

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### Ledertrexate® Metotrexato Tabletas 2.5 mg

#### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Ledertrexate®

#### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Metotrexato

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Metotrexato sódico equivalente a de metotrexato</i>	2.5 mg
Excipiente cbp	1 tableta

---

#### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Metotrexato es un fármaco citotóxico usado para quimioterapia antineoplásica y para ciertas condiciones benignas.

##### Indicaciones oncológicas

Metotrexato está indicado para el tratamiento de los siguientes tumores sólidos y malignidades hematológicas:

- Coriocarcinoma (neoplasma trofoblástico gestacional).
- Corioadenoma destruens.
- Mola hidatidiforme.
- Leucemia linfoblástica aguda.
- Cáncer de mama.
- Cánceres epidermoides (carcinoma de células escamosas) de cabeza y cuello.
- Micosis fungoides (linfoma cutáneo de células T).
- Cáncer de pulmón.
- Linfoma No-Hodgkin.
- Osteosarcoma.
- Leucemia meníngea.

##### Otras enfermedades

- Psoriasis.
- Artritis reumatoide incluyendo Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) de curso poliarticular.

## 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

La absorción rápida y completa se logra tras la administración intramuscular, obteniéndose picos en los niveles séricos en 0.25-2 horas. La absorción oral parece ser dependiente de la dosis. Los niveles séricos máximos se alcanzan en 1 a 5 horas. Dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> o menores de metotrexato por lo general se absorben de manera satisfactoria, con biodisponibilidad media cercana a 60%. La absorción de dosis mayores de 80 mg/m<sup>2</sup> es significativamente menor, lo que podría deberse a un efecto de saturación. Sin embargo, se observó una variabilidad en la absorción de metotrexato en sujetos que recibían tratamiento oral debido a una denudación epitelial farmacológica, alteraciones de la motilidad y alteraciones en la flora intestinal. Los picos en los niveles séricos que se pueden lograr tras la administración oral son ligeramente inferiores a los detectados después de la inyección intramuscular.

En pacientes pediátricos leucémicos la absorción oral de metotrexato también parece ser dependiente de la dosis y se ha informado gran variabilidad (23% a 95%). Se ha reportado una diferencia de 20 veces entre los niveles pico superior e inferior ( $C_{máx}$ : 0.11 a 2.3 micromolar después de una dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>). También se ha observado variabilidad interindividual en el tiempo de concentración máxima ( $T_{máx}$  0.67 a 4 horas luego de una dosis de 15 mg/m<sup>2</sup>) y fracción de dosis absorbida. Se ha reportado que la absorción de dosis mayores a 40 mg/m<sup>2</sup> es significativamente menor que la de dosis menores.

Como en los pacientes leucémicos pediátricos, también se ha reportado una amplia variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de metotrexato en pacientes pediátricos con ARJ. Después de la administración oral de metotrexato en dosis de 6.4 a 11.2 mg/m<sup>2</sup>/semana en pacientes pediátricos con ARJ, las concentraciones séricas promedio fueron 0.59 micromolar (rango de 0.03 a 1.40) en 1 hora, 0.44 micromolar (rango de 0.01 a 1.00) en 2 horas y 0.29 micromolar (rango de 0.06 a 0.58) en 3 horas. En pacientes pediátricos que reciben metotrexato para tratar la leucemia linfocítica aguda (6.3 a 30 mg/m<sup>2</sup>), o para ARJ (3.75 a 26.2 mg/m<sup>2</sup>) se ha reportado que la vida media terminal está en un rango de 0.7 a 5.8 horas o 0.9 a 2.3 horas respectivamente.

#### Distribución

Después de su administración intravenosa, el volumen inicial de distribución es aproximadamente de 0.18 L/kg (18% del peso corporal), y el volumen de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 0.4 a 0.8 L/kg (40% a 80% del peso corporal). Metotrexato compite con folatos reducidos por el transporte activo a través de las membranas celulares, en un proceso de transporte activo mediado por un solo portador. En concentraciones plasmáticas mayores a 100 micromolar, la difusión pasiva es la vía principal por la que se alcanzan concentraciones intracelulares efectivas. En el plasma, metotrexato está unido reversiblemente a proteínas en aproximadamente 50%.

Metotrexato se distribuye ampliamente en los tejidos corporales con las concentraciones más altas en riñones, vesícula biliar, bazo, hígado y piel. Metotrexato no cruza la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas cuando se administra por vías oral o parenteral.

Pueden lograrse altas concentraciones del medicamento en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante su administración intratecal.

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

El fármaco ingresa lentamente en las colecciones de tercer espacio de líquidos dentro de compartimentos, como derrames pleurales, ascitis y edemas tisulares prominentes.

En perros, las concentraciones en líquido sinovial luego de la administración oral fueron mayores en las articulaciones inflamadas que en las no inflamadas. Aunque los salicilatos no interfieren en esta penetración, el tratamiento previo con prednisona sí la redujo hasta los valores observados en las articulaciones normales.

### **Metabolismo**

En dosis bajas el metotrexato no parece sufrir un metabolismo importante; después de tratamientos con altas dosis el metotrexato sufre metabolismo hepático e intracelular a formas poliglutamadas que pueden volverse a convertir en metotrexato por las enzimas hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato-reductasa y de la timidilato-sintetasa. Pequeñas cantidades de poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante periodos prolongados. La retención y la acción prolongada de estos metabolitos activos varían en los diferentes tejidos, células y tumores. Con las dosis comúnmente prescritas, es factible la biotransformación de pequeñas cantidades a 7-hidroximetotrexato. La acumulación de este metabolito puede resultar importante cuando se usan dosis altas en sarcoma osteogénico. La solubilidad acuosa del 7-hidroximetotrexato es 3 a 5 veces mayor que la del compuesto original. El metotrexato es metabolizado parcialmente por flora intestinal después de su administración oral.

Vida media -- La vida media terminal reportada del metotrexato es de aproximadamente 3 a 10 horas en pacientes sometidos a tratamiento para psoriasis, artritis reumatoide dosis bajas de terapia antineoplásica (menores de 30 mg/m<sup>2</sup>). La vida media terminal es de 8 a 15 horas en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato.

En pacientes pediátricos que reciben metotrexato para leucemia linfocítica aguda (6.3 a 30 mg/m<sup>2</sup>) o para ARJ (3.75 a 26.2 mg/m<sup>2</sup>) la vida media terminal reportada es de 0.7 a 5.8 horas o de 0.9 a 2.3 horas, respectivamente.

### **Eliminación**

La vía principal de eliminación es la excreción renal, que depende tanto de la dosis como de la vía de administración. Tras la administración IV, 80% a 90% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina a las 24 horas seguida de una excreción de 1-2% de la dosis retenida diariamente. Ocurre excreción biliar limitada de 10% o menos de la dosis administrada. Se ha propuesto la recirculación enterohepática de metotrexato.

La excreción renal ocurre por filtración glomerular y secreción tubular activa. Se ha observado eliminación no lineal debido a saturación de la absorción tubular renal en pacientes psoriásicos con dosis de 7.5 a 30 mg. Las concentraciones plasmáticas de metotrexato pueden incrementarse mucho con el uso de otros fármacos, como ácidos orgánicos débiles, que también se excretan por secreción tubular, o con la insuficiencia de la función renal. Hay informes de correlación excelente entre la depuración de metotrexato y la de creatinina endógena.

La depuración total de metotrexato promedia los 12 L/h, aunque las tasas de depuración varían mucho y suelen disminuir con las dosis altas. La depuración lenta del fármaco ha sido identificada como uno de los principales factores responsables de la toxicidad de metotrexato. Se ha planteado que la toxicidad del metotrexato en tejidos normales depende de la duración de la exposición al fármaco más que de los valores plasmáticos máximos alcanzados. Las concentraciones de este medicamento en el plasma permanecen altas durante largos periodos en pacientes con eliminación lenta del metotrexato debido a función renal comprometida, extravasación en el tercer espacio u otras causas.

El potencial de toxicidad con regímenes de dosis altas o con retraso en la excreción de metotrexato disminuye con la administración de ácido fólico durante la fase final de la eliminación plasmática del metotrexato.

### **Efectos de los alimentos**

La biodisponibilidad del metotrexato de administración oral no se reduce por los alimentos, por lo tanto, el metotrexato puede administrarse de forma independiente de las comidas.

### **Propiedades farmacodinámicas**

Metotrexato (4-amino-10 metil ácido fólico) es un antimetabolito y un análogo del ácido fólico. El fármaco ingresa a la célula a través de un sistema de transporte activo para los folatos reducidos y debido a una unión relativamente irreversible metotrexato inhibe la enzima dihidrofolato-reductasa ácida. Los dihidrofolatos deben ser reducidos a tetrahidrofolatos por esta enzima, antes de que puedan ser utilizados como acarreadores de grupos de un carbono, en la síntesis de nucleótidos purínicos y timidínicos. Así pues, metotrexato interfiere con la síntesis de ADN, la reparación y replicación celular. La afinidad de la dihidrofolato-reductasa por metotrexato es mucho mayor que su afinidad por el ácido fólico o el ácido dihidrofólico y, por lo tanto, incluso la administración simultánea de cantidades muy grandes de ácido fólico no revertirá los efectos del metotrexato. El fármaco también parece provocar un aumento en el trifosfato de desoxiadenosina intracelular, que se piensa que inhibe la reducción del ribonucleótido y de la ligasa de polinucleótido, una enzima involucrada en la síntesis y la reparación del ADN.

Los tejidos de proliferación intensa, como las células malignas, médula ósea, tejidos fetales, mucosa intestinal y bucal, espermatogonia y células de vejiga urinaria son en general más sensibles a este efecto del metotrexato. Debido al aumento de la proliferación celular, el metotrexato puede impedir la proliferación maligna sin daño irreversible de los tejidos normales.

En psoriasis, la tasa de producción de células epiteliales en la piel es mucho mayor que la de piel normal. Esta diferencia en las tasas de proliferación es la base para el uso de metotrexato para el control de proceso psoriásico.

Las dosis altas de metotrexato seguidas de rescate con ácido fólico se utilizan como parte del tratamiento de pacientes con osteosarcoma no metastásico. La justificación original para emplear tal uso se basa en el concepto de rescate selectivo de tejidos normales con ácido fólico. Datos más recientes hacen pensar que las dosis altas de metotrexato pueden superar la resistencia al metotrexato mismo, debida a algún impedimento del transporte activo, menor afinidad de la reductasa del ácido dihidrofólico por metotrexato, incremento en las concentraciones de esta enzima resultante de la amplificación de genes o disminución de la poliglutamación de metotrexato. El mecanismo de acción real se desconoce.

En el tratamiento de artritis reumatoide, se desconoce el mecanismo de acción preciso de metotrexato. Metotrexato es utilizado tanto como monoterapia como en combinación con otras intervenciones. Metotrexato es clasificado como un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) en el tratamiento de artritis reumatoide.

## **6. CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad conocida al metotrexato o cualquier excipiente de la formulación.
- Lactancia materna.
- Insuficiencia renal grave.

- Las formulaciones de metotrexato y diluyentes que contienen conservadores no se deben usar por vía intratecal ni en terapia con metotrexato a dosis altas.

