efecto antifolato aditivo.

Agentes quimioterápicos

Se puede observar un aumento de la nefrotoxicidad cuando se administran altas dosis de metotrexato en combinación con un agente quimioterápico potencialmente nefrotóxico, como el cisplatino.

Metotrexato incrementa los niveles plasmáticos de mercaptopurina, por lo que la combinación de ambos puede requerir un ajuste de dosis.

El Metotrexato administrado concomitantemente con citarabina puede incrementar el riesgo de sufrir reacciones adversas neurológicas graves tales como dolor de cabeza, parálisis, coma y episodios similares a ictus. Ver sección 4.4, Neurotoxicidad.

Agentes hepatotóxicos

No ha sido evaluado el posible incremento de hepatotoxicidad cuando se administra metotrexato con otros agentes hepatotóxicos. No obstante, sí se ha informado de hepatotoxicidad en estos casos. Por esta razón, los pacientes que estén recibiendo metotrexato concomitantemente con otros potenciales hepatotóxicos (e.j. leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deben ser estrechamente monitorizados para detectar un posible incremento de hepatotoxicidad.

Teofilina

Metotrexato puede disminuir el aclaramiento de teofilina; los niveles de ésta deberían monitorizarse cuando se administre junto con metotrexato.

Vitaminas y ácido fólico

Los preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o sus derivados podrían disminuir la respuesta al metotrexato administrado por vía sistémica, aunque esto no ha sido comprobado así en algunos ensayos clínicos. Dosis elevadas de ácido fólico pueden disminuir la eficacia del metotrexato administrado intratecalmente. Por el contrario, los estados de deficiencia de folatos pueden aumentar la toxicidad del metotrexato.

Radioterapia

La administración concomitante de metotrexato con radioterapia puede incrementar el riesgo de necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis.

Inmunización

Las vacunas pueden ser menos inmunogénicas cuando se administran durante el tratamiento con metotrexato. De forma general no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos. Se han notificado casos de infecciones diseminadas en pacientes tratados con Metotrexato, tras haber sido vacunados contra la viruela.

Anestesia por óxido nitroso

El uso del óxido nitroso potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, lo que da lugar a toxicidad aumentada en forma de mielosupresión grave e impredecible, y estomatitis y, en caso de administración intratecal, aumenta la neurotoxicidad grave e impredecible. Si bien este efecto se puede reducir con la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante de óxido nitroso y metotrexato.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento con metotrexato y deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con metotrexato y durante al menos 6 meses después (ver sección 4.4). Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a las mujeres en edad fértil del riesgo de malformaciones asociadas al metotrexato y se debe descartar, con certeza, la existencia de un embarazo tomando las medidas adecuadas, por ejemplo, una prueba de embarazo. Durante el tratamiento se repetirán las pruebas de embarazo cuando esté clínicamente indicado (p. ej., tras cualquier posible interrupción de la anticoncepción). Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre la prevención y la planificación del embarazo.

Anticoncepción masculina

Se desconoce si metotrexato pasa al semen. En estudios en animales se ha demostrado que el metotrexato es genotóxico, de manera que no se puede descartar por completo el riesgo de efectos genotóxicos en los espermatozoides. Los datos clínicos limitados no indican un riesgo aumentado de malformaciones o abortos tras la exposición paterna a metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana). A dosis más altas, los datos existentes son insuficientes para estimar los riesgos de malformaciones o abortos tras la exposición paterna.

Como medida de precaución, se recomienda que los hombres sexualmente activos o sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 6 meses después de la suspensión del metotrexato. Los hombres no donarán semen durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes a la suspensión del metotrexato.

Embarazo

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones no oncológicas (ver sección 4.3). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con metotrexato o durante los seis meses siguientes, se debe prestar asesoramiento médico en relación al riesgo de efectos perjudiciales para el niño asociados con el tratamiento y se deben realizar exploraciones ecográficas para confirmar que el desarrollo del feto es normal. En estudios realizados en animales, metotrexato ha mostrado toxicidad para la reproducción, en especial durante el primer trimestre (ver sección 5.3). El metotrexato ha demostrado un efecto teratógeno en humanos; se ha notificado que causa muerte fetal, abortos y/o anomalías congénitas (p. ej., craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central y relacionadas con las extremidades).

El metotrexato es un potente teratógeno para el ser humano, con mayor riesgo de abortos espontáneos, restricción del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo.

