



METOTREXATO*

(metotrexato sódico)

NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

METOTREXATO

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El metotrexato está disponible como una solución para inyección que contiene 25 mg/mL o 100 mg/mL de metotrexato sódico.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección libre de conservantes.

PARTICULARIDADES CLÍNICAS

Indicaciones terapéuticas

El metotrexato es un medicamento citotóxico utilizado en la quimioterapia antineoplásica y en ciertas condiciones no malignas.

Indicaciones oncológicas

El metotrexato está indicado para el tratamiento de los siguientes tumores sólidos y neoplasias hematológicas:

- Coriocarcinoma (neoplasia trofoblástica gestacional).
- Corioadenoma destruens.
- Mola hidatiforme.
- Leucemia linfoblástica aguda.
- Cáncer de mama.
- Cáncer del cuello uterino.**Error! Reference source not found.**
- Carcinoma de ovario.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

- Carcinoma testicular.**Error! Reference source not found.**
- Cáncer de vejiga (localmente avanzado/metastásico).**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**
- Cánceres epidermoides (carcinoma de células escamosas) de cabeza y cuello.
- Micosis fungoide (linfoma cutáneo de células T).
- Cáncer pulmonar.
- Linfoma no-Hodgkin.
- Linfoma meníngeo.
- Linfoma histiocítico y linfático, linfoma de Burkitt.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**
- Osteosarcoma.
- Leucemia meníngea.

Otras enfermedades

- Psoriasis.
- Artritis reumatoide, incluso artritis reumatoide infantil (ARJ) poliarticular.

Posología y método de administración

Tabla 1. Enfermedades neoplásicas

Dosis (mg/m²)	Vía	Frecuencia	Rescate con ácido folínico
Dosis convencional 30 – 50 15 × 5 días	Intravenoso como bolo Intravenoso como bolo, intramuscular	Semanalmente Cada 2 – 3 semanas	- -
Dosis intermedia 50 – 150 240 0.5 – 1 g/m ²	Inyección intravenosa Infusión intravenosa Infusión intravenosa (36 – 48 h)	Cada 2 – 3 semanas Cada 4 – 7 días 2 – 3 semanas	- + +
Dosis alta 1 – 12 g/m ²	Intravenosa (1 – 24 h)	Cada 1 – 3 semanas	+

Tabla 2. Administración de la dosis de ácido fólico en los regímenes de altas dosis de metotrexato

Dosis de metotrexato	Nivel de metotrexato a las 48 h (M)	Tiempo (h) después de metotrexato	Dosificación de ácido fólico	
			mg/m ² Cada seis h	Número de dosis
50 – 250 mg/kg durante 6 h	$<5 \times 10^{-7}$	48	15	7
	$\geq 5 \times 10^{-7}$	48	15	8
	$\geq 1 \times 10^{-6}$	48	100	8
	$\geq 2 \times 10^{-6}$	48	200	8
	$\geq 5 \times 10^{-6}$	96	Continúe el régimen previo hasta que el nivel sea $\leq 5 \times 10^{-6}$	

Incluye prehidratación durante 12 horas para establecer una diuresis alcalina usando 1.5 l/m² de fluido que contiene 10 mEq de bicarbonato y 20 mEq de KCl/l (la orina debe ser de \geq pH 7.0).

Administración intratecal

Pacientes adultos

Diluya el metotrexato sin preservante a una concentración de 1 mg/mL en un medio estéril apropiado sin preservante tal como inyección de cloruro de sodio 0,9%.

Las siguientes recomendaciones se brindan para la administración intratecal y pueden modificarse de acuerdo con protocolos específicos de tratamiento, tomando en consideración los requerimientos individuales del paciente.

Quite un volumen del líquido cefalorraquídeo equivalente al volumen de metotrexato que va a administrarse.

La dosis única máxima recomendada es de 15 mg.

Administre 10 a 15 mg por vía intratecal dos veces a la semana hasta que el líquido cefalorraquídeo sea transparente, luego una dosis semanal por 2 a 6 semanas y a continuación una dosis por mes.

Opcionalmente, administre una dosis de 10 mg/m² (pero no exceda la dosis máxima absoluta de 15 mg) en intervalos de 2 a 5 días hasta que el recuento de las células de líquido cefalorraquídeo retorne a la normalidad. Una o más dosis adicionales pueden ser administradas semanalmente por 2 semanas y mensualmente de allí en adelante.

Una dosis estándar de metotrexato es 12.5 mg.

Pacientes pediátricos.

El siguiente régimen posológico se basa en la edad del paciente en lugar de la superficie corporal, dado que el volumen de líquido cefalorraquídeo se acerca al tamaño adulto años antes de que lo haga la superficie corporal. Una dosis constante debe ser administrada a los niños como se indica a continuación:

- menores de 1 año: 6 mg

- 1 año: 8 mg
- 2 años: 10 mg
- 3 años o más: 12 mg

Vea la Sección **Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso** para las advertencias sobre la radioterapia concomitante del SNC.

Micosis fungoide (linfoma cutáneo de células T)

El tratamiento con metotrexato como agente único parece producir respuestas clínicas en hasta el 50% de los pacientes tratados.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.** La dosificación en las primeras etapas es generalmente de 5 a 50 mg una vez por semana. La reducción de la dosis o el cese se guían por la respuesta del paciente y el monitoreo hematológico.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.** El metotrexato también se ha administrado dos veces por semana en dosis de entre 15 y 37.5 mg en pacientes que han respondido mal al tratamiento semanal.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.** Los regímenes de quimioterapia de combinación, que incluyen metotrexato intravenoso administrado en mayor dosis con rescate con ácido folínico, se han utilizado en las etapas avanzadas de la enfermedad.**Error! Reference source not found.**

Psoriasis

Cronograma único intramuscular o intravenoso semanal: de 10 a 25 mg por semana. Normalmente no se debe exceder una dosis semanal total de 25 mg.