Solo se aplica a los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide:

- Alcoholismo, enfermedad hepática alcohólica u otra hepatopatía crónica.
- Pruebas de laboratorio o síntomas de síndromes de inmunodeficiencia.
- Discrasias sanguíneas preexistentes, como la hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
- Embarazo.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

### Generales

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves (que pueden ser mortales), el metotrexato solo se debe usar en las enfermedades neoplásicas (según la indicación) o en pacientes con artritis reumatoide o psoriasis incapacitante, recalcitrante y grave que no responden adecuadamente a otras modalidades de tratamiento. El paciente debe ser informado por el médico acerca de los riesgos que se corren y deben ser controlados en forma constante por el médico. Remítase a la sección Poblaciones especiales, Uso pediátrico y Uso geriátrico para consultar las advertencias específicas.

Se debe hacer énfasis al paciente tratado por artritis reumatoide y psoriasis de que la dosis recomendada debe ser tomada semanalmente y que el uso erróneo diariamente de la dosis recomendada ha tenido como consecuencia una toxicidad mortal (ver las secciones Dosis y vía de administración así como Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental).

Se ha informado que metotrexato provoca muerte fetal y/o anomalías congénitas. No está recomendado para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas en mujeres en etapa reproductiva.

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

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

Metotrexato causa hepatotoxicidad, fibrosis hepática y cirrosis, pero generalmente solo después del uso prolongado. En casos agudos, se ha observado incremento de las enzimas hepáticas. Este es frecuentemente transitorio y asintomático y no parece ser predictivo de una enfermedad hepática posterior. La biopsia hepática después del uso sostenido ha mostrado, frecuentemente, cambios histológicos, y se ha informado fibrosis y cirrosis; estas últimas lesiones pueden no estar precedidas por síntomas o resultados anormales en las pruebas de la función hepática en la población con psoriasis. Se recomienda la realización periódica de biopsias hepáticas para pacientes psoriásicos con tratamiento a largo plazo. La persistencia de anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático puede preceder a la aparición de fibrosis o cirrosis en los pacientes con artritis reumatoide.

Metotrexato ha causado reactivación de la infección de hepatitis B o empeoramiento de las infecciones por hepatitis C y en algunos casos resultó mortal. Algunos casos de reactivación de la hepatitis B ocurrieron después de la interrupción de metotrexato. Se deberán realizar evaluaciones clínicas y de laboratorio para evaluar la preexistencia de enfermedad hepática en pacientes con infecciones por hepatitis B o C previas. Con base en estas evaluaciones, el tratamiento con metotrexato podría no ser apropiado para algunos pacientes.

La enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, incluida la neumonitis intersticial crónica o aguda y el derrame pleural pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento y han sido reportadas a dosis bajas. No siempre es del todo reversible y se informaron fallecimientos. Los pacientes con artritis reumatoide tienen riesgo de presentar enfermedad pulmonar reumatoide que, por lo general, se asocia con enfermedad pulmonar intersticial. Metotrexato puede exacerbar esta enfermedad pulmonar de base. Los síntomas pulmonares (especialmente la tos seca sin expectoración) pueden requerir la interrupción del tratamiento y una evaluación minuciosa.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa requieren la interrupción del tratamiento, de lo contrario, puede presentarse enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal. Metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en casos de úlcera péptica o colitis ulcerativa.

Metotrexato, administrado en forma concomitante con radioterapia puede incrementar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y del hueso.

Metotrexato se elimina lentamente de los compartimentos del tercer espacio (p. ej., derrame pleural, ascitis). Esto provoca una vida media terminal prolongada de metotrexato y una toxicidad inesperada. En pacientes con importantes acumulaciones de líquidos en compartimentos del tercer espacio, se aconseja evacuar el líquido antes del tratamiento y monitorear los niveles plasmáticos de metotrexato.

La terapia con metotrexato a pacientes con insuficiencia de la función renal debe efectuarse con extrema precaución y con dosis bajas, dado que la insuficiencia de la función renal disminuirá la eliminación del metotrexato.

Es necesario vigilar de cerca a los pacientes en tratamiento con metotrexato. Metotrexato tiene potencial para toxicidad grave. Los efectos tóxicos pueden estar relacionados en frecuencia y gravedad con la dosis o la frecuencia de administración, pero se han observado a todas las dosis y pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan temprano. Cuando ocurren estas reacciones adversas, se debe reducir o interrumpir la dosis, además de implementar las medidas correctivas necesarias. Si se inicia el tratamiento con metotrexato, se deberá hacer con precaución, con la consideración adecuada de la necesidad posterior del medicamento y con gran vigilancia por la posible recurrencia de la toxicidad.

Se debe informar a los pacientes acerca de los posibles riesgos y beneficios con el uso de metotrexato (incluidos los signos y síntomas tempranos de toxicidad), la necesidad de que consulten a su médico de inmediato si estos aparecen y la necesidad de un seguimiento cercano, incluyendo los análisis de laboratorio periódicos para monitorizar la toxicidad.

El uso de metotrexato en regímenes de dosis altas ( $\geq 500$  mg/m<sup>2</sup>), recomendado para el tratamiento de osteosarcoma requiere extrema cautela (ver sección Dosis y vía de administración para instrucciones de prehidratación y rescate con ácido fólico). Regímenes de dosis altas para otras enfermedades neoplásicas están en investigación y no se ha establecido ninguna ventaja terapéutica.

En pacientes que reciban dosis bajas de metotrexato pueden presentarse linfomas malignos. Estos linfomas pueden sufrir una regresión después de interrumpir metotrexato sin necesidad de tratamiento.

Los estados de deficiencia de folatos pueden incrementar la toxicidad de metotrexato.

## **Toxicidad de órganos y sistemas**

### Gastrointestinal

Si aparece vómito, diarrea o estomatitis resultando en deshidratación, debe instaurarse un tratamiento de apoyo y se debe considerar la opción de interrumpir el metotrexato hasta que el paciente se haya recuperado.

### Hematológica

Metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y causar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia. Metotrexato debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hematopoyética preexistente (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). El punto más bajo de leucocitos, neutrófilos y plaquetas circulantes suele ocurrir entre 5 y 13 días después de una dosis intravenosa en bolo (con recuperación entre 14 y 28 días). Los leucocitos y los neutrófilos ocasionalmente exhibirán dos depresiones, la primera ocurre entre 4 y 7 días y el segundo punto más bajo ocurre después de 12 a 21 días, seguidos de una recuperación. Es de esperar que haya secuelas clínicas como fiebre, infecciones y hemorragia en varios sitios. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, el metotrexato debe continuarse solo si el beneficio potencial supera el riesgo de mielosupresión severa. En psoriasis y artritis reumatoide, el metotrexato debe interrumpirse inmediatamente si existe una disminución significativa de las cuentas de las células sanguíneas.

### Hepática

Metotrexato tiene potencial para hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente mortal, generalmente sobreviene después de su uso prolongado (comúnmente, de 2 años o más), y después de una dosis acumulativa total de por lo menos 1.5 gramos. En estudios en pacientes psoriásicos, la hepatotoxicidad parece estar en función de la dosis acumulada total y parece incrementarse con el alcoholismo, obesidad, diabetes y edad avanzada.

Se observan frecuentemente anormalidades transitorias de los parámetros hepáticos, después de la administración de metotrexato y generalmente no son razón para modificación del tratamiento con metotrexato. Las anormalidades hepáticas persistentes, y/o la disminución de la albúmina sérica pueden ser indicadores de toxicidad hepática grave.

En psoriasis las pruebas de daño y función hepáticos, incluida la albúmina sérica y tiempo de protrombina deben realizarse varias veces antes de iniciar el medicamento; Las pruebas funcionales hepáticas son frecuentemente normales durante el desarrollo de la fibrosis y cirrosis. Estas lesiones pueden ser detectadas solamente por biopsia. Es recomendable obtener una biopsia hepática: 1) antes de iniciar el tratamiento o poco tiempo después de iniciado (2-4 meses); 2) cuando la dosis acumulada total llegue a 1.5 gramos; y 3) después de cada adición de 1.0 a 1.5 gramos. En caso de fibrosis moderada o cualquier grado de cirrosis interrumpir el medicamento; la fibrosis moderada indica normalmente la necesidad de repetir la biopsia al cabo de 6 meses. Anormalidades histológicas más leves, como los cambios grasos y la inflamación portal de grado bajo, son relativamente comunes antes de iniciar el tratamiento. Aunque no es usual que estos cambios moderados justifiquen evitar o interrumpir la administración del metotrexato, es necesario usar el medicamento con precaución.

En artritis reumatoide, la edad al momento de utilizar metotrexato por primera vez y la duración de la terapia, ha sido informada como factores de hepatotoxicidad. Las anormalidades persistentes en las pruebas de funcionamiento hepático pueden preceder a la aparición de fibrosis o cirrosis en

la población reumatoide. Las pruebas de función hepática deben realizarse al inicio y en intervalos de 4 a 8 semanas en pacientes con artritis reumatoide que reciben metotrexato. En pacientes con antecedentes de ingesta excesiva del alcohol, anomalías persistentes en los valores basales de pruebas de función hepática o con infección por hepatitis B o C crónica, se debe realizar una biopsia hepática antes del tratamiento. Durante la terapia, las biopsias hepáticas deben realizarse si existen anomalías persistentes de las pruebas de función hepática o si hay un decremento en la albúmina sérica por debajo de los rangos normales (en el establecimiento de artritis reumatoide bien controlada).

Si los resultados de la biopsia hepática muestran cambios leves (grados I, II, IIIa de Roenigk), metotrexato puede continuarse y el paciente debe ser monitoreado según las recomendaciones listadas arriba. Metotrexato debe interrumpirse en cualquier paciente con anomalías permanentes en las pruebas de función hepática y que se niegue a una biopsia hepática o en pacientes cuyas biopsias hepáticas muestren cambios moderados a graves (Roenigk grados IIIb o IV).

#### Infecciones o estado inmunitario

Metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en presencia de infecciones activas y está contraindicado por lo general en los pacientes que tienen evidencia manifiesta o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia.

Infecciones oportunistas potencialmente fatales, incluida neumonía por *Pneumocystis carinii*, pueden ocurrir en la terapia con metotrexato. Cuando un paciente presenta síntomas pulmonares, la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis carinii* debe ser considerada.

#### Inmunización

Las vacunaciones pueden ser menos inmunogénicas cuando se administran durante el tratamiento con metotrexato. No se recomienda inmunización con vacunas de virus vivos.

#### Neurológica

Hay informes de leucoencefalopatía después de la administración intravenosa de metotrexato a pacientes que habían recibido irradiación cráneo-espinal. Remítase a las secciones Precauciones generales, Poblaciones especiales y Uso pediátrico para consultar las advertencias específicas. Los pacientes sintomáticos presentaron leucoencefalopatía o calcificaciones microangiopáticas en los estudios de diagnóstico por imágenes.

También se ha informado leucoencefalopatía crónica en pacientes que recibieron altas dosis repetidas de metotrexato con rescate con ácido fólico aun sin irradiación de cráneo. También hay informes de leucoencefalopatía en pacientes que recibieron metotrexato oral.

La interrupción de metotrexato no siempre resulta en recuperación completa.