- Se han notificado abortos espontáneos en el 42,5 % de las mujeres embarazadas expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana), comparado con una tasa comunicada del 22,5 % en pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos del metotrexato.
- Se observaron malformaciones congénitas importantes en el 6,6 % de los nacidos vivos de mujeres expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana) durante el embarazo, comparado con, aproximadamente, el 4 % de los nacidos vivos de pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato.

No se dispone de datos suficientes sobre la exposición al metotrexato a dosis de más de 30 mg/semana durante el embarazo, pero cabe esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas, sobre todo con las dosis utilizadas habitualmente en indicaciones oncológicas.

En los casos en los que se interrumpió el tratamiento con metotrexato antes de la concepción, se han notificado embarazos normales.

Cuando se utiliza en indicaciones oncológicas, metotrexato no debe administrarse durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre de gestación. Se debe sopesar el beneficio del tratamiento frente al posible riesgo para el feto en cada caso. Si se utiliza el fármaco durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma metotrexato, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Fertilidad

El metotrexato afecta a la espermatogénesis y la ovogénesis y puede disminuir la fertilidad. Se ha notificado que metotrexato causa oligospermia, alteración de la menstruación menstrual y amenorrea en humanos. Estos efectos parecen ser reversibles tras la interrupción del tratamiento en la mayoría de los casos. En indicaciones oncológicas, se aconseja a las mujeres que deseen quedarse embarazadas que acudan a un centro de asesoramiento genético, si es posible, antes del tratamiento; los hombres deben consultar la posibilidad de conservar el semen antes de empezar el tratamiento, ya que el metotrexato puede ser genotóxico a dosis altas (ver sección 4.4).

Uso durante la lactancia

Se ha detectado la presencia de metotrexato en la leche humana, por lo que está contraindicado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos de los efectos mencionados en el sección 4.8 Reacciones adversas, tales como mareos y cansancio pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Se deberá advertir al paciente de que tenga precaución y espere a ver cómo le afecta el tratamiento antes de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas agudas está relacionada, por lo general, con la dosis y frecuencia de administración.

Los más descritos son: estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Otros efectos adversos descritos frecuentemente son malestar, cansancio no justificado, escalofríos y fiebre, mareos, y un descenso en la resistencia a las infecciones.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$ Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$ Raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e Infestaciones

Poco frecuentes: Infecciones oportunistas, incluyendo infecciones letales.

Raras: Sepsis

Muy raras: Infecciones incluida neumonía, neumonía por *Pneumocystis carinii*, nocardiosis, histoplasmosis, Criptococosis, *Herpes zoster*, hepatitis por *Herpes simplex*, *H. simplex* diseminado, sepsis mortales, infección por citomegalovirus, incluyendo neumonía citomegaloviral, reactivación de la infección por hepatitis B, empeoramiento de la infección por hepatitis C.

Neoplasias Benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Poco frecuentes: Linfoma, incluyendo linfoma reversible

Muy raras: Síndrome de lisis tumoral

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Anemia, supresión de la hematopoyesis, trombocitopenia.

Muy raras: Anemia aplásica, linfadenopatía y alteraciones linfoproliferativas (incluyendo reversibles), pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis, eosinofilia, trastornos linfoproliferativos.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones anafilactoides

Muy raras: Hipogammaglobulinemia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Diabetes

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Parestesia

Poco frecuentes: Convulsiones, encefalopatía/ leucoencefalopatía, cefaleas, hemiparesia

Raras: Somnolencia, paresia, deterioro del habla, incluyendo disartria, afasia, alteración del humor, disfunción cognoscitiva transitoria

Muy raras: Sensaciones craneales inusuales

Trastornos oculares

Raras: Visión borrosa, cambios visuales de etiología desconocida

Muy raras: Conjuntivitis, pérdida de visión /ceguera transitoria

Trastornos cardiacos y vasculares

Raras: Hipotensión, episodios tromboembólicos (incluyendo tromboflebitis, trombosis arterial, trombosis cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis venosa de retina y embolia pulmonar)

Muy raras: Derrame pericárdico, pericarditis, vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Neumonitis intersticial, incluyendo neumonitis mortales, derrame pleural

Raras: Faringitis, fibrosis respiratoria

Muy raras: Enfermedad obstructiva pulmonar crónica, alveolitis

No conocida: Hemorragia alveolar pulmonar (se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas).