Una vez que se haya conseguido la respuesta clínica óptima, el cronograma de administración de la dosis debe reducirse a la más baja cantidad posible de medicamento y el intervalo posológico más extenso posible.

Artritis reumatoidea (AR)

Dosis parenteral única de 7.5 a 20 mg una vez por semana.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

Normalmente no se debe exceder una dosis semanal total de 20 mg. Una vez que se haya logrado una respuesta clínica óptima, la dosis debe reducirse a la dosis efectiva más baja posible. La duración óptima del tratamiento no se conoce, los datos limitados de estudios de larga duración indican que la mejoría clínica inicial se mantiene durante al menos 2 años con el tratamiento continuado.**Error! Reference source not found.**

Uso en adultos mayores

Debido a la función renal y hepática disminuidas, así como la disminución de las reservas de folato en esta población, se deben considerar dosis relativamente bajas (especialmente en las indicaciones de AR y psoriasis) y se deben monitorear con minuciosidad a estos pacientes para detectar signos tempranos de toxicidad. Ver la Tabla 3 a continuación para obtener información sobre dosis reducidas en pacientes oncológicos.**Error! Reference source not found.**

Artritis reumatoide infantil (ARJ) poliarticular

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

Las dosis de metotrexato informadas en los ensayos clínicos publicados de pacientes pediátricos con ARJ han oscilado entre 4-17 mg/m²/semana y de 0.1 a 1.1 mg/kg/semana. La duración oscila entre 1 mes y 7.3 años. En la mayoría de estos estudios, el metotrexato se administra por vía oral, sin embargo, en algunos casos, se administra por vía intramuscular.
Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.

Uso en insuficiencia renal- ajustes de dosis

El metotrexato es eliminado en gran medida por los riñones, por lo tanto, el profesional de la salud puede requerir ajustar la dosis para evitar la acumulación del medicamento en pacientes con insuficiencia renal. La tabla a continuación proporciona dosis iniciales recomendadas en pacientes con insuficiencia renal; la administración de la dosis puede necesitar un ajuste adicional debido a la amplia variabilidad interindividual de la farmacocinética.
Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.

Tabla 3. Ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal

Eliminación de creatinina (mL/min.)	% de la dosis estándar para administrar
>80	Dosis completa
80	75
60	63
50	56
<50	Usar tratamiento alternativo

Complementos con folato

En pacientes con artritis reumatoide, que incluyen la artritis reumatoide juvenil poliarticular o psoriasis, el ácido fólico o ácido folínico pueden reducir la toxicidad del metotrexato como síntomas gastrointestinales, estomatitis, alopecia y enzimas hepáticas elevadas.
Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.

Antes de consumir un complemento con folato, es recomendable verificar los niveles de vitamina B₁₂, especialmente en los adultos mayores de 50 años, dado que la administración de folato puede enmascarar los síntomas de la deficiencia de vitamina B₁₂.
Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al metotrexato o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Amamantamiento.
- Insuficiencia renal severa.
- Las formulaciones de metotrexato y diluyentes que contengan conservantes no se deben utilizar para el tratamiento de metotrexato intratecal o con altas dosis.
Error! Reference source not found.

Se aplica a los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide solamente:

- alcoholismo, enfermedad hepática alcohólica u otra enfermedad crónica del hígado.**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**
- Evidencia manifiesta o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia.
- Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
- Embarazo.^{Error! Reference source not found.}**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**

Advertencias y precauciones especiales para su uso

General

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves (que pueden ser mortales), el metotrexato solamente debe utilizarse en enfermedades neoplásicas (como se indica), o en pacientes con psoriasis recalcitrante y discapacitante severa o artritis reumatoide que no tiene una respuesta a otras formas del tratamiento. El paciente debe recibir información del médico de los riesgos involucrados y debe estar bajo constante supervisión de un médico.

Se debe destacar al paciente tratado para la artritis reumatoide y la psoriasis que debe recibir la dosis recomendada semanalmente y que la administración diaria errónea de la dosis recomendada ha llevado a la toxicidad mortal.**Error! Reference source not found.**

Se ha informado que el metotrexato causa muerte fetal o anomalías congénitas. No se recomienda para el tratamiento de enfermedades neoplásicas en mujeres en edad reproductiva.^{Error! Reference source not found.}**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**

Al igual que otros medicamentos citotóxicos, el metotrexato puede inducir el “síndrome de lisis tumoral” en pacientes con tumores de rápido crecimiento.**Error! Reference source not found.** Medidas de apoyo y farmacológicas apropiadas pueden prevenir o aliviar esta complicación.