Se ha observado un síndrome neurológico agudo transitorio en paciente tratados con regímenes de dosis altas. Entre las manifestaciones de este síndrome neurológico se pueden incluir comportamientos anormales, signos sensitivo-motores focales, incluyendo ceguera transitoria y reflejos anormales. Se desconoce la causa exacta.

#### Pulmonar

Los síntomas pulmonares, p. ej., tos seca sin producción de secreciones, fiebre, tos, dolor torácico, disnea, hipoxemia e infiltrados en radiografía de tórax, o neumonitis no específica que ocurren durante el tratamiento con metotrexato, pueden ser indicadores de lesiones potencialmente peligrosas y precisan la interrupción del tratamiento e investigación minuciosa. La neumonitis

inducida por metotrexato puede presentarse a todas las dosis. Las infecciones (incluyendo neumonía) deben ser excluidas.

### Renal

Metotrexato puede causar daño renal que puede llevar a una insuficiencia renal aguda. Se recomienda el control estrecho de la función renal, que incluya hidratación adecuada, alcalinización de la orina y medición de las concentraciones séricas de metotrexato y función renal.

Si es posible, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (PPIs, por sus siglas en inglés) y dosis altas de metotrexato especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

### Piel

Se han reportado reacciones dermatológicas graves, ocasionalmente mortales, incluyendo necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson, y eritema multiforme durante la administración por días de metotrexato oral, intramuscular, intravenoso o intratecal.

Las lesiones psoriásicas pueden agravarse con la exposición a radiación ultravioleta. La dermatitis por radiación o el eritema solar pueden reaparecer con el uso de metotrexato.

### **Pruebas de función pulmonar**

Las pruebas de función pulmonar son útiles si se sospecha enfermedad pulmonar (p. ej., neumonitis intersticial), en especial, si se tienen valores basales para comparación.

### **Niveles de metotrexato**

El monitoreo de los niveles séricos de metotrexato puede reducir significativamente la toxicidad y mortalidad permitiendo el ajuste de la dosis de metotrexato y la implementación de medidas de rescate adecuadas.

Los pacientes sujetos a las siguientes condiciones están predispuestos a desarrollar niveles de metotrexato elevados o prolongados y beneficiarse del monitoreo rutinario de niveles: p. ej., derrame pleural, ascitis, obstrucción del tracto gastrointestinal, terapia previa con cisplatino, deshidratación, aciduria, insuficiencia de la función renal.

Algunos pacientes pueden tener depuración tardía en ausencia de estos elementos. Es importante que los pacientes sean identificados dentro de las 48 horas, ya que la toxicidad con metotrexato puede no ser reversible si el rescate adecuado con ácido fólico se retrasa por más de 42 a 48 horas.

El método para monitorear las concentraciones de metotrexato varía de institución a institución. El monitoreo de las concentraciones de metotrexato deberá incluir la determinación del nivel de metotrexato a las 24, 48 o 72 horas, y una valoración de la velocidad de la disminución de las concentraciones de metotrexato (para determinar cuánto tiempo se debe continuar con el rescate con ácido fólico).

### **Poblaciones especiales**

#### Uso pediátrico

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos han sido establecidas solo en la quimioterapia antineoplásica y en artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.

Estudios clínicos publicados evaluaron el uso de metotrexato en niños y adolescentes (p. ej., en pacientes de 2 a 16 años) con artritis reumatoide juvenil los cuales demostraron seguridad comparable a la observada en adultos con artritis reumatoide.

#### Uso geriátrico

Se han reportado toxicidades mortales relacionadas con la administración inadvertida en forma diaria en lugar de semanal, particularmente en pacientes de edad avanzada. Se debe enfatizar al paciente que la dosis recomendada se toma semanalmente para artritis reumatoide y psoriasis (ver sección Dosis y vía de administración).

#### **Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas**

Algunos de los efectos reportados en la sección Reacciones secundarias y adversas (p. ej., mareo, fatiga) pueden tener una influencia en la habilidad de conducir y usar máquinas.

#### **Precauciones generales para la disposición y otro manejo**

Los individuos que han estado en contacto con medicamentos anticancerosos o que trabajan en áreas donde estos medicamentos son usados, pueden estar expuestos a estos agentes por el aire o a través del contacto directo con objetos contaminados.

Se pueden disminuir los efectos potenciales a la salud adhiriéndose a los procedimientos institucionales, guías publicadas y regulaciones locales para la preparación, administración, transportación y disposición de medicamentos peligrosos. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en las guías sean necesarios o apropiados.

### **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

#### **Embarazo**

Metotrexato puede causar muerte fetal, embriotoxicidad, aborto o efectos teratogénicos cuando se administra a mujeres embarazadas. Metotrexato está contraindicado en pacientes embarazadas que padezcan psoriasis o artritis reumatoide.

Mujeres con potencial reproductivo no deben comenzar tratamiento con metotrexato hasta descartarse el embarazo y deben ser informadas sobre los riesgos graves para el feto en caso de ocurrir el embarazo mientras están bajo tratamiento. Debe evitarse el embarazo si cualquiera de los dos integrantes de una pareja recibe metotrexato.

El intervalo óptimo de tiempo entre la suspensión del tratamiento con metotrexato en cualquiera de los dos, en la pareja y el embarazo, no ha sido establecido claramente. Las recomendaciones de intervalos de tiempo publicados en la literatura pueden variar de tres meses a un año.

El riesgo de efectos en la reproducción debe discutirse con los pacientes hombres y mujeres que se tratan con metotrexato.

#### **Lactancia**

Metotrexato ha sido detectado en la leche materna y está contraindicado durante la lactancia.

### **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

En general, la incidencia y gravedad de las reacciones adversas medicamentosas están relacionadas con la dosis y frecuencia de la administración. Cuando se busque información acerca de las reacciones adversas de metotrexato deberán consultarse las secciones pertinentes.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas incluyen estomatitis ulcerativa, leucopenia, náusea, y dolor abdominal. Otros efectos adversos frecuentemente reportados son malestar general, fatiga indebida, escalofríos y fiebre, mareos, y disminución de la resistencia a las infecciones. Las ulceraciones de la mucosa oral suelen ser los signos de toxicidad más tempranos.

Otras reacciones adversas que han sido reportadas con metotrexato se enumeran a continuación por sistema de órganos y por frecuencia. En el contexto de la oncología, el tratamiento concomitante y la enfermedad de base dificultan la atribución específica de una reacción al metotrexato. Ver sección Precauciones generales para referencia específica a los eventos de medicamento importante y a largo plazo, incluyendo aquellos que se presentan tras un tratamiento prolongado o dosis altas acumuladas (p. ej., toxicidad hepática).

Las categorías de frecuencia se definen como: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), Frecuente ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), Poco frecuente ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ), Rara ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1000$ ), Muy rara ( $< 1/10,000$ ) y Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1. Tabla de reacciones adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Rara	Septicemia
Desconocida	Infecciones (incluida la septicemia mortal); neumonía; neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> ; nocardiosis; histoplasmosis; criptococosis; herpes zóster; hepatitis por H. simple; H. simple diseminado; infección por citomegalovirus (incluyendo neumonía por citomegalovirus); reactivación de la infección por hepatitis B; exacerbación de la infección por hepatitis C
<b>Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
Poco común	Linfoma (incluyendo linfoma reversible)
Muy rara	Síndrome de lisis tumoral*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco común	Insuficiencia de la médula ósea; anemia; trombocitopenia
Muy rara	Anemia aplásica
Desconocida	Agranulocitosis; pancitopenia; leucopenia; neutropenia; linfadenopatía y trastornos linfoproliferativos (incluyendo los casos reversibles); eosinofilia; anemia megaloblástica
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Poco común	Reacciones anafilactoides
Muy rara	Hipogammaglobulinemia
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	

Rara	Diabetes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Rara	Estado de ánimo alterado; disfunción cognitiva transitoria
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Común	Parestesia
Poco común	Hemiparesis; encefalopatía/leucoencefalopatía*; convulsiones*; cefaleas
Rara	Paresia; disartria; afasia; somnolencia
Muy rara	Trastorno de los nervios craneales
Desconocida	Aumento de la presión del LCR; neurotoxicidad; aracnoiditis; paraplejia; estupor; ataxia; demencia; mareo
<b>Trastornos oculares</b>	
Rara	Visión borrosa; alteraciones visuales graves
Muy rara	Ceguera/pérdida de la visión transitorias; conjuntivitis
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Rara	Hipotensión
Muy rara	Derrame pericárdico; pericarditis
<b>Trastornos vasculares</b>	
Rara	Eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis cerebral, trombosis arterial, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, trombosis de la vena retiniana)
Muy rara	Vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco común	Neumonitis intersticial (incluyendo las mortalidades); derrame pleural
Rara	Fibrosis pulmonar; faringitis
Desconocida	Enfermedad pulmonar intersticial crónica; alveolitis; disnea; dolor torácico; hipoxia; tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco común	Pancreatitis; disminución del apetito; vómitos; diarrea; estomatitis
Rara	Ulceración y sangrado gastrointestinal; melena; enteritis; gingivitis
Muy rara	Hematemesis <small>Error! Reference source not found.</small>
Desconocida	Perforación intestinal; peritonitis no infecciosa; glositis; náuseas

<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco común	Aumento de las enzimas hepáticas
Rara	Cirrosis y fibrosis crónica; hepatitis aguda; hepatotoxicidad
Muy rara	Disminución de la albúmina sérica
Desconocida	Insuficiencia hepática
<b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</b>	
Poco común	Necrólisis epidérmica crónica (síndrome de Lyell); síndrome de Stevens-Johnson; alopecia
Rara	Eritema multiforme; erupción eritematosa; erosión dolorosa de placas psoriásicas; fotosensibilidad; ulceración cutánea; urticaria; acné; equimosis; trastorno de la pigmentación; prurito
Muy rara	Furunculosis; telangiectasia
Desconocida	Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos; dermatitis; petequias
<b>Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos</b>	
Rara	Artralgia/mialgia; osteoporosis; fracturas por sobrecarga
Desconocida	Osteonecrosis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco común	Insuficiencia renal; nefropatía
Rara	Disuria
Muy rara	Hematuria; azoemia; cistitis
Desconocida	Proteinuria
<b>Enfermedades del embarazo, puerperales y perinatales</b>	
Poco común	Defectos fetales
Rara	Aborto
Desconocida	Muerte fetal
<b>Trastornos mamarios y del sistema reproductivo</b>	
Rara	Trastornos menstruales
Muy rara	Ovogénesis/espermatogénesis defectuosas; impotencia; infertilidad; pérdida de la libido; oligospermia transitoria; flujo vaginal
Desconocida	Disfunción urogenital
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>	
Rara	Nódulos
Muy rara	Muerte súbita
Desconocida	Pirexia; escalofríos; malestar general; fatiga; reacción en el lugar de la inyección*; necrosis en el

	lugar de la inyección*
--	------------------------

\*solamente parenteral

### Reacciones adversas en estudios de artritis reumatoide juvenil

Las incidencias aproximadas de reacciones adversas reportadas en pacientes pediátricos con ARJ, tratados con dosis semanales orales de metotrexato (5 a 20 mg/m<sup>2</sup>/semana o 0.1 a 1.1 mg/kg/semana), fueron las siguientes (virtualmente todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento concomitante con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y algunos también estaban tomando dosis bajas de corticosteroides): elevación en pruebas de funcionamiento hepático, 14%; reacciones gastrointestinales (p. ej., náusea, vómito, diarrea), 11%; estomatitis, 2%; leucopenia, 2%; cefalea, 1.2%; alopecia, 0.5%; mareos, 0.2%; y exantema, 0.2%. Aunque existe experiencia con dosis hasta por 30 mg/m<sup>2</sup>/semana en ARJ, los datos publicados para las dosis arriba de 20 mg/m<sup>2</sup>/semana son muy limitados para proporcionar estimados confiables del índice de reacciones adversas.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

### Agentes quimioterapéuticos

Cuando se administra una dosis alta de metotrexato combinado con un agente quimioterapéutico potencialmente nefrotóxico se pudo observar un aumento de la nefrotoxicidad (p. ej., cisplatino).