Trastornos gastrointestinales

- Poco frecuentes: Anorexia, diarrea, estomatitis, vómitos, incremento de las enzimas hepáticas, pancreatitis
- Raras: Enteritis, sangrado y ulceración gastrointestinal, gingivitis, melena, hepatitis aguda, cirrosis y fibrosis crónicas, hepatotoxicidad
- Muy raras: Hematemesis, disminución de la albúmina sérica, insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Poco frecuentes: Alopecia, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
- Raras: Acné, equimosis, eritema multiforme, erupciones eritematosas nodulosas, erosión dolorosa de las placas psoriásicas, fotosensibilidad, cambios en la pigmentación de la piel, prurito, ulceración de la piel, urticaria
- Muy raras: Forúnculos, telangiectasia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Raras: Artralgia/mialgia, osteoporosis, fracturas por sobrecarga
- No conocida: Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)

Trastornos renales y urinarios

- Poco frecuentes: Nefropatía grave, insuficiencia renal
- Raras: Disuria
- Muy raras: Azotemia, cistitis, hematuria, proteinuria

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

- Poco frecuentes: Anormalidades fetales
- Raras: Aborto
- Muy raras: Muerte fetal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

- Raras: Alteraciones menstruales
- Muy raras: Alteraciones de la ovogénesis u espermatogénesis, impotencia, infertilidad, pérdida de la libido, oligospermia transitoria, secreciones vaginales

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Muy raras: Muerte súbita

4.9 Sobredosis

La experiencia post-comercialización revela que la sobredosificación con metotrexato se produce generalmente tras administración intratecal, aunque también se ha informado de sobredosis sistémica. Los síntomas más frecuentes comunicados tras la administración sistémica incluyen aquellos síntomas y trastornos comunicados a dosis farmacológicas, particularmente

reacciones gastrointestinales y hematológicas, por ejemplo, leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, ulceraciones gastrointestinales, sangrado gastrointestinal. En algunos casos no se han comunicado síntomas. Existen comunicados de muertes ocurridas tras sobredosis sistémica. En estos casos, se notificaron acontecimientos tales como sepsis, choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Los síntomas de sobredosis intratecal afectan generalmente al sistema nervioso central (SNC), incluyendo cefaleas, náuseas y vómitos, crisis o convulsiones, y encefalopatía aguda tóxica. En algunos casos no se registraron síntomas. Existen informes de muerte tras sobredosis intratecal. En estos casos, se ha informado también de la aparición de herniaciones cerebelosas asociadas con el incremento de presión intracraneal, y de encefalopatía aguda tóxica.

Tratamiento recomendado

En caso de que se administren inadvertidamente sobredosis de metotrexato, está indicado ácido folínico con el fin de disminuir y contrarrestar sus efectos tóxicos inmediatos (ver sección 4.2, rescate con ácido folínico). La administración de ácido folínico debería iniciarse lo antes posible. Cuanto mayor sea el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y la de ácido folínico, menor es la efectividad del ácido folínico para contrarrestar la toxicidad del metotrexato. 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 sobredosis masiva, será necesario hidratar y alcalinizar la orina con el fin de evitar la precipitación de metotrexato o sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis estándar ni la diálisis peritoneal han mostrado una clara mejora en la eliminación de metotrexato. No obstante, se ha informado de un aclaramiento eficaz de metotrexato con diálisis aguda intermitente utilizando un dializador de alto flujo.

En caso de sobredosis accidental intratecal, será necesario soporte sistémico intensivo, altas dosis de ácido folínico sistémico (no intratecal), diuresis alcalina, rápido drenaje del líquido cefalorraquídeo y perfusión ventriculolumbar.

En general, la dosis de folínico debe administrarse mediante infusión IV en dosis de hasta 75 mg en las primeras 12 horas seguido de folínico 15 mg VO o IV cada 6 horas al menos 4 dosis hasta que los niveles séricos de metotrexato sean menores de 5×10^{-7} M.

Se han publicado casos de tratamientos con carboxipeptidasa G2 intravenosa e intratecal para acelerar el aclaramiento del metotrexato en casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antimetabolitos análogos del ácido fólico.