Las reacciones severas, en ocasiones mortales, reacciones de la piel como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), se han informado después de dosis únicas o de varias dosis de metotrexato.**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**

El metotrexato provoca hepatotoxicidad,**Error! Reference source not found.** fibrosis hepática**Error! Reference source not found.** y cirrosis, pero por lo general solamente después de un uso prolongado. Con frecuencia, se observan elevaciones agudas de las enzimas hepáticas. Éstas son generalmente transitorias y asintomáticas y no se consideran predictivas de enfermedad hepática subsiguiente. La biopsia de hígado después del uso sostenido a menudo muestra los cambios histológicos y se han informado fibrosis y cirrosis; estas últimas lesiones no pueden ser precedidas por síntomas o pruebas de función hepática anormales en la población de psoriasis.**Error! Reference source not found.** Generalmente se recomiendan biopsias hepáticas periódicas, para los pacientes con psoriasis que reciben tratamiento a largo plazo. Las anomalías persistentes en las pruebas de función hepática pueden preceder la aparición de fibrosis o cirrosis en la población de artritis reumatoide.**Error! Reference source not found.**

El metotrexato ha causado la reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B o empeoramiento de infecciones de hepatitis C, en algunos casos con resultado de muerte.**Error! Reference source not found.** Algunos casos de reactivación de hepatitis B se han producido después de la interrupción del metotrexato.**Error! Reference source not found.** Se debe realizar una evaluación clínica y de laboratorio

para evaluar la enfermedad hepática preexistente en los pacientes con hepatitis B o infecciones C previas. Sobre la base de estas evaluaciones, el tratamiento con metotrexato podría no ser apropiado para algunos pacientes.

La enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, que incluyen neumonitis intersticial aguda o crónica y derrame pleural,^{Error! Reference source not found.} puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y se ha informado en bajas dosis.**Error! Reference source not found.** No siempre es completamente reversible y se han informado víctimas mortales.^{Error! Reference source not found.}**Error! Reference source not found.** Los pacientes con artritis reumatoide se encuentran en riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar reumatoide, que a menudo se asocia con la enfermedad pulmonar intersticial. El metotrexato puede exacerbar esta enfermedad pulmonar subyacente. Los síntomas pulmonares (especialmente tos seca, improductiva) pueden requerir la interrupción del tratamiento y la investigación cuidadosa.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa requieren la interrupción del tratamiento,^{Error! Reference source not found.} de lo contrario, podrían ocurrir enteritis hemorrágica y muerte a causa de la perforación intestinal. El metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en los casos de úlcera péptica o colitis ulcerosa.

El metotrexato administrado concomitantemente con radioterapia puede aumentar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis.^{Error! Reference source not found.}**Error! Reference source not found.**

El metotrexato sale lentamente de compartimentos de tercer espacio (p. ej., derrame pleural, ascitis). Esto da como resultado una vida media terminal prolongada y toxicidad inesperada.

En pacientes con importantes acumulaciones de tercer espacio, es aconsejable evacuar el fluido antes del tratamiento y monitorear los niveles de metotrexato en plasma.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

El tratamiento con metotrexato en pacientes con insuficiencia renal debe realizarse con extrema precaución y en dosis reducidas, debido a que el deterioro de la función renal disminuye la eliminación de metotrexato.**Error! Reference source not found.**

Es necesario hacer un seguimiento minucioso de los pacientes que reciben metotrexato. El metotrexato tiene el potencial de toxicidad grave. Los efectos tóxicos pueden estar relacionados en frecuencia y severidad con la dosis o frecuencia de administración, pero se han observado en todas las dosis y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan a tiempo. Cuando estas reacciones ocurren, la dosis debe reducirse o interrumpirse y se deben tomar las medidas correctivas apropiadas. Si se restableció el tratamiento con metotrexato, debe llevarse a cabo con precaución, con la consideración adecuada de una mayor necesidad del medicamento y con mayor estado de alerta en cuanto a una posible recurrencia de toxicidad.

Se les debe informar a los pacientes los beneficios y riesgos potenciales del uso de metotrexato (incluidos los signos tempranos y síntomas de toxicidad), la necesidad de ver a su médico de inmediato si se producen y la necesidad de un seguimiento -minucioso, que incluyen las pruebas periódicas de laboratorio, a fin de monitorear la toxicidad.

El uso de regímenes de metotrexato a altas dosis (≥ 500 mg/m²) recomendadas para el osteosarcoma requiere un cuidado meticuloso.^{Error! Reference source not found.} Los regímenes de altas dosis para otras enfermedades neoplásicas se encuentran en investigación y no se ha establecido una ventaja clínica.

Pueden ocurrir linfomas malignos en pacientes que reciben bajas dosis de metotrexato. Estos linfomas pueden retroceder tras la retirada del metotrexato sin necesidad de tratamiento.**Error! Reference source not found.**

not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.

Los estados de deficiencia de folato podrían aumentar la toxicidad de metotrexato.**Error! Reference source not found.**

Toxicidad del sistema de órganos

Gastrointestinal

Si ocurren vómito, diarrea o estomatitis, lo que da como resultado deshidratación, se debe instituir el tratamiento de apoyo y se debe considerar interrumpir el metotrexato, hasta que se produzca la recuperación.**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**

Hematológica

El metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y causar anemia, anemia aplásica,**Error! Reference source not found.** pancitopenia,**Error! Reference source not found.** leucopenia, neutropenia,**Error! Reference source not found.** o trombocitopenia.**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.** El metotrexato debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro hematopoyético preexistente. Los puntos más bajos de leucocitos circulantes, neutrófilos y plaquetas ocurren generalmente entre 5 a 13 días después de una dosis de bolo IV (con la recuperación entre 14 a 28 días). Los leucocitos y los neutrófilos pueden ocasionalmente mostrar dos depresiones, la primera que ocurre en 4 a 7 días y un segundo punto más bajo después de 12 a 21 días, seguido de una recuperación.**Error! Reference source not found.** Se pueden esperar secuelas clínicas como fiebre, infecciones y hemorragia de varios lugares. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, el metotrexato debería continuarse solamente si el beneficio potencial supera el riesgo de mielosupresión severa. En la psoriasis y la artritis reumatoide, el metotrexato se debe interrumpir inmediatamente si hay una caída significativa en los recuentos de células sanguíneas.