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

*Mercaptopurina*: Metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de mercaptopurina. Por lo tanto, la combinación de metotrexato y mercaptopurina podría requerir un ajuste de la dosis.

### Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

No deben administrarse AINEs antes de o en forma concomitante con dosis altas de metotrexato tales como las que se utilizan en el tratamiento para osteosarcoma. Se ha reportado que los AINEs administrados concomitantemente con altas dosis de metotrexato elevan y prolongan las concentraciones séricas de metotrexato, llegando a causar la muerte por toxicidad hematológica (incluida la supresión de la médula ósea y la anemia aplásica) y gastrointestinal grave. Se ha reportado que los AINEs y salicilatos reducen la secreción tubular de metotrexato en un modelo animal y pueden potenciar su toxicidad por incremento de los niveles de metotrexato. Por lo tanto, se deben utilizar con precaución cuando se administren concomitantemente con dosis bajas de metotrexato.

En el tratamiento de artritis reumatoide con metotrexato, ácido acetilsalicílico y/u otros AINEs o dosis bajas de esteroides pueden continuar.

La posibilidad de toxicidad aumentada con el uso concomitante de AINEs incluyendo salicilatos no ha sido completamente explorada. Los esteroides pueden reducirse gradualmente en pacientes que responden al metotrexato. A pesar de las posibles interacciones, en estudios con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide se han incluido regímenes constantes de AINEs sin problemas evidentes. Sin embargo, las dosis de metotrexato utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide (7.5 a 15 mg/semana) de alguna forma son menores que las administradas en psoriasis, y las dosis mayores pueden ocasionar toxicidad inesperada. El uso combinado de metotrexato con oro, penicilamina, hidroxycloquina y sulfasalazina no ha sido estudiado y podría aumentar la incidencia de efectos adversos.

## **Inhibidores de la bomba de protones**

La coadministración de inhibidores de la bomba de protones con metotrexato puede disminuir la depuración de metotrexato, causando niveles plasmáticos elevados de metotrexato con signos y síntomas clínicos de toxicidad por metotrexato. Por lo tanto, cuando sea posible, se debe evitar el uso concomitante de IBPs y dosis altas de metotrexato, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

## **Antibióticos**

*Ciprofloxacino:* El transporte tubular renal es disminuido por ciprofloxacino; el uso de metotrexato con este medicamento debe ser cuidadosamente monitoreado.

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

*Antibióticos orales:* Los antibióticos orales, tales como la tetraciclina, cloranfenicol, y los antibióticos de amplio espectro no absorbibles, pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato o interferir en la circulación enterohepática inhibiendo la flora intestinal y suprimiendo el metabolismo de metotrexato por bacterias.

Se ha informado raramente que trimetoprima/sulfametoxazol incrementan la supresión de médula ósea en pacientes que reciben metotrexato, probablemente por una secreción tubular disminuida y/o efecto antifolato adicional.

El uso concomitante del antiprotozoario *pirimetamina* puede aumentar los efectos tóxicos de metotrexato debido a un efecto antifolato aditivo.

## **Agentes hepatotóxicos**

El potencial para incrementar la hepatotoxicidad cuando se administra metotrexato con otros agentes hepatotóxicos no ha sido evaluado. Sin embargo, se ha reportado hepatotoxicidad en dichos casos. Por lo tanto, los pacientes que reciben tratamiento concomitante con metotrexato y otros agentes hepatotóxicos potenciales (p. ej., leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deben ser estrechamente monitoreados por posible incremento del riesgo de hepatotoxicidad.

## **Anestesia con óxido nítrico**

El uso de anestesia con óxido nítrico potencia el efecto de metotrexato en el metabolismo del folato, produciendo un aumento en la toxicidad tales como una mielosupresión grave e impredecible, estomatitis. Este efecto se puede reducir con el uso de rescate con ácido fólico (ver sección Dosis y vía de administración).

## **Probenecid**

El probenecid disminuye el transporte tubular renal, el uso de metotrexato con este medicamento debe ser monitoreado cuidadosamente.

## **Vitaminas**

Los preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o sus derivados pueden disminuir la respuesta al metotrexato administrado sistémicamente; sin embargo, los estados de deficiencia de folatos pueden incrementar la toxicidad de metotrexato.

### **Amiodarona**

La administración de amiodarona en pacientes bajo tratamiento con metotrexato para psoriasis ha inducido la formación de lesiones cutáneas ulcerosas.

### **Medicamentos altamente unidos a proteínas plasmáticas**

Metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica y su toxicidad puede incrementarse a raíz del desplazamiento por otros fármacos de alta afinidad, como sulfonilureas, ácido aminobenzoico, salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, sulfonamidas, ciertos antibióticos como penicilinas, tetraciclina, pristinamicina, probenecid y cloranfenicol.

### **Leflunomida**

Metotrexato en combinación con leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia.

### **Concentrado de hematíes**

Se debe tener precaución cuando se administran en forma conjunta concentrados de hematíes y metotrexato: los pacientes que reciben una infusión de metotrexato durante 24 h y transfusiones posteriores exhibieron una mejoría en la toxicidad, posiblemente esto se deba a las concentraciones séricas elevadas de metotrexato durante un período prolongado.

### **Tratamiento con psoraleno más luz ultravioleta (PUVA)**

Se ha reportado cáncer de piel en unos pocos pacientes con psoriasis o micosis fungoide (un linfoma cutáneo de linfocitos T) que recibían tratamiento concomitante con metotrexato más tratamiento PUVA (metotrexato y luz ultravioleta).

### **Teofilina**

Metotrexato puede disminuir la depuración de teofilina, por lo que los niveles de teofilina deben ser monitoreados cuando se utiliza conjuntamente con metotrexato.

### **Diuréticos**

La supresión de la médula ósea y la disminución de los niveles de folato han sido descritas con la coadministración de triamtereno y metotrexato.

## **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

### **Monitoreo de laboratorio**

#### General

Los pacientes tratados con metotrexato deben estar bajo estrecha vigilancia para la detección oportuna de efectos tóxicos.

Su evaluación inicial ha de incluir la biometría hemática completa con cuentas diferenciales y plaquetarias, así como enzimas hepáticas; pruebas para la infección por hepatitis B o C; pruebas de función renal; y radiografía de tórax.

Durante el tratamiento con metotrexato en casos de artritis reumatoide y psoriasis, se recomienda el monitoreo de los siguientes parámetros: hematología por lo menos mensualmente, niveles de enzimas hepáticas y función renal cada 1 a 2 meses. Generalmente se indica un monitoreo más frecuente durante la terapia antineoplásica. También puede ser indicado monitoreo más frecuente

durante el inicio o el cambio de dosis o durante períodos de riesgo alto de concentraciones elevadas de metotrexato en sangre (p. ej., por deshidratación).

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

La dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) intraperitoneal de metotrexato fue de 94 y de 6 a 25 mg/kg para los ratones y las ratas, respectivamente. La DL<sub>50</sub> oral del compuesto en las ratas fue de 180 mg/kg. La tolerancia al metotrexato en ratones aumentó con la edad. En los perros, la dosis intravenosa de 50 mg/kg resultó letal. Los principales blancos después de una dosis única fueron el sistema hemolinfopoyético y el tracto gastrointestinal (TG).

Los efectos tóxicos después de la administración repetida de metotrexato se investigaron en ratones y ratas. Los principales blancos de metotrexato en dichos animales fueron el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, pulmones, hígado, riñón, testículos y piel. La tolerancia de los ratones a las dosis crónicas de metotrexato aumentó con la edad.

Metotrexato ha sido evaluado en diversos estudios con animales respecto del potencial carcinogénico con resultados no concluyentes. Aunque hay pruebas de que metotrexato causa daño cromosómico en las células somáticas de los animales y en las células de la médula ósea humana, la importancia clínica sigue siendo incierta.

### Fertilidad

Se ha reportado que metotrexato causa deterioro de la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en humanos, durante y por un breve período posterior al tratamiento.

## 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

No se deben partir ni triturar las formas farmacéuticas orales de metotrexato; sino que deben tomarse enteras.

**Tabla 1. Enfermedades neoplásicas**

Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Vía de administración	Frecuencia	Rescate con Ácido folínico
Dosis convencional 15-20	Oral	Dos veces por semana	-
30-50	Oral	Una vez a la semana	-

**Tabla 2. Dosis de Leucovorina en regímenes de metotrexato a dosis altas**

Dosis de Metotrexato	Nivel de Metotrexato a 48 horas (M)	Tiempo (h) después de Metotrexato	Dosis de ácido folínico	
			mg/m <sup>2</sup> cada 6 horas	Número de dosis
50-250 mg/kg durante 6 horas	<5 x 10 <sup>-7</sup>	48	15	7
	≥5 x 10 <sup>-7</sup>	48	15	8
	≥1 x 10 <sup>-6</sup>	48	100	8
	≥2 x 10 <sup>-6</sup>	48	200	8
	≥5 x 10 <sup>-6</sup>	96	continuar la terapia previa hasta que el nivel sea <5 x 10 <sup>-8</sup>	

Incluye hidratación previa durante 12 horas para establecer una diuresis alcalina, utilizando 1.5 L/m<sup>2</sup> de líquido que contenga 10 mEq de bicarbonato y 20 mEq de KCl/L (la orina debe tener un pH  $\geq$  de 7.0).

### **Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T)**

El tratamiento con metotrexato como un agente único parece producir respuestas clínicas en hasta el 50% de los pacientes tratados. La dosis en estadios tempranos suele ser de 5 a 50 mg una vez a la semana. La reducción de la dosis o el retiro definitivo debe considerarse según la respuesta del paciente en el monitoreo hematológico de este. Metotrexato también se administró dos veces a la semana en un rango de dosis de 15 a 37.5 mg en pacientes que tienen una respuesta deficiente al tratamiento semanal. En los estadios avanzados de la enfermedad se puede utilizar una combinación de regímenes de quimioterapia que incluyen la administración intravenosa de metotrexato a altas dosis con el rescate con ácido fólico.

### **Psoriasis**

Dosis única, semanal, oral: 10 a 25 mg/semana. Por lo general, no se deberá exceder una dosis semanal total de 25 mg.

Esquema de dosis oral dividida: tres dosis de 2.5 mg a 5 mg cada 12 horas repetidas semanalmente. Bajo estas condiciones de tratamiento, la dosis se puede aumentar en forma gradual 2.5 mg/semana, aunque no debería excederse la dosis semanal total.

Una vez que se alcance la respuesta clínica óptima, el esquema de dosis debería reducirse al valor mínimo posible con el mayor intervalo posible entre las dosis.