Código ATC: L01BA01

Mecanismo de acción

El metotrexato es un principio activo que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa, encargada de reducir los dihidrofolatos hasta tetrahidrofolatos para que estos puedan ser utilizados como transportadores de átomos de carbono en la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Por tanto, metotrexato interfiere en los procesos de síntesis de ADN, reparación y

replicación celular. Los tejidos formados por células malignas, médula ósea, células fetales, mucosa bucal e intestinal, y células de la vejiga urinaria, al proliferar de forma activa, son generalmente más sensibles a este efecto del metotrexato. Cuando la proliferación celular en tejidos malignos es mayor que en tejidos normales, metotrexato puede disminuir el desarrollo de los tejidos malignos sin daño irreversible en los tejidos normales.

En psoriasis, el rango de producción de células epiteliales en la piel se ve incrementado en gran medida respecto a la piel normal. En esta diferencia en los rangos de proliferación se basa el uso de metotrexato en el control de los procesos psoriásicos.

Metotrexato puede utilizarse en altas dosis, seguido de rescate con ácido fólico, como parte del tratamiento de pacientes con osteosarcoma no metastásico. Originariamente, el tratamiento con altas dosis de metotrexato se basaba en el concepto de rescate selectivo de los tejidos normales por parte del ácido fólico. Actualmente, existen indicios que sugieren que dosis altas de metotrexato pueden mejorar también la resistencia al metotrexato originada por deficiencias en el transporte activo, disminución de la afinidad al metotrexato de la dihidrofolato reductasa o incremento de los niveles de dihidrofolato reductasa como resultado de alteraciones genéticas o disminución de la poliglutamación del metotrexato. El mecanismo de acción no se conoce actualmente.

En cuanto al tratamiento de la artritis reumatoide, se puede utilizar metotrexato tanto en monoterapia como combinado con otras medidas. Aunque se desconoce el mecanismo preciso de acción, metotrexato ha sido clasificado como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad en el tratamiento de la artritis reumatoide.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen inicial de distribución es aproximadamente 0,18 l/kg (18% del peso corporal), y el volumen de distribución en el estado estacionario se sitúa aproximadamente entre 0,4 y 0,8 l/kg (de un 40 a un 80% del peso corporal). Metotrexato compete con los folatos reducidos en el transporte activo a través de las membranas celulares mediante un sistema de transporte activo mediado por transportador. Con concentraciones plasmáticas superiores a 100 micromolar, el mecanismo de transporte mayoritario pasa a ser la difusión pasiva, mediante la cual se pueden conseguir concentraciones intracelulares efectivas. Su unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 50%.

Metotrexato no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas cuando se administra parenteralmente. Tras administración intratecal sí pueden observarse altas concentraciones del fármaco en el líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo

El metotrexato sufre metabolismo hepático e intracelular hasta formas poliglutamadas, que pueden volver a convertirse en metotrexato por la acción de hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de los poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante largos períodos de tiempo. El grado de retención y de prolongación de la acción del fármaco de estos metabolitos activos varía entre las diferentes células, tejidos y tumores. Una pequeña proporción de metabolización a 7-hidroximetotrexato puede producirse con las dosis

comúnmente prescritas. La acumulación de este metabolito puede ser significativa con las altas dosis utilizadas en el sarcoma osteogénico. La solubilidad en agua del 7-hidroxi metotrexato es de 3 a 5 veces inferior a la del fármaco original.

La vida media final del metotrexato es aproximadamente de 3 a 10 horas para pacientes psoriásicos, con artritis reumatoide o tratamiento antineoplásico con bajas dosis (inferiores a 30 mg/m²). Para pacientes sometidos a altas dosis de metotrexato, la vida media final es de 8 a 15 horas.

En pacientes pediátricos tratados con metotrexato con leucemia linfoblástica aguda (6,3 a 30 mg/m²) o artritis reumatoide juvenil (3,75 a 26,20 mg/m²), la vida media final se sitúa en un rango de 0,7 a 5,8 horas y 0,9 a 2,3 horas respectivamente.

Eliminación

La excreción renal es la principal ruta de eliminación. A las 24 horas de la administración IV, se excreta en orina de forma inalterada un 80-90% de la dosis administrada. La excreción biliar es limitada (un 10% o menos de la dosis administrada). Se ha propuesto la existencia de recirculación enterohepática.

Los mecanismos por los que se lleva a cabo la excreción renal son la filtración glomerular y la secreción tubular activa. En pacientes psoriásicos tratados con dosis entre 7,5 y 30 mg, se ha observado una eliminación no lineal debido a la saturación de la reabsorción en los túbulos renales. El deterioro de la función renal, junto con la administración concomitante con fármacos tales como ácidos orgánicos débiles, que son también metabolizados mediante secreción tubular, puede incrementar considerablemente los niveles séricos de metotrexato. Existe una correlación excelente entre el aclaramiento de metotrexato y el aclaramiento de creatinina endógena.