Hepática

El metotrexato tiene el potencial para la hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis y cirrosis).**Error! Reference source not found.** La toxicidad crónica es potencialmente mortal, en general se ha producido después de uso prolongado (generalmente dos años o más) y después de una dosis acumulativa total de al menos 1.5 gramos. En los estudios en pacientes con psoriasis, la hepatotoxicidad parecía ser una función de la dosis acumulativa total y parecía estar aumentada por el alcoholismo, la obesidad, la diabetes y la edad avanzada.**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**

Se observan anomalías transitorias de los parámetros hepáticos con frecuencia después de la administración de metotrexato y por lo general no son una razón para modificar el tratamiento con metotrexato. Las anomalías hepáticas persistentes o la disminución de la albúmina sérica pueden ser indicadores de toxicidad hepática grave.**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**

En el caso de psoriasis, las pruebas de daño hepático y de función hepática, incluso la albúmina sérica y el tiempo de protrombina, deben llevarse a cabo varias veces antes de la administración de la dosis. Las pruebas de función hepática son normales en el desarrollo de fibrosis o cirrosis.**Error! Reference source not found.** Estas lesiones solamente pueden detectarse mediante biopsia. Se recomienda para obtener una biopsia del hígado en: 1) antes del inicio del tratamiento o poco después del inicio del tratamiento (de 2 a 4 meses); 2) después de una dosis acumulativa total de 1.5 gramos y 3) después de cada segmento

adicional de 1.0 a 1.5 gramos. En el caso de la fibrosis moderada o cirrosis, suspender el medicamento; la fibrosis leve normalmente sugiere repetir la biopsia en 6 meses. Los hallazgos histológicos más leves, como el cambio graso y la inflamación portal de bajo grado son relativamente comunes antes del inicio del tratamiento. Aunque estos cambios leves en general no son una razón para evitar o suspender el tratamiento con metotrexato, el medicamento debe utilizarse con precaución.

En la artritis reumatoide, la edad del primer uso de metotrexato y la duración del tratamiento se han informado como factores de riesgo de hepatotoxicidad. Las anomalías persistentes en las pruebas de función hepática pueden preceder la aparición de fibrosis o cirrosis en la población reumatoide. Las pruebas de función hepática se deben realizar en el período basal y en intervalos de 4 a 8 semanas en los pacientes que recibían metotrexato para la artritis reumatoide. La biopsia hepática previa al tratamiento debe realizarse en los pacientes con antecedentes de consumo excesivo de alcohol, valores basales de prueba de función hepática persistentemente anormales o hepatitis crónica B o C. Durante el tratamiento, la biopsia hepática debe realizarse si hay anomalías persistentes en las pruebas de función hepática o hay una disminución de la albúmina sérica por debajo del rango normal (en el contexto de la artritis reumatoide bien controlada).

Si los resultados de una biopsia hepática muestran cambios leves (grados Roenigk I, II, IIIa), el metotrexato puede continuarse y se debe monitorear al paciente de acuerdo con las recomendaciones que se enumeran más arriba.**Error! Reference source not found.** El metotrexato se debe interrumpir en cualquier paciente que muestra continuamente pruebas de función hepática anormales y rechaza la biopsia de hígado o en cualquier paciente cuya biopsia hepática muestra cambios de moderados a severos (Roenigk grado IIIb o IV).**Error! Reference source not found.**

Infección o estados inmunológicos

El metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en presencia de infección activa y, por lo general, está contraindicado en pacientes con evidencia manifiesta o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

Las infecciones oportunistas potencialmente mortales, como la neumonía por *Pneumocystis carinii*, pueden ocurrir con el tratamiento con metotrexato.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.** Cuando un paciente presenta síntomas pulmonares, se debe considerar la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis carinii*.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

Inmunización

Las vacunas pueden ser menos inmunogénicas cuando se administran durante el tratamiento con metotrexato.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.** Generalmente no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

Neurológico

Se han notificado casos de leucoencefalopatía después de la administración intravenosa de metotrexato a pacientes que han tenido irradiación craneoespinal.^{Error! Reference source not found.}**Error! Reference source not found.** Con más frecuencia, se observó que los pacientes sintomáticos tuvieron leucoencefalopatía o calcificaciones microangiopáticas en estudios de diagnóstico por imágenes.**Error! Reference source not found.**

También se ha informado leucoencefalopatía crónica en pacientes que recibieron dosis repetidas de metotrexato de altas dosis con rescate con ácido folínico incluso sin irradiación craneal.^{Error! Reference source not found.}**Error! Reference source not found.** También hay informes de leucoencefalopatía en pacientes que recibieron metotrexato oral.**Error! Reference source not found.**

La interrupción del metotrexato no siempre da como resultado una recuperación completa.^{Error! Reference source not found.}**Error! Reference source not found.**

Un síndrome neurológico agudo transitorio se ha observado en pacientes tratados con regímenes de altas dosis.**Error! Reference source not found.** Las manifestaciones de este síndrome neurológico pueden incluir anomalías del comportamiento, signos sensitivo-motores focales, que incluyen ceguera transitoria**Error! Reference source not found.** y reflejos anormales.**Error! Reference source not found.** Se desconoce la causa exacta.