### **Artritis reumatoide (AR)**

Dosis orales divididas de 2.5 a 7.5 mg cada 12 horas en tres dosis, repetidas semanalmente.

En general no se debería exceder una dosis semanal total de 20 mg. Una vez que se alcance la respuesta clínica óptima, se debe reducir la dosis a la dosis efectiva mínima. La duración óptima del tratamiento es incierta, los escasos datos de estudios a largo plazo indican que la mejoría clínica inicial se mantiene por al menos 2 años con el tratamiento continuo.

### **Uso en pacientes geriátricos**

Debido a la disminución tanto en la función hepática como renal, así como la disminución del almacenamiento de folatos en esta población, deben considerarse dosis relativamente bajas (en especial en las indicaciones para la AR y la psoriasis) y monitorear estrechamente a estos pacientes en busca de signos tempranos de toxicidad (ver sección Precauciones generales). Ver la Tabla 1 para obtener datos sobre las dosis reducidas en pacientes oncológicos.

### **Artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular**

La dosis recomendada de inicio es de 10 mg/m<sup>2</sup> administrada una vez por semana.

Las dosis reportadas de metotrexato en estudios clínicos publicados de pacientes pediátricos con ARJ tienen un rango de 4 a 17 mg/m<sup>2</sup>/semana o 0.1 a 1.1 mg/kg/semana. El rango de duración fue de un mes a 7.3 años. En la mayoría de estos estudios, metotrexato fue administrado oralmente; sin embargo, en algunos casos, fue administrado intramuscularmente.

### Uso en pacientes con insuficiencia renal – ajuste de dosis

Metotrexato es eliminado en gran medida por los riñones, por lo tanto, en los pacientes con insuficiencia renal el profesional de la salud deberá ajustar la dosis para prevenir la acumulación del fármaco. La siguiente tabla proporciona las dosis iniciales recomendadas en pacientes con insuficiencia renal; la dosificación podrá requerir un ajuste adicional debido a la amplia variabilidad en la farmacocinética de un sujeto a otro.

**Tabla 3. Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal**

Depuración de creatinina (mL/min)	% de dosis estándar a administrar
>80	Dosis completa
80	75
60	63
50	56
<50	Utilizar terapia alternativa

### Suplementación con folato

En los pacientes con artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular, o psoriasis, el ácido fólico o ácido folínico puede reducir las toxicidades de metotrexato tales como los síntomas gastrointestinales, estomatitis, alopecia, y enzimas hepáticas elevadas.

Antes de ingerir un suplemento con folato, es recomendable revisar los niveles de B<sub>12</sub>, particularmente en adultos de más de 50 años, ya que la administración con folatos puede enmascarar los síntomas de deficiencia de B<sub>12</sub>.

## 14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En experiencia poscomercialización, generalmente ha ocurrido sobredosis con metotrexato en la administración oral o intratecal, aunque también se ha reportado en la administración intramuscular o intravenosa.

Lo reportes de sobredosis oral indican administración accidental diaria en lugar de semanalmente (dosis única o dividida). Los síntomas comúnmente reportados después de sobredosis oral incluyen los signos y síntomas de las dosis farmacológicas, particularmente reacciones hematológicas y gastrointestinales. Por ejemplo, leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, supresión de médula ósea, mucositis, estomatitis, ulceración oral, náusea, vómito, ulceración gastrointestinal, sangrado gastrointestinal. En algunos casos no se reportaron síntomas. Ha habido reportes de muerte después de sobredosis crónicas en las dosis autoadministradas para artritis reumatoide y psoriasis (ver las secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales). En estos casos, se reportaron eventos, tales como septicemia, o choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

### Tratamiento recomendado

El ácido folínico está indicado para disminuir la toxicidad y contrarrestar los efectos de sobredosis de metotrexato administrada accidentalmente. La administración de ácido folínico debe comenzar a la brevedad posible. A la vez que el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y el inicio del ácido folínico se incrementa, la efectividad del ácido folínico para contrarrestar la toxicidad disminuye. Es esencial monitorear la concentración sérica de metotrexato para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con ácido folínico.

En casos de sobredosis masiva, pueden ser necesarias la hidratación y alcalinización de la orina para evitar la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. Se ha

demostrado que ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal mejoran la eliminación de metotrexato. Sin embargo, se ha reportado la depuración efectiva de metotrexato con hemodiálisis intermitente aguda, utilizando un dializador de alto flujo.

Hay reportes de casos publicados del tratamiento intravenoso o intratecal de carboxipeptidasa G2 para acelerar la depuración de metotrexato en caso de sobredosis.

## 15. PRESENTACIONES

Caja con 20, 50 o 100 tabletas de 2.5 mg.

## 16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C. Conserve la caja bien cerrada.

## 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo o lactancia.

Este medicamento contiene lactosa que puede producir reacciones de hipersensibilidad.

Reporte las sospechas de reacción adversas al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y

MEX.AEReporting@pfizer.com

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.,  
Km. 63 Carretera México Toluca,  
Zona Industrial, C.P. 50140,  
Toluca, México, México.

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. Núm.: 56216 SSA IV

®Marca Registrada

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera Díaz
<b>Fecha de elaboración:</b>	
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Norma Edith torres
<b>Fecha de Aprobación:</b>	19/05/23
<b>Revisión Regulatoria:</b>	Juliana Angulo
<b>Fecha de Aprobación:</b>	30/05/23
<b>Referencia:</b>	
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

### Ledertrexate®

Metotrexato  
Tabletas  
2.5 mg

#### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Ledertrexate®

#### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Metotrexato

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Metotrexato sódico equivalente a de metotrexato</i>	2.5 mg
Excipiente cbp	1 tableta

---

#### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Metotrexato es un fármaco citotóxico usado para quimioterapia antineoplásica y para ciertas condiciones benignas.

##### Indicaciones oncológicas

Metotrexato está indicado para el tratamiento de los siguientes tumores sólidos y malignidades hematológicas:

- Coriocarcinoma (neoplasma trofoblástico gestacional).
- Corioadenoma destruens.
- Mola hidatidiforme.
- Leucemia linfoblástica aguda.
- Cáncer de mama.
- Cánceres epidermoides (carcinoma de células escamosas) de cabeza y cuello.
- Micosis fungoides (linfoma cutáneo de células T).
- Cáncer de pulmón.
- Linfoma No-Hodgkin.
- Osteosarcoma.
- Leucemia meníngea.

##### Otras enfermedades

- Psoriasis.
- Artritis reumatoide incluyendo Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) de curso poliarticular.

## 5. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al metotrexato o cualquier excipiente de la formulación.
- Lactancia materna.
- Insuficiencia renal grave.
- Las formulaciones de metotrexato y diluyentes que contienen conservadores no se deben usar por vía intratecal ni en terapia con metotrexato a dosis altas.

Solo se aplica a los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide:

- Alcoholismo, enfermedad hepática alcohólica u otra hepatopatía crónica.
- Pruebas de laboratorio o síntomas de síndromes de inmunodeficiencia.
- Discrasias sanguíneas preexistentes, como la hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
- Embarazo.

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

### Generales

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves (que pueden ser mortales), el metotrexato solo se debe usar en las enfermedades neoplásicas (según la indicación) o en pacientes con artritis reumatoide o psoriasis incapacitante, recalcitrante y grave que no responden adecuadamente a otras modalidades de tratamiento. El paciente debe ser informado por el médico acerca de los riesgos que se corren y deben ser controlados en forma constante por el médico. Remítase a la sección Poblaciones especiales, Uso pediátrico y Uso geriátrico para consultar las advertencias específicas.

Se debe hacer énfasis al paciente tratado por artritis reumatoide y psoriasis de que la dosis recomendada debe ser tomada semanalmente y que el uso erróneo diariamente de la dosis recomendada ha tenido como consecuencia una toxicidad mortal (ver las secciones Dosis y vía de administración así como Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental).

Se ha informado que metotrexato provoca muerte fetal y/o anomalías congénitas. No está recomendado para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas en mujeres en etapa reproductiva.

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

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

Metotrexato causa hepatotoxicidad, fibrosis hepática y cirrosis, pero generalmente solo después del uso prolongado. En casos agudos, se ha observado incremento de las enzimas hepáticas. Este es frecuentemente transitorio y asintomático y no parece ser predictivo de una enfermedad hepática posterior. La biopsia hepática después del uso sostenido ha mostrado, frecuentemente, cambios histológicos, y se ha informado fibrosis y cirrosis; estas últimas lesiones pueden no estar precedidas por síntomas o resultados anormales en las pruebas de la función hepática en la población con psoriasis. Se recomienda la realización periódica de biopsias hepáticas para pacientes psoriásicos con tratamiento a largo plazo. La persistencia de anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático puede preceder a la aparición de fibrosis o cirrosis en los pacientes con artritis reumatoide.

Metotrexato ha causado reactivación de la infección de hepatitis B o empeoramiento de las infecciones por hepatitis C y en algunos casos resultó mortal. Algunos casos de reactivación de la hepatitis B ocurrieron después de la interrupción de metotrexato. Se deberán realizar evaluaciones clínicas y de laboratorio para evaluar la preexistencia de enfermedad hepática en pacientes con infecciones por hepatitis B o C previas. Con base en estas evaluaciones, el tratamiento con metotrexato podría no ser apropiado para algunos pacientes.

La enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, incluida la neumonitis intersticial crónica o aguda y el derrame pleural pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento y han sido reportadas a dosis bajas. No siempre es del todo reversible y se informaron fallecimientos. Los pacientes con artritis reumatoide tienen riesgo de presentar enfermedad pulmonar reumatoide que, por lo general, se asocia con enfermedad pulmonar intersticial. Metotrexato puede exacerbar esta enfermedad pulmonar de base. Los síntomas pulmonares (especialmente la tos seca sin expectoración) pueden requerir la interrupción del tratamiento y una evaluación minuciosa.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa requieren la interrupción del tratamiento, de lo contrario, puede presentarse enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal. Metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en casos de úlcera péptica o colitis ulcerativa.

Metotrexato, administrado en forma concomitante con radioterapia puede incrementar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y del hueso.

Metotrexato se elimina lentamente de los compartimentos del tercer espacio (p. ej., derrame pleural, ascitis). Esto provoca una vida media terminal prolongada de metotrexato y una toxicidad inesperada. En pacientes con importantes acumulaciones de líquidos en compartimentos del tercer espacio, se aconseja evacuar el líquido antes del tratamiento y monitorear los niveles plasmáticos de metotrexato.

La terapia con metotrexato a pacientes con insuficiencia de la función renal debe efectuarse con extrema precaución y con dosis bajas, dado que la insuficiencia de la función renal disminuirá la eliminación del metotrexato.

Es necesario vigilar de cerca a los pacientes en tratamiento con metotrexato. Metotrexato tiene potencial para toxicidad grave. Los efectos tóxicos pueden estar relacionados en frecuencia y gravedad con la dosis o la frecuencia de administración, pero se han observado a todas las dosis y pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan temprano. Cuando ocurren estas reacciones adversas, se debe reducir o interrumpir la dosis, además de implementar las medidas correctivas necesarias. Si se inicia el tratamiento con metotrexato, se deberá hacer con precaución, con la consideración adecuada de la necesidad posterior del medicamento y con gran vigilancia por la posible recurrencia de la toxicidad.