El grado de aclaramiento de metotrexato varía ampliamente, disminuyendo generalmente a dosis elevadas. El retraso en el aclaramiento del fármaco se ha identificado como uno de los principales factores responsables de la toxicidad del metotrexato. Se ha postulado que la toxicidad del metotrexato en tejidos normales depende en mayor grado del tiempo de exposición al fármaco que del pico de nivel alcanzado. Cuando un paciente sufre un retraso en la eliminación del fármaco por tener la función renal comprometida, por derrame en un tercer espacio o por otras causas, las concentraciones séricas de metotrexato pueden permanecer elevadas durante un largo período de tiempo.

La posible toxicidad que cabría esperar con un régimen de dosis elevadas o un retraso en la excreción, se reduce con la administración de ácido folínico en la fase final de eliminación plasmática de metotrexato.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha evaluado el potencial carcinogénico de metotrexato en estudios con animales de experimentación, sin haberse obtenido resultados concluyentes. Aunque es evidente que metotrexato provoca daño cromosómico en células somáticas animales y células de médula ósea humana, la repercusión clínica de este hecho se desconoce.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico,

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Compatibilidad de mezcla: dextrosa en inyección de lactato de Ringer, dextrosa en inyección de Ringer, dextrosa en cloruro sódico, dextrosa en agua, inyección de lactato de Ringer, cloruro sódico.

Se ha informado de la incompatibilidad del metotrexato con citarabina, fluorouracilo y fosfato sódico de prednisolona.

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Protéjase de la luz.

Una vez perforado el vial, debe administrarse en un tiempo máximo de 14-15 días a temperatura ambiente, siempre que la manipulación se lleve a cabo en condiciones asépticas y el proceso esté validado.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Metotrexato WYETH solución inyectable de 25 mg/ml

Vial de 20 ml de vidrio blanco, clase hidrolítica B1, con tapón de clorobutilo rojo-marrón y cápsula de aluminio y polipropileno tipo Flip off conteniendo 500 mg

Vial de 40 ml de vidrio blanco, clase hidrolítica B1, con tapón de clorobutilo rojo-marrón y cápsula de aluminio y polipropileno tipo Flip off conteniendo 1 g

Vial de 200 ml de vidrio blanco, clase hidrolítica B1, con tapón de clorobutilo rojo-marrón y cápsula de aluminio y polipropileno tipo Flip off conteniendo 5 g

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Metotrexato no debe ser manipulado ni administrado por mujeres embarazadas.

Los individuos que estén en contacto con medicamentos anticancerosos o trabajen en zonas donde se emplean estos medicamentos pueden estar expuestos a estos agentes en el aire o mediante contacto directo con objetos contaminados. Los efectos potenciales sobre la salud pueden reducirse mediante la adherencia a procedimientos institucionales, directrices publicadas y regulaciones locales para la preparación, administración, transporte y eliminación de medicamentos peligrosos. Metotrexato debe manipularse únicamente en cabinas de flujo laminar vertical y siguiendo las normas de seguridad establecidas para la manipulación de citostáticos. Para la eliminación de los envases y residuos de metotrexato, y del material utilizado deben seguirse las normas de seguridad establecidas a tal efecto. Si necesita ser diluido, puede hacerse en solución de cloruro sódico al 0,9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 10%, lactato de Ringer, solución de Ringer.

Metotrexato no debe mezclarse con otros medicamentos en el mismo frasco de goteo, cuando se administre por vía intravenosa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

WYETH FARMA S.A.
Ctra. Burgos, Km. 23
San Sebastián de los Reyes
28700 Madrid

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Metotrexato Wyeth 500 mg solución inyectable	Nº Registro: 57.241
Metotrexato Wyeth 1 g solución inyectable	Nº Registro: 57.415
Metotrexato Wyeth 5 g solución inyectable	Nº Registro: 57.416

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

METOTREXATO WYETH 500 mg solución inyectable	24 de Abril de 1987
METOTREXATO WYETH 1 g solución inyectable	8 de Junio de 1988
METOTREXATO WYETH 5 g solución inyectable	31 de Julio de 1990

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2019