Después del uso intratecal del metotrexato, la toxicidad del sistema nervioso central que puede ocurrir se puede clasificar de la siguiente manera: aracnoiditis química aguda manifestada por, p. ej., dolor de cabeza, dolor de espalda, rigidez de nuca y fiebre; mielopatía subaguda caracterizada por, p. ej., paraparesia/paraplejía asociada con la participación de una o más raíces nerviosas espinales; leucoencefalopatía crónica manifestada por, p. ej., confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, demencia, convulsiones y coma.**Error! Reference source not found.** Esta toxicidad del sistema nervioso central puede ser progresiva e incluso mortal. Hay evidencia de que el uso combinado de radiación craneal y metotrexato intratecal aumenta la incidencia de leucoencefalopatía. Los signos de neurotoxicidad (irritación meníngea, transitoria o permanente, paresia, encefalopatía) se deben monitorear después de la administración intratecal del metotrexato.

La administración intratecal e intravenosa del metotrexato también puede dar como resultado encefalitis aguda y encefalopatía aguda con resultado mortal.**Error! Reference source not found.**

Se han informado casos de pacientes con linfoma del SNC periventricular que desarrollaron herniación cerebral con la administración del metotrexato intratecal.**Error! Reference source not found.**

Los casos de reacciones adversas neurológicas severas que van desde dolor de cabeza hasta parálisis, coma y episodios similares a la apoplejía se han informado principalmente en los menores y adolescentes que recibieron metotrexato intratecal en combinación con citarabina intravenosa.**Error! Reference source not found.**

Pulmonar

Los signos y síntomas pulmonares, p. ej., tos improductiva seca, fiebre, tos, dolor de pecho, disnea, hipoxemia e infiltrado en la radiografía de tórax o neumonitis no específica que ocurre durante el tratamiento con metotrexato, pueden ser indicativos de una lesión potencialmente peligrosa y requiere la interrupción del tratamiento y la investigación cuidadosa.**Error! Reference source not found.** La neumonitis inducida por

metotrexato puede ocurrir en todas las dosis.**Error! Reference source not found.** La infección (incluida la neumonía)**Error! Reference source not found.** debe excluirse.**Error! Reference source not found.**

Renal

El metotrexato puede causar daño renal que puede llevar a la insuficiencia renal aguda.**Error! Reference source not found.** Se recomienda una minuciosa atención a la función renal, que incluyen una adecuada hidratación, alcalinización de la orina y determinación del metotrexato en suero y función renal.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de bomba de protones (IBP) y altas dosis de metotrexato, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.**Error! Reference source not found.**

Piel

Se han informado reacciones dermatológicas ocasionalmente mortales y severas, que incluyen necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, a los pocos días de la administración oral, intramuscular, intravenosa o de metotrexato intratecal.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

Las lesiones de psoriasis pueden ser agravadas por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta. La dermatitis por radiación y las quemaduras solares pueden ser “recordadas” por el uso del metotrexato.**Error! Reference source not found.**

Monitoreo de laboratorio

General

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

La evaluación basal debe incluir un hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas; enzimas hepáticas; prueba de infección de hepatitis B o C,**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.** pruebas de función renal y una radiografía de tórax.**Error! Reference source not found.**

Durante el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis, se recomienda el monitoreo de los parámetros siguientes: hematología, al menos mensualmente, niveles de enzimas hepáticas y función renal cada 1 a 2 meses.**Error! Reference source not found.** Se indica por lo general un monitoreo más frecuente durante el tratamiento antineoplásico. Durante la dosis inicial o cambio en la administración de la dosis, o durante los períodos de mayor riesgo de niveles elevados de metotrexato en la sangre (p. ej., deshidratación), se puede indicar también un monitoreo más frecuente.**Error! Reference source not found.**

Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar pueden ser útiles si hay sospecha de una enfermedad pulmonar (por ejemplo, neumonitis intersticial), especialmente si las mediciones basales están disponibles.**Error!**

Reference source not found.

Nivel de metotrexato

El monitoreo del nivel de metotrexato sérico puede reducir significativamente la toxicidad y la mortalidad, permitiendo el ajuste de la dosis de metotrexato y la implementación de medidas de rescate apropiadas.

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

Algunos pacientes pueden tener un retraso en la eliminación del metotrexato en ausencia de estas características. Es importante que los pacientes sean identificados en el plazo de 48 horas dado que la toxicidad del metotrexato puede no ser reversible si el rescate con ácido folínico adecuado se retrasa por más de un 42 a 48 horas.^{Error! Reference source not found.}

El método de monitoreo de las concentraciones del metotrexato varía de una institución a otra. El monitoreo de las concentraciones de metotrexato debería incluir la determinación de un nivel de metotrexato a las 24, 48 o 72 horas y la evaluación de la tasa de disminución de las concentraciones del metotrexato (para determinar cuánto tiempo debe continuar el rescate con ácido folínico).**Error!**

Reference source not found.

Poblaciones especiales

Uso en población pediátrica

La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos solamente se han establecido en la quimioterapia del cáncer y en la artritis reumatoide juvenil poliarticular.

Los estudios clínicos publicados que evalúan el uso del metotrexato en niños y adolescentes (es decir, pacientes de 2 a 16 años de edad) con ARJ demostraron una seguridad comparable a la observada en adultos con artritis reumatoide.**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**

Han ocurrido casos de sobredosis por un error de cálculo por vía intravenosa e intratecal de posología (sobre todo en los menores). Se debe prestar especial atención a la dosis de cálculo.