Se debe informar a los pacientes acerca de los posibles riesgos y beneficios con el uso de metotrexato (incluidos los signos y síntomas tempranos de toxicidad), la necesidad de que

consulten a su médico de inmediato si estos aparecen y la necesidad de un seguimiento cercano, incluyendo los análisis de laboratorio periódicos para monitorizar la toxicidad.

El uso de metotrexato en regímenes de dosis altas ( $\geq 500$  mg/m<sup>2</sup>), recomendado para el tratamiento de osteosarcoma requiere extrema cautela (ver sección Dosis y vía de administración para instrucciones de prehidratación y rescate con ácido folínico). Regímenes de dosis altas para otras enfermedades neoplásicas están en investigación y no se ha establecido ninguna ventaja terapéutica.

En pacientes que reciban dosis bajas de metotrexato pueden presentarse linfomas malignos. Estos linfomas pueden sufrir una regresión después de interrumpir metotrexato sin necesidad de tratamiento.

Los estados de deficiencia de folatos pueden incrementar la toxicidad de metotrexato.

## **Toxicidad de órganos y sistemas**

### Gastrointestinal

Si aparece vómito, diarrea o estomatitis resultando en deshidratación, debe instaurarse un tratamiento de apoyo y se debe considerar la opción de interrumpir el metotrexato hasta que el paciente se haya recuperado.

### Hematológica

Metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y causar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia. Metotrexato debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hematopoyética preexistente (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). El punto más bajo de leucocitos, neutrófilos y plaquetas circulantes suele ocurrir entre 5 y 13 días después de una dosis intravenosa en bolo (con recuperación entre 14 y 28 días). Los leucocitos y los neutrófilos ocasionalmente exhibirán dos depresiones, la primera ocurre entre 4 y 7 días y el segundo punto más bajo ocurre después de 12 a 21 días, seguidos de una recuperación. Es de esperar que haya secuelas clínicas como fiebre, infecciones y hemorragia en varios sitios. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, el metotrexato debe continuarse solo si el beneficio potencial supera el riesgo de mielosupresión severa. En psoriasis y artritis reumatoide, el metotrexato debe interrumpirse inmediatamente si existe una disminución significativa de las cuentas de las células sanguíneas.

### Hepática

Metotrexato tiene potencial para hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente mortal, generalmente sobreviene después de su uso prolongado (comúnmente, de 2 años o más), y después de una dosis acumulativa total de por lo menos 1.5 gramos. En estudios en pacientes psoriásicos, la hepatotoxicidad parece estar en función de la dosis acumulada total y parece incrementarse con el alcoholismo, obesidad, diabetes y edad avanzada.

Se observan frecuentemente anomalías transitorias de los parámetros hepáticos, después de la administración de metotrexato y generalmente no son razón para modificación del tratamiento con metotrexato. Las anomalías hepáticas persistentes, y/o la disminución de la albúmina sérica pueden ser indicadores de toxicidad hepática grave.

En psoriasis las pruebas de daño y función hepáticos, incluida la albúmina sérica y tiempo de protrombina deben realizarse varias veces antes de iniciar el medicamento; Las pruebas funcionales hepáticas son frecuentemente normales durante el desarrollo de la fibrosis y cirrosis. Estas lesiones pueden ser detectadas solamente por biopsia. Es recomendable obtener una

biopsia hepática: 1) antes de iniciar el tratamiento o poco tiempo después de iniciado (2-4 meses); 2) cuando la dosis acumulada total llegue a 1.5 gramos; y 3) después de cada adición de 1.0 a 1.5 gramos. En caso de fibrosis moderada o cualquier grado de cirrosis interrumpir el medicamento; la fibrosis moderada indica normalmente la necesidad de repetir la biopsia al cabo de 6 meses. Anormalidades histológicas más leves, como los cambios grasos y la inflamación portal de grado bajo, son relativamente comunes antes de iniciar el tratamiento. Aunque no es usual que estos cambios moderados justifiquen evitar o interrumpir la administración del metotrexato, es necesario usar el medicamento con precaución.

En artritis reumatoide, la edad al momento de utilizar metotrexato por primera vez y la duración de la terapia, ha sido informada como factores de hepatotoxicidad. Las anomalías persistentes en las pruebas de funcionamiento hepático pueden preceder a la aparición de fibrosis o cirrosis en la población reumatoide. Las pruebas de función hepática deben realizarse al inicio y en intervalos de 4 a 8 semanas en pacientes con artritis reumatoide que reciben metotrexato. En pacientes con antecedentes de ingesta excesiva del alcohol, anomalías persistentes en los valores basales de pruebas de función hepática o con infección por hepatitis B o C crónica, se debe realizar una biopsia hepática antes del tratamiento. Durante la terapia, las biopsias hepáticas deben realizarse si existen anomalías persistentes de las pruebas de función hepática o si hay un decremento en la albúmina sérica por debajo de los rangos normales (en el establecimiento de artritis reumatoide bien controlada).

Si los resultados de la biopsia hepática muestran cambios leves (grados I, II, IIIa de Roenigk), metotrexato puede continuarse y el paciente debe ser monitoreado según las recomendaciones listadas arriba. Metotrexato debe interrumpirse en cualquier paciente con anomalías permanentes en las pruebas de función hepática y que se niegue a una biopsia hepática o en pacientes cuyas biopsias hepáticas muestren cambios moderados a graves (Roenigk grados IIIb o IV).

#### Infecciones o estado inmunitario

Metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en presencia de infecciones activas y está contraindicado por lo general en los pacientes que tienen evidencia manifiesta o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia.

Infecciones oportunistas potencialmente fatales, incluida neumonía por *Pneumocystis carinii*, pueden ocurrir en la terapia con metotrexato. Cuando un paciente presenta síntomas pulmonares, la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis carinii* debe ser considerada.

#### Inmunización

Las vacunaciones pueden ser menos inmunogénicas cuando se administran durante el tratamiento con metotrexato. No se recomienda inmunización con vacunas de virus vivos.

#### Neurológica

Hay informes de leucoencefalopatía después de la administración intravenosa de metotrexato a pacientes que habían recibido irradiación cráneo-espinal. Remítase a las secciones Precauciones generales, Poblaciones especiales y Uso pediátrico para consultar las advertencias específicas. Los pacientes sintomáticos presentaron leucoencefalopatía o calcificaciones microangiopáticas en los estudios de diagnóstico por imágenes.

También se ha informado leucoencefalopatía crónica en pacientes que recibieron altas dosis repetidas de metotrexato con rescate con ácido fólico aun sin irradiación de cráneo. También hay informes de leucoencefalopatía en pacientes que recibieron metotrexato oral.

La interrupción de metotrexato no siempre resulta en recuperación completa.

Se ha observado un síndrome neurológico agudo transitorio en paciente tratados con regímenes de dosis altas. Entre las manifestaciones de este síndrome neurológico se pueden incluir comportamientos anormales, signos sensitivo-motores focales, incluyendo ceguera transitoria y reflejos anormales. Se desconoce la causa exacta.

### Pulmonar

Los síntomas pulmonares, p. ej., tos seca sin producción de secreciones, fiebre, tos, dolor torácico, disnea, hipoxemia e infiltrados en radiografía de tórax, o neumonitis no específica que ocurren durante el tratamiento con metotrexato, pueden ser indicadores de lesiones potencialmente peligrosas y precisan la interrupción del tratamiento e investigación minuciosa. La neumonitis inducida por metotrexato puede presentarse a todas las dosis. Las infecciones (incluyendo neumonía) deben ser excluidas.

### Renal

Metotrexato puede causar daño renal que puede llevar a una insuficiencia renal aguda. Se recomienda el control estrecho de la función renal, que incluya hidratación adecuada, alcalinización de la orina y medición de las concentraciones séricas de metotrexato y función renal.

Si es posible, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (PPIs, por sus siglas en inglés) y dosis altas de metotrexato especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

### Piel

Se han reportado reacciones dermatológicas graves, ocasionalmente mortales, incluyendo necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson, y eritema multiforme durante la administración por días de metotrexato oral, intramuscular, intravenoso o intratecal.

Las lesiones psoriásicas pueden agravarse con la exposición a radiación ultravioleta. La dermatitis por radiación o el eritema solar pueden reaparecer con el uso de metotrexato.

### **Pruebas de función pulmonar**

Las pruebas de función pulmonar son útiles si se sospecha enfermedad pulmonar (p. ej., neumonitis intersticial), en especial, si se tienen valores basales para comparación.

### **Niveles de metotrexato**

El monitoreo de los niveles séricos de metotrexato puede reducir significativamente la toxicidad y mortalidad permitiendo el ajuste de la dosis de metotrexato y la implementación de medidas de rescate adecuadas.

Los pacientes sujetos a las siguientes condiciones están predispuestos a desarrollar niveles de metotrexato elevados o prolongados y beneficiarse del monitoreo rutinario de niveles: p. ej., derrame pleural, ascitis, obstrucción del tracto gastrointestinal, terapia previa con cisplatino, deshidratación, aciduria, insuficiencia de la función renal.

Algunos pacientes pueden tener depuración tardía en ausencia de estos elementos. Es importante que los pacientes sean identificados dentro de las 48 horas, ya que la toxicidad con metotrexato puede no ser reversible si el rescate adecuado con ácido fólico se retrasa por más de 42 a 48 horas.

El método para monitorear las concentraciones de metotrexato varía de institución a institución. El monitoreo de las concentraciones de metotrexato deberá incluir la determinación del nivel de metotrexato a las 24, 48 o 72 horas, y una valoración de la velocidad de la disminución de las concentraciones de metotrexato (para determinar cuánto tiempo se debe continuar con el rescate con ácido fólico).

## **Poblaciones especiales**

### Uso pediátrico

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos han sido establecidas solo en la quimioterapia antineoplásica y en artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.

Estudios clínicos publicados evaluaron el uso de metotrexato en niños y adolescentes (p. ej., en pacientes de 2 a 16 años) con artritis reumatoide juvenil los cuales demostraron seguridad comparable a la observada en adultos con artritis reumatoide.

### Uso geriátrico

Se han reportado toxicidades mortales relacionadas con la administración inadvertida en forma diaria en lugar de semanal, particularmente en pacientes de edad avanzada. Se debe enfatizar al paciente que la dosis recomendada se toma semanalmente para artritis reumatoide y psoriasis (ver sección Dosis y vía de administración).

## **Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas**

Algunos de los efectos reportados en la sección Reacciones secundarias y adversas (p. ej., mareo, fatiga) pueden tener una influencia en la habilidad de conducir y usar máquinas.

## **Precauciones generales para la disposición y otro manejo**

Los individuos que han estado en contacto con medicamentos anticancerosos o que trabajan en áreas donde estos medicamentos son usados, pueden estar expuestos a estos agentes por el aire o a través del contacto directo con objetos contaminados.

Se pueden disminuir los efectos potenciales a la salud adhiriéndose a los procedimientos institucionales, guías publicadas y regulaciones locales para la preparación, administración, transportación y disposición de medicamentos peligrosos. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en las guías sean necesarios o apropiados.

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### **Embarazo**

Metotrexato puede causar muerte fetal, embriotoxicidad, aborto o efectos teratogénicos cuando se administra a mujeres embarazadas. Metotrexato está contraindicado en pacientes embarazadas que padezcan psoriasis o artritis reumatoide.

Mujeres con potencial reproductivo no deben comenzar tratamiento con metotrexato hasta descartarse el embarazo y deben ser informadas sobre los riesgos graves para el feto en caso de ocurrir el embarazo mientras están bajo tratamiento. Debe evitarse el embarazo si cualquiera de los dos integrantes de una pareja recibe metotrexato.

El intervalo óptimo de tiempo entre la suspensión del tratamiento con metotrexato en cualquiera de los dos, en la pareja y el embarazo, no ha sido establecido claramente. Las recomendaciones de intervalos de tiempo publicados en la literatura pueden variar de tres meses a un año.

El riesgo de efectos en la reproducción debe discutirse con los pacientes hombres y mujeres que se tratan con metotrexato.

## Lactancia

Metotrexato ha sido detectado en la leche materna y está contraindicado durante la lactancia.

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En general, la incidencia y gravedad de las reacciones adversas medicamentosas están relacionadas con la dosis y frecuencia de la administración. Cuando se busque información acerca de las reacciones adversas de metotrexato deberán consultarse las secciones pertinentes.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas incluyen estomatitis ulcerativa, leucopenia, náusea, y dolor abdominal. Otros efectos adversos frecuentemente reportados son malestar general, fatiga indebida, escalofríos y fiebre, mareos, y disminución de la resistencia a las infecciones. Las ulceraciones de la mucosa oral suelen ser los signos de toxicidad más tempranos.

Otras reacciones adversas que han sido reportadas con metotrexato se enumeran a continuación por sistema de órganos y por frecuencia. En el contexto de la oncología, el tratamiento concomitante y la enfermedad de base dificultan la atribución específica de una reacción al metotrexato. Ver sección Precauciones generales para referencia específica a los eventos de medicamento importante y a largo plazo, incluyendo aquellos que se presentan tras un tratamiento prolongado o dosis altas acumuladas (p. ej., toxicidad hepática).

Las categorías de frecuencia se definen como: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), Frecuente ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), Poco frecuente ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ), Rara ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1000$ ), Muy rara ( $< 1/10,000$ ) y Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1. Tabla de reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Rara	Septicemia
Desconocida	Infecciones (incluida la septicemia mortal); neumonía; neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> ; nocardiosis; histoplasmosis; criptococosis; herpes zóster; hepatitis por H. simple; H. simple diseminado; infección por citomegalovirus (incluyendo neumonía por citomegalovirus); reactivación de la infección por hepatitis B; exacerbación de la infección por hepatitis C
<b>Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
Poco común	Linfoma (incluyendo linfoma reversible)
Muy rara	Síndrome de lisis tumoral*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco común	Insuficiencia de la médula ósea; anemia;

	trombocitopenia
Muy rara	Anemia aplásica
Desconocida	Agranulocitosis; pancitopenia; leucopenia; neutropenia; linfadenopatía y trastornos linfoproliferativos (incluyendo los casos reversibles); eosinofilia; anemia megaloblástica
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Poco común	Reacciones anafilactoides
Muy rara	Hipogammaglobulinemia
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	
Rara	Diabetes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Rara	Estado de ánimo alterado; disfunción cognitiva transitoria
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Común	Parestesia
Poco común	Hemiparesis; encefalopatía/leucoencefalopatía*; convulsiones*; cefaleas
Rara	Paresia; disartria; afasia; somnolencia
Muy rara	Trastorno de los nervios craneales
Desconocida	Aumento de la presión del LCR; neurotoxicidad; aracnoiditis; paraplejia; estupor; ataxia; demencia; mareo
<b>Trastornos oculares</b>	
Rara	Visión borrosa; alteraciones visuales graves
Muy rara	Ceguera/pérdida de la visión transitorias; conjuntivitis
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Rara	Hipotensión
Muy rara	Derrame pericárdico; pericarditis
<b>Trastornos vasculares</b>	
Rara	Eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis cerebral, trombosis arterial, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, trombosis de la vena retiniana)
Muy rara	Vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco común	Neumonitis intersticial (incluyendo las mortalidades); derrame pleural
Rara	Fibrosis pulmonar; faringitis

Desconocida	Enfermedad pulmonar intersticial crónica; alveolitis; disnea; dolor torácico; hipoxia; tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco común	Pancreatitis; disminución del apetito; vómitos; diarrea; estomatitis
Rara	Ulceración y sangrado gastrointestinal; melena; enteritis; gingivitis
Muy rara	Hematemesis <small>Error! Reference source not found.</small>
Desconocida	Perforación intestinal; peritonitis no infecciosa; glositis; náuseas
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco común	Aumento de las enzimas hepáticas
Rara	Cirrosis y fibrosis crónica; hepatitis aguda; hepatotoxicidad
Muy rara	Disminución de la albúmina sérica
Desconocida	Insuficiencia hepática
<b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</b>	
Poco común	Necrólisis epidérmica crónica (síndrome de Lyell); síndrome de Stevens-Johnson; alopecia
Rara	Eritema multiforme; erupción eritematosa; erosión dolorosa de placas psoriásicas; fotosensibilidad; ulceración cutánea; urticaria; acné; equimosis; trastorno de la pigmentación; prurito
Muy rara	Furunculosis; telangiectasia
Desconocida	Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos; dermatitis; petequias
<b>Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos</b>	
Rara	Artralgia/mialgia; osteoporosis; fracturas por sobrecarga
Desconocida	Osteonecrosis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco común	Insuficiencia renal; nefropatía
Rara	Disuria
Muy rara	Hematuria; azoemia; cistitis
Desconocida	Proteinuria
<b>Enfermedades del embarazo, puerperales y perinatales</b>	
Poco común	Defectos fetales
Rara	Aborto
Desconocida	Muerte fetal

<b>Trastornos mamarios y del sistema reproductivo</b>	
Rara	Trastornos menstruales
Muy rara	Ovogénesis/espermatogénesis defectuosas; impotencia; infertilidad; pérdida de la libido; oligospermia transitoria; flujo vaginal
Desconocida	Disfunción urogenital
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>	
Rara	Nódulos
Muy rara	Muerte súbita
Desconocida	Pirexia; escalofríos; malestar general; fatiga; reacción en el lugar de la inyección*; necrosis en el lugar de la inyección*

\*solamente parenteral

### **Reacciones adversas en estudios de artritis reumatoide juvenil**

Las incidencias aproximadas de reacciones adversas reportadas en pacientes pediátricos con ARJ, tratados con dosis semanales orales de metotrexato (5 a 20 mg/m<sup>2</sup>/semana o 0.1 a 1.1 mg/kg/semana), fueron las siguientes (virtualmente todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento concomitante con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y algunos también estaban tomando dosis bajas de corticosteroides): elevación en pruebas de funcionamiento hepático, 14%; reacciones gastrointestinales (p. ej., náusea, vómito, diarrea), 11%; estomatitis, 2%; leucopenia, 2%; cefalea, 1.2%; alopecia, 0.5%; mareos, 0.2%; y exantema, 0.2%. Aunque existe experiencia con dosis hasta por 30 mg/m<sup>2</sup>/semana en ARJ, los datos publicados para las dosis arriba de 20 mg/m<sup>2</sup>/semana son muy limitados para proporcionar estimados confiables del índice de reacciones adversas.

## **9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

### **Agentes quimioterapéuticos**

Cuando se administra una dosis alta de metotrexato combinado con un agente quimioterapéutico potencialmente nefrotóxico se pudo observar un aumento de la nefrotoxicidad (p. ej., cisplatino).

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

*Mercaptopurina:* Metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de mercaptopurina. Por lo tanto, la combinación de metotrexato y mercaptopurina podría requerir un ajuste de la dosis.

### **Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**

No deben administrarse AINEs antes de o en forma concomitante con dosis altas de metotrexato tales como las que se utilizan en el tratamiento para osteosarcoma. Se ha reportado que los AINEs administrados concomitantemente con altas dosis de metotrexato elevan y prolongan las concentraciones séricas de metotrexato, llegando a causar la muerte por toxicidad hematológica (incluida la supresión de la médula ósea y la anemia aplásica) y gastrointestinal grave. Se ha reportado que los AINEs y salicilatos reducen la secreción tubular de metotrexato en un modelo animal y pueden potenciar su toxicidad por incremento de los niveles de metotrexato. Por lo tanto,

se deben utilizar con precaución cuando se administren concomitantemente con dosis bajas de metotrexato.

En el tratamiento de artritis reumatoide con metotrexato, ácido acetilsalicílico y/u otros AINEs o dosis bajas de esteroides pueden continuar.

La posibilidad de toxicidad aumentada con el uso concomitante de AINEs incluyendo salicilatos no ha sido completamente explorada. Los esteroides pueden reducirse gradualmente en pacientes que responden al metotrexato. A pesar de las posibles interacciones, en estudios con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide se han incluido regímenes constantes de AINEs sin problemas evidentes. Sin embargo, las dosis de metotrexato utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide (7.5 a 15 mg/semana) de alguna forma son menores que las administradas en psoriasis, y las dosis mayores pueden ocasionar toxicidad inesperada. El uso combinado de metotrexato con oro, penicilamina, hidroxicloroquina y sulfasalazina no ha sido estudiado y podría aumentar la incidencia de efectos adversos.

### **Inhibidores de la bomba de protones**

La coadministración de inhibidores de la bomba de protones con metotrexato puede disminuir la depuración de metotrexato, causando niveles plasmáticos elevados de metotrexato con signos y síntomas clínicos de toxicidad por metotrexato. Por lo tanto, cuando sea posible, se debe evitar el uso concomitante de IBPs y dosis altas de metotrexato, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

### **Antibióticos**

*Ciprofloxacino:* El transporte tubular renal es disminuido por ciprofloxacino; el uso de metotrexato con este medicamento debe ser cuidadosamente monitoreado.

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

*Antibióticos orales:* Los antibióticos orales, tales como la tetraciclina, cloranfenicol, y los antibióticos de amplio espectro no absorbibles, pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato o interferir en la circulación enterohepática inhibiendo la flora intestinal y suprimiendo el metabolismo de metotrexato por bacterias.

Se ha informado raramente que trimetoprima/sulfametoxazol incrementan la supresión de médula ósea en pacientes que reciben metotrexato, probablemente por una secreción tubular disminuida y/o efecto antifolato adicional.

El uso concomitante del antiprotosoario *pirimetamina* puede aumentar los efectos tóxicos de metotrexato debido a un efecto antifolato aditivo.

### **Agentes hepatotóxicos**

El potencial para incrementar la hepatotoxicidad cuando se administra metotrexato con otros agentes hepatotóxicos no ha sido evaluado. Sin embargo, se ha reportado hepatotoxicidad en dichos casos. Por lo tanto, los pacientes que reciben tratamiento concomitante con metotrexato y otros agentes hepatotóxicos potenciales (p. ej., leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deben ser estrechamente monitoreados por posible incremento del riesgo de hepatotoxicidad.

### **Anestesia con óxido nítrico**

El uso de anestesia con óxido nítrico potencia el efecto de metotrexato en el metabolismo del folato, produciendo un aumento en la toxicidad tales como una mielosupresión grave e

impredecible, estomatitis. Este efecto se puede reducir con el uso de rescate con ácido fólico (ver sección Dosis y vía de administración).