Se ha informado neurotoxicidad grave, que con frecuencia se manifiesta como convulsiones focales o generalizadas, con el aumento inesperado de frecuencia entre los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que fueron tratados con metotrexato intravenoso (1 g/m^2).**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**

Uso en adultos mayores

Se han informado toxicidades mortales relacionadas con la dosificación diaria inadvertida en lugar de semanal, en particular en pacientes ancianos. Se debe destacar al paciente que la dosis recomendada se administra cada semana para la artritis reumatoide y la psoriasis.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Agentes quimioterapéuticos

Se puede observar una mejora de la nefrotoxicidad cuando se administra metotrexato a altas dosis en combinación con un agente quimioterapéutico potencialmente nefrotóxico (p. ej., cisplatino).**Error! Reference source not found.**

Citarabina: El metotrexato intratecal que se administra concomitantemente con citarabina IV puede aumentar el riesgo de eventos adversos neurológicos severos, como dolor de cabeza, parálisis, coma y episodios similares a la apoplejía.**Error! Reference source not found.**

L-asparaginasa: Se ha informado la administración de L-asparaginasa para antagonizar el efecto del MTX.**Error! Reference source not found.**

Mercaptopurina: El metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de la mercaptopurina. Por lo tanto, la combinación de metotrexato y mercaptopurina puede requerir un ajuste de dosis.**Error! Reference source not found.**

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

Los NSAID no deben administrarse antes o concomitantemente con altas dosis de metotrexato tal como se utiliza en el tratamiento del osteosarcoma. La administración concomitante de NSAID con el tratamiento con metotrexato a altas dosis se ha informado para elevar y prolongar los niveles del metotrexato en suero, lo que da como resultado muertes a causa de la toxicidad hematológica severa (que incluyen supresión de la médula ósea y anemia aplásica) y toxicidad gastrointestinal.**Error! Reference source not found.**

Error! Reference source not found. Se han informado NSAID y salicilatos para reducir la secreción tubular del metotrexato en un modelo en animales y puede mejorar su toxicidad mediante el aumento de los niveles de metotrexato.**Error! Reference source not found.**

Error! Reference source not found. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administran de forma concomitante con dosis más bajas de metotrexato.

En el tratamiento de la artritis reumatoide con metotrexato, se pueden continuar la aspirina, los NSAID o los esteroides a bajas dosis.

La posibilidad de aumentar la toxicidad con el uso concomitante de NSAID, que incluyen salicilatos, no se ha explorado por completo. Los esteroides pueden reducirse gradualmente en los pacientes que responden al metotrexato. A pesar de las interacciones potenciales, estudios de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide por lo general han incluido el uso concurrente de los regímenes de dosificación constantes de los NSAID, sin dificultad.**Error! Reference source not found.** Sin embargo, las dosis de metotrexato utilizadas en la artritis reumatoide (7.5 a 15 mg/semana) son algo más bajas que las utilizadas en la psoriasis y las dosis más grandes podrían dar lugar a una toxicidad inesperada. El uso combinado de metotrexato con oro, penicilamina, hidroxiclороquina, sulfasalazina, no se ha estudiado y puede aumentar la incidencia de efectos adversos.

Inhibidor de bomba de protones

La administración concomitante de inhibidores de bomba de protones (IBP) con metotrexato puede disminuir la eliminación del metotrexato causando niveles plasmáticos elevados de metotrexato con signos clínicos y síntomas de toxicidad de metotrexato. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de IBP y altas dosis de metotrexato, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.**Error! Reference source not found.**

Antibióticos

Ciprofloxacina: El transporte tubular renal se ve disminuido por la ciprofloxacina, se debe monitorear con cuidado el uso de metotrexato con este medicamento.**Error! Reference source not found.**

Penicilinas y sulfonamidas: Las penicilinas y las sulfonamidas pueden reducir la eliminación renal del metotrexato; se ha observado toxicidad hematológica y gastrointestinal en combinación con dosis altas y bajas de metotrexato.**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**

Antibióticos orales: Los antibióticos orales, como la tetraciclina, cloranfenicol y antibióticos no absorbibles de amplio espectro, pueden disminuir la absorción intestinal del metotrexato o interferir con la circulación enterohepática al inhibir la flora intestinal y suprimiendo el metabolismo del metotrexato por bacterias.**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**

Se ha informado rara vez que la trimetoprima/sulfametoxazol aumente la supresión de la médula ósea en pacientes que recibieron metotrexato, probablemente por disminución de la secreción tubular o el efecto aditivo antifolato.**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**

El uso concurrente de la *pirimetamina* antiprotozoaria puede aumentar los efectos tóxicos del metotrexato, debido a un efecto aditivo antifolato.**Error! Reference source not found.**

Agentes hepatotóxicos

No se ha evaluado el potencial de aumento de la hepatotoxicidad cuando el metotrexato se administra con otros agentes hepatotóxicos. Sin embargo, se ha informado hepatotoxicidad en estos casos. Por lo tanto, se debe monitorear minuciosamente a los pacientes que reciben tratamiento concomitante con metotrexato y otros agentes hepatotóxicos potenciales (p. ej., leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) para un posible aumento del riesgo de hepatotoxicidad.**Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.**

Anestesia con óxido nitroso

El uso de la anestesia con óxido nitroso potencia el efecto del metotrexato en el metabolismo del folato, produciendo un aumento de toxicidad que se muestra como mielosupresión impredecible severa, estomatitis y neurotoxicidad con la administración intratecal. Este efecto se puede reducir mediante el uso del rescate con ácido folínico.