### **Probenecid**

El probenecid disminuye el transporte tubular renal, el uso de metotrexato con este medicamento debe ser monitoreado cuidadosamente.

### **Vitaminas**

Los preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o sus derivados pueden disminuir la respuesta al metotrexato administrado sistémicamente; sin embargo, los estados de deficiencia de folatos pueden incrementar la toxicidad de metotrexato.

### **Amiodarona**

La administración de amiodarona en pacientes bajo tratamiento con metotrexato para psoriasis ha inducido la formación de lesiones cutáneas ulcerosas.

### **Medicamentos altamente unidos a proteínas plasmáticas**

Metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica y su toxicidad puede incrementarse a raíz del desplazamiento por otros fármacos de alta afinidad, como sulfonilureas, ácido aminobenzoico, salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, sulfonamidas, ciertos antibióticos como penicilinas, tetraciclina, pristinamicina, probenecid y cloranfenicol.

### **Leflunomida**

Metotrexato en combinación con leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia.

### **Concentrado de hematíes**

Se debe tener precaución cuando se administran en forma conjunta concentrados de hematíes y metotrexato: los pacientes que reciben una infusión de metotrexato durante 24 h y transfusiones posteriores exhibieron una mejoría en la toxicidad, posiblemente esto se deba a las concentraciones séricas elevadas de metotrexato durante un período prolongado.

### **Tratamiento con psoraleno más luz ultravioleta (PUVA)**

Se ha reportado cáncer de piel en unos pocos pacientes con psoriasis o micosis fungoide (un linfoma cutáneo de linfocitos T) que recibían tratamiento concomitante con metotrexato más tratamiento PUVA (metotrexato y luz ultravioleta).

### **Teofilina**

Metotrexato puede disminuir la depuración de teofilina, por lo que los niveles de teofilina deben ser monitoreados cuando se utiliza conjuntamente con metotrexato.

### **Diuréticos**

La supresión de la médula ósea y la disminución de los niveles de folato han sido descritas con la coadministración de triamtereno y metotrexato.

## 10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

La dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) intraperitoneal de metotrexato fue de 94 y de 6 a 25 mg/kg para los ratones y las ratas, respectivamente. La DL<sub>50</sub> oral del compuesto en las ratas fue de 180 mg/kg. La tolerancia al metotrexato en ratones aumentó con la edad. En los perros, la dosis intravenosa de 50 mg/kg resultó letal. Los principales blancos después de una dosis única fueron el sistema hemolinfopoyético y el tracto gastrointestinal (TG).

Los efectos tóxicos después de la administración repetida de metotrexato se investigaron en ratones y ratas. Los principales blancos de metotrexato en dichos animales fueron el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, pulmones, hígado, riñón, testículos y piel. La tolerancia de los ratones a las dosis crónicas de metotrexato aumentó con la edad.

Metotrexato ha sido evaluado en diversos estudios con animales respecto del potencial carcinogénico con resultados no concluyentes. Aunque hay pruebas de que metotrexato causa daño cromosómico en las células somáticas de los animales y en las células de la médula ósea humana, la importancia clínica sigue siendo incierta.

### Fertilidad

Se ha reportado que metotrexato causa deterioro de la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en humanos, durante y por un breve período posterior al tratamiento.

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

No se deben partir ni triturar las formas farmacéuticas orales de metotrexato; sino que deben tomarse enteras.

**Tabla 1. Enfermedades neoplásicas**

Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Vía de administración	Frecuencia	Rescate con Ácido folínico
Dosis convencional 15-20	Oral	Dos veces por semana	-
30-50	Oral	Una vez a la semana	-

**Tabla 2. Dosis de Leucovorina en regímenes de metotrexato a dosis altas**

Dosis de Metotrexato	Nivel de Metotrexato a 48 horas (M)	Tiempo después de Metotrexato (h)	Dosis de ácido folínico	
			mg/m <sup>2</sup> cada 6 horas	Número de dosis
50-250 mg/kg durante 6 horas	<5 x 10 <sup>-7</sup>	48	15	7
	≥5 x 10 <sup>-7</sup>	48	15	8
	≥1 x 10 <sup>-6</sup>	48	100	8
	≥2 x 10 <sup>-6</sup>	48	200	8
	≥5 x 10 <sup>-6</sup>	96	continuar la terapia previa hasta que el nivel sea ≤5 x 10 <sup>-8</sup>	

Incluye hidratación previa durante 12 horas para establecer una diuresis alcalina, utilizando 1.5 L/m<sup>2</sup> de líquido que contenga 10 mEq de bicarbonato y 20 mEq de KCl/L (la orina debe tener un pH ≥ de 7.0).

### **Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T)**

El tratamiento con metotrexato como un agente único parece producir respuestas clínicas en hasta el 50% de los pacientes tratados. La dosis en estadios tempranos suele ser de 5 a 50 mg una vez a la semana. La reducción de la dosis o el retiro definitivo debe considerarse según la respuesta del paciente en el monitoreo hematológico de este. Metotrexato también se administró dos veces a la semana en un rango de dosis de 15 a 37.5 mg en pacientes que tienen una respuesta deficiente al tratamiento semanal. En los estadios avanzados de la enfermedad se puede utilizar una combinación de regímenes de quimioterapia que incluyen la administración intravenosa de metotrexato a altas dosis con el rescate con ácido fólico.

### **Psoriasis**

Dosis única, semanal, oral: 10 a 25 mg/semana. Por lo general, no se deberá exceder una dosis semanal total de 25 mg.

Esquema de dosis oral dividida: tres dosis de 2.5 mg a 5 mg cada 12 horas repetidas semanalmente. Bajo estas condiciones de tratamiento, la dosis se puede aumentar en forma gradual 2.5 mg/semana, aunque no debería excederse la dosis semanal total.

Una vez que se alcance la respuesta clínica óptima, el esquema de dosis debería reducirse al valor mínimo posible con el mayor intervalo posible entre las dosis.

### **Artritis reumatoide (AR)**

Dosis orales divididas de 2.5 a 7.5 mg cada 12 horas en tres dosis, repetidas semanalmente.

En general no se debería exceder una dosis semanal total de 20 mg. Una vez que se alcance la respuesta clínica óptima, se debe reducir la dosis a la dosis efectiva mínima. La duración óptima del tratamiento es incierta, los escasos datos de estudios a largo plazo indican que la mejoría clínica inicial se mantiene por al menos 2 años con el tratamiento continuo.

### **Uso en pacientes geriátricos**

Debido a la disminución tanto en la función hepática como renal, así como la disminución del almacenamiento de folatos en esta población, deben considerarse dosis relativamente bajas (en especial en las indicaciones para la AR y la psoriasis) y monitorear estrechamente a estos pacientes en busca de signos tempranos de toxicidad (ver sección Precauciones generales). Ver la Tabla 1 para obtener datos sobre las dosis reducidas en pacientes oncológicos.

### **Artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular**

La dosis recomendada de inicio es de 10 mg/m<sup>2</sup> administrada una vez por semana.

Las dosis reportadas de metotrexato en estudios clínicos publicados de pacientes pediátricos con ARJ tienen un rango de 4 a 17 mg/m<sup>2</sup>/semana o 0.1 a 1.1 mg/kg/semana. El rango de duración fue de un mes a 7.3 años. En la mayoría de estos estudios, metotrexato fue administrado oralmente; sin embargo, en algunos casos, fue administrado intramuscularmente.

### **Uso en pacientes con insuficiencia renal – ajuste de dosis**

Metotrexato es eliminado en gran medida por los riñones, por lo tanto, en los pacientes con insuficiencia renal el profesional de la salud deberá ajustar la dosis para prevenir la acumulación

del fármaco. La siguiente tabla proporciona las dosis iniciales recomendadas en pacientes con insuficiencia renal; la dosificación podrá requerir un ajuste adicional debido a la amplia variabilidad en la farmacocinética de un sujeto a otro.

**Tabla 3. Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal**

Depuración de creatinina (mL/min)	% de dosis estándar a administrar
>80	Dosis completa
80	75
60	63
50	56
<50	Utilizar terapia alternativa

### Suplementación con folato

En los pacientes con artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular, o psoriasis, el ácido fólico o ácido folínico puede reducir las toxicidades de metotrexato tales como los síntomas gastrointestinales, estomatitis, alopecia, y enzimas hepáticas elevadas.

Antes de ingerir un suplemento con folato, es recomendable revisar los niveles de B<sub>12</sub>, particularmente en adultos de más de 50 años, ya que la administración con folatos puede enmascarar los síntomas de deficiencia de B<sub>12</sub>.

## 12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En experiencia poscomercialización, generalmente ha ocurrido sobredosis con metotrexato en la administración oral o intratecal, aunque también se ha reportado en la administración intramuscular o intravenosa.

Lo reportes de sobredosis oral indican administración accidental diaria en lugar de semanalmente (dosis única o dividida). Los síntomas comúnmente reportados después de sobredosis oral incluyen los signos y síntomas de las dosis farmacológicas, particularmente reacciones hematológicas y gastrointestinales. Por ejemplo, leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, supresión de médula ósea, mucositis, estomatitis, ulceración oral, náusea, vómito, ulceración gastrointestinal, sangrado gastrointestinal. En algunos casos no se reportaron síntomas. Ha habido reportes de muerte después de sobredosis crónicas en las dosis autoadministradas para artritis reumatoide y psoriasis (ver las secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales). En estos casos, se reportaron eventos, tales como septicemia, o choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

### Tratamiento recomendado

El ácido folínico está indicado para disminuir la toxicidad y contrarrestar los efectos de sobredosis de metotrexato administrada accidentalmente. La administración de ácido folínico debe comenzar a la brevedad posible. A la vez que el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y el inicio del ácido folínico se incrementa, la efectividad del ácido folínico para contrarrestar la toxicidad disminuye. Es esencial monitorear la concentración sérica de metotrexato para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con ácido folínico.

En casos de sobredosis masiva, pueden ser necesarias la hidratación y alcalinización de la orina para evitar la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. Se ha demostrado que ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal mejoran la eliminación de metotrexato. Sin embargo, se ha reportado la depuración efectiva de metotrexato con hemodiálisis intermitente aguda, utilizando un dializador de alto flujo.

Hay reportes de casos publicados del tratamiento intravenoso o intratecal de carboxipeptidasa G2 para acelerar la depuración de metotrexato en caso de sobredosis.

### 13. PRESENTACIONES

Caja con 20, 50 o 100 tabletas de 2.5 mg.

### 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.  
Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
No se use en el embarazo o lactancia.  
Este medicamento contiene lactosa que puede producir reacciones de hipersensibilidad.  
Reporte las sospechas de reacción adversas al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

### 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.,  
Km. 63 Carretera México Toluca,  
Zona Industrial, C.P. 50140,  
Toluca, México, México.

### 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Reg. Núm.:** 56216 SSA IV

®Marca Registrada

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera Díaz
<b>Fecha de elaboración:</b>	
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Norma Edith torres
<b>Fecha de Aprobación:</b>	19/05/23
<b>Revisión Regulatoria:</b>	Juliana Angulo
<b>Fecha de Aprobación:</b>	30/05/23
<b>Referencia:</b>	
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	