Probenecid

El transporte tubular renal se ve disminuido por el probenecid, se debe monitorear con cuidado el uso de metotrexato con este medicamento.**Error! Reference source not found.**

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Se ha informado que el metotrexato causa deterioro de la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en seres humanos, durante y por un corto período después del cese del tratamiento.^{Error! Reference source not found.}
Error! Reference source not found.

Embarazo

El metotrexato puede causar muerte fetal, embriotoxicidad, aborto o efectos teratogénicos cuando se administra a una mujer embarazada.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.** El metotrexato está contraindicado en pacientes embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

Las mujeres en edad fértil no deben iniciar el tratamiento con metotrexato hasta que se descarte el embarazo y deben recibir asesoramiento sobre el grave riesgo para el feto en caso de quedar embarazada durante el tratamiento.**Error! Reference source not found.** Se debe evitar el embarazo si cualquiera de los miembros de la pareja está recibiendo metotrexato.

No se ha establecido claramente el intervalo de tiempo óptimo entre el cese del tratamiento con metotrexato de cualquiera de los miembros de la pareja y el embarazo. Las recomendaciones bibliográficas publicadas para intervalos de tiempo varían de 3 meses a 1 año.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

El riesgo de efectos sobre la reproducción se debe discutir con los pacientes, tanto hombres como mujeres que consumen metotrexato.

Lactancia

El metotrexato se ha detectado en la leche materna humana y está contraindicado durante el amamantamiento.**Error! Reference source not found.**

Efectos sobre la habilidad para manejar y usar máquinas

Algunos de los efectos descritos en la Sección **Efectos indeseables** (p. ej., mareos, fatiga) pueden tener una influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Efectos indeseables**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

En general, la incidencia y la severidad de las reacciones adversas a los medicamentos están relacionadas con la dosis y frecuencia de administración. Se deben consultar las secciones pertinentes cuando se busca información sobre las reacciones adversas con metotrexato.

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas y dolores abdominales. Otros efectos adversos informados con más frecuencia son malestar, fatiga excesiva, escalofríos y fiebre, mareos y disminución de la resistencia a la infección. Las ulceraciones de la mucosa oral son usualmente los signos más tempranos de toxicidad.

Otras reacciones adversas con metotrexato que se han informado se enumeran a continuación por sistema de órganos y por frecuencia. En el entorno oncológico, el tratamiento concomitante y la enfermedad subyacente hacen que sea difícil la atribución específica de una reacción al metotrexato. Ver la Sección

Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso para obtener una referencia específica de los acontecimientos de importancia médica y de larga duración, que incluyen las de un tratamiento de larga duración o a altas dosis acumulativas (p. ej., toxicidad hepática).

Las categorías de frecuencia se definen como: Muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), Muy rara ($< 1/10,000$), Se desconoce (no se puede calcular de los datos disponibles).

Tabla 4. Tabla de las reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Raro	Sepsis ^{Error! Reference source not found.} Error! Reference source not found.
Se desconoce	Infecciones ^{Error! Reference source not found.} (incluida la sepsis mortal ^{Error! Reference source not found.}); neumonía; ^{Error! Reference source not found.} neumonía por <i>pneumocystis carinii</i> ; nocardiosis; histoplasmosis; criptococosis; <i>herpes zóster</i> ; ^{Error! Reference source not found.} hepatitis por <i>herpes simplex</i> ; <i>herpes simplex</i> diseminado; infección por citomegalovirus (incluida la neumonía citomegálica ^{Error! Reference source not found.}), reactivación de la infección por hepatitis B, ^{Error! Reference source not found.} empeoramiento de la infección por hepatitis C ^{Error! Reference source not found.}
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluso quistes y pólipos)	
Poco común	Linfoma ^{Error! Reference source not found.} (incluido el linfoma reversible)
Muy raro	Síndrome de lisis tumoral*
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
Poco común	Insuficiencia de la médula ósea, anemia, trombocitopenia
Muy raro	Anemia aplásica ^{Error! Reference source not found.}
Se desconoce	Agranulocitosis, ^{Error! Reference source not found.} pancitopenia, ^{Error! Reference source not found.} leucopenia, neutropenia, ^{Error! Reference source not found.} linfadenopatía y trastornos linfoproliferativos (incluida la reversible), ^{Error! Reference source not found.} eosinofilia, ^{Error! Reference source not found.} anemia megaloblástica
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco común	Reacciones anafilácticas ^{Error! Reference source not found.}
Muy raro	Hipogammaglobulinemia ^{Error! Reference source not found.}
Trastornos metabólicos y de nutrición	
Raro	Diabetes ^{Error! Reference source not found.}

Tabla 4. Tabla de las reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	
Raro	Cambios de humor, Error! Reference source not found. disfunción cognitiva transitoria Error! Reference source not found.
Trastornos del sistema nervioso	
Común	Parestesia Error! Reference source not found.
Poco común	Hemiparesia, encefalopatía /leucoencefalopatía*, convulsiones,* dolores de cabeza
Raro	Paresia, disartria, afasia, Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. somnolencia
Muy raro	Trastorno de los nervios craneales
Se desconoce	Aumento de presión del LCR, neurotoxicidad, aracnoiditis, paraplejia, estupor, ataxia, demencia, mareos
Trastornos oculares	
Raro	Visión borrosa, cambios visuales graves Error! Reference source not found.
Muy raro	Ceguera transitoria/pérdida de la visión, Error! Reference source not found. conjuntivitis
Trastornos cardíacos	
Raro	Hipotensión Error! Reference source not found.
Muy raro	Derrame pericárdico, pericarditis
Trastornos vasculares	
Raro	Eventos tromboembólicos (que incluyen trombosis cerebral, trombosis arterial, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, trombosis de la vena de la retina Error! Reference source not found.)
Muy raro	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Poco común	Neumonitis intersticial (que incluyen muertes), derrame pleural Error! Reference source not found.
Raro	Fibrosis respiratoria; Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. faringitis
Se desconoce	Enfermedad pulmonar intersticial crónica, alveolitis, Error! Reference source not found. disnea, dolor en el pecho, hipoxia, tos

Tabla 4. Tabla de las reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	
Poco común	Pancreatitis, Error! Reference source not found. disminución del apetito, vómitos, diarrea, estomatitis
Raro	Ulceración gastrointestinal y sangrado, melena, enteritis, Error! Reference source not found. gingivitis Error! Reference source not found.
Muy raro	Hematemesis Error! Reference source not found.
Se desconoce	Perforación intestinal, peritonitis no infecciosa, Error! Reference source not found. glositis, náuseas
Trastornos hepatobiliares	
Poco común	Elevaciones de las enzimas hepáticas
Raro	Fibrosis crónica y cirrosis, hepatitis aguda, hepatotoxicidad
Muy raro	Disminución de la albúmina sérica Error! Reference source not found.
Se desconoce	Insuficiencia hepática Error! Reference source not found.
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Poco común	Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson, alopecia
Raro	Eritema multiforme, erupciones eritematosas, erosión dolorosa de las placas psoriásicas Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. fotosensibilidad, ulceración de la piel, urticaria, acné, equimosis, trastorno de la pigmentación, prurito
Muy raro	Furunculosis, telangiectasia
Se desconoce	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, Error! Reference source not found. dermatitis, petequias
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos	
Raro	Artralgia/mialgia, osteoporosis, fracturas por estrés Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.
Se desconoce	Osteonecrosis
Trastornos renales y urinarios	
Poco común	Insuficiencia renal, nefropatía
Raro	Disuria Error! Reference source not found.

Reference source not found.**Error! Reference source not found.** intratecal y oral, a pesar de que también se ha informado sobredosis por vía intravenosa e intramuscular.

Los informes de sobredosis oral indican administración diaria accidental en lugar de semanal (dosis únicas o divididas). Los síntomas comúnmente informados tras una sobredosis oral incluyen los síntomas y signos informados en las dosis farmacológicas, especialmente las reacciones hematológicas y gastrointestinales. Por ejemplo, leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, mielosupresión, mucositis, estomatitis, úlceras orales, náuseas, vómitos, ulceración gastrointestinal.**Error! Reference source not found.** ^{Error! Reference source not found.} En algunos casos, no se informaron síntomas de sangrado gastrointestinal. Se han informado casos de muerte tras la sobredosis crónica en la autoadministración posológica para la artritis reumatoide y la psoriasis. En estos casos, también se informaron eventos como sepsis o shock séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

Los síntomas de sobredosis intratecal son en general síntomas del sistema nervioso central (SNC), que incluyen dolor de cabeza, náuseas y vómitos, convulsiones y encefalopatía tóxica aguda. En algunos casos, no se informaron síntomas.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.** Se han informado casos de muerte tras una sobredosis intratecal. En estos casos, se ha informado también una hernia cerebelosa asociada a aumento de la presión intracraneal y encefalopatía tóxica aguda.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

Tratamiento recomendado

El ácido folínico está indicado para disminuir la toxicidad y contrarrestar el efecto de la sobredosis de metotrexato administrada inadvertidamente. La administración de ácido folínico debe comenzar tan pronto como sea posible. Como el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y ácido folínico aumenta, disminuye la efectividad del ácido folínico para contrarrestar la toxicidad. El monitoreo de la concentración de metotrexato en suero es esencial en la determinación de la dosis óptima y la duración del tratamiento con ácido folínico.

En casos de sobredosis masiva, es posible que se necesite hidratación y alcalinización urinaria para impedir la precipitación del metotrexato o sus metabolitos en los túbulos renales.**Error! Reference source not found.** Ni la hemodiálisis estándar ni la diálisis peritoneal han demostrado que mejore la eliminación de metotrexato.**Error! Reference source not found.** Sin embargo, la eliminación efectiva del metotrexato se ha informado con hemodiálisis aguda e intermitente utilizando un dializador de flujo alto.**Error! Reference source not found.**

La sobredosis intratecal accidental puede requerir ácido folínico sistémico intensivo de apoyo, de alta dosis (intravenosa), diuresis alcalina y drenaje de LCR rápido y perfusión ventriculolumbar.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

Hay informes de casos publicados sobre el tratamiento G2 de carboxipeptidasa intravenosa e intratecal para acelerar la eliminación de metotrexato en los casos de sobredosis.**Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.****Error! Reference source not found.**

No todas las presentaciones comerciales se encuentran disponibles en cada país.

Para mayor información contactar al departamento de información médica de Pfizer a:
info.medica@pfizer.com

Fecha de Revisión: 16 de Febrero del 2017

Documento de referencia: CDS versión 5.0

Para la región de Centroamérica y Caribe ver información referente a titular, fabricante y empacador en el empaque secundario.