



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	METOTREXATO
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	2,5 mg
Presentación:	Estuche por 10 blísteres de PVC ámbar/ AL con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	BIOZENTA LIFE SCIENCE PVT. LTD., Himachal Pradesh, India. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-22-076-L01
Fecha de Inscripción:	16 de diciembre de 2022.
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Metotrexato	2,5 mg*
*Se adiciona un 3 % de exceso.	
Lactosa anhidra	105,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.
Indicaciones terapéuticas:	
Enfermedades neoplásicas:	
Coriocarcinoma.	
Corioadenoma destruens.	
Mola hidatiforme.	

Leucemia linfoblástica aguda.

Cáncer de mama.

Cánceres epidermoides 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 de curso poliarticular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al metotrexato o a cualquier excipiente de la formulación. Contiene lactosa, no administrar a pacientes con intolerancia a la lactosa.

No debe administrarse metotrexato a pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que padezcan de alcoholismo, enfermedad alcohólica del hígado u otras enfermedades hepáticas crónicas. Evidencia patente o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia. Discrasias sanguíneas preexistentes, como la hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, o anemia significativa. Embarazo. Lactancia.

Precauciones:

Es necesario vigilar estrechamente a los pacientes en tratamiento con metotrexato. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan tempranamente. Cuando ocurren tales reacciones adversas, la dosis debe ser reducida o descontinuada, además de implementar las medidas correctivas necesarias. Si el tratamiento con metotrexato se reinicia, 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 hacer énfasis al paciente acerca de que la dosis recomendada para artritis reumatoide y psoriasis es semanal y que su administración en forma errónea diariamente de la dosis recomendada ha tenido como consecuencia una toxicidad mortal.

Antes del inicio de la terapia con metotrexato o su reinstitución después de un período de descanso, debe considerarse el historial y hacerse la valoración de la función renal, función hepática, elementos sanguíneos, examen físico y ensayos de laboratorio. Si se detecta cualquier anomalía en los ensayos de laboratorio o biopsia del hígado antes de iniciar el tratamiento, o se desarrolla durante la terapia, el tratamiento con metotrexato no debe instituirse o debe descontinarse. Si estas anomalías retornan a la normalidad dentro de las dos semanas, el tratamiento debe comenzarse nuevamente a discreción del médico.

La diarrea y estomatitis ulcerativa precisan la interrupción inmediata del tratamiento, de lo contrario, pueden ocurrir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal. El metotrexato debe ser utilizado con extrema precaución en casos de enfermedad por úlcera péptica o colitis ulcerativa.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Metotrexato debe usarse solamente por médicos con experiencia en la quimioterapia con antimetabolitos.

En virtud del potencial de reacciones tóxicas serias, el médico debe informar al paciente acerca de los riesgos que implica el tratamiento con esta sustancia, además de que el paciente debe estar bajo supervisión médica constante.

El médico debe especificar al paciente el día que debe tomar el metotrexato y debe estar seguro que el paciente haya entendido la importancia de que el metotrexato debe tomarse solamente una vez a la semana, en casos de artritis reumatoide y psoriasis.

Metotrexato tiene el potencial de toxicidad grave y algunas veces fatal. Los efectos tóxicos pueden estar relacionados en frecuencia y severidad a la dosis o la frecuencia de la administración, pero han sido observados con todas las dosis y pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Los pacientes deben observarse estrechamente y deben estar informados para signos y síntomas tempranos de toxicidad.

La enfermedad pulmonar inducida por el metotrexato, incluyendo neumonitis intersticial crónica o aguda, puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento y ha sido observada con dosis bajas. No siempre es del todo reversible y se han reportado fallecimientos. Los síntomas pulmonares (especialmente la tos seca sin expectoración) pueden requerir la interrupción del tratamiento y una evaluación minuciosa.

Se ha reportado que el metotrexato causa muertes fetales y/o anomalías congénitas. No se recomienda el uso de metotrexato para el tratamiento de enfermedades neoplásicas en mujeres con potencial reproductivo, a menos que exista clara evidencia de que los beneficios esperados sobrepasan los riesgos considerados.

Se han reportado muertes con el uso del metotrexato en el tratamiento de psoriasis.

En el tratamiento de psoriasis, el metotrexato se debe restringir a la psoriasis severa, recalcitrante e incapacitante, la cual no responde a otras formas de terapia, pero solamente cuando el diagnóstico se haya establecido por biopsia y/o después de la consulta dermatológica. Se indica precaución en presencia de daño del hígado preexistente o de deterioro de la función hepática. Debe evitarse el uso concomitante de otras drogas con potencial hepatotóxico (incluyendo el alcohol).

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

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos han sido establecidas, sólo en la quimioterapia antineoplásica y en artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.

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

Uso geriátrico: Debido a disminución en la función hepática y renal, así como a disminución en la reserva de folatos en los pacientes geriátricos, deben considerarse dosis relativamente bajas y estos pacientes deberán vigilarse estrechamente en busca de signos tempranos de toxicidad.

Efectos indeseables:

La reacción secundaria más común cuando se utiliza el metotrexato es la estomatitis ulcerativa, así como leucopenia, náusea y trastornos abdominales, otras alteraciones que se relacionan directamente con la dosis que se utiliza de metotrexato es el malestar general, la fatiga, escalofríos, fiebre, mareos y abatimiento de las defensas para las infecciones.

Las reacciones secundarias más comúnmente encontradas en la piel son dermatopatía eritematosa, prurito, urticaria, fotosensibilidad, despigmentación, alopecia, equimosis, telangiectasias, acné, furunculosis y se ha visto un agravamiento de las lesiones psoriásicas por la exposición concomitante a radiaciones ultravioleta.

Las alteraciones en sangre cuando se utiliza metotrexato puede ser depresión de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipogammaglobulinemia, hemorragias, sepsis.

Otras alteraciones que pueden presentarse en los pacientes tratados con metotrexato son gingivitis, faringitis, estomatitis, anorexia, vómito, diarrea, hematemesis, melena, ulceraciones gastrointestinales, enteritis, alteraciones tóxicas en el hígado, insuficiencia renal con azoemia, cistitis, hematuria, ovogénesis y espermatogénesis defectuosa, oligospermia transitoria, disfunción menstrual, infertilidad, aborto, defectos fetales, neumonitis intersticial, cefalea, somnolencia, visión borrosa, afasia, hemiparesias, crisis convulsivas.

Cuando los pacientes han recibido dosis intravenosas de metotrexato pueden presentarse leucoencefalopatías, cuando su administración es intratecal pueden aparecer signos de toxicidad como aracnoiditis, cefalea, dolor de espalda, rigidez de nuca, fiebre y paresias, usualmente con alteraciones transitorias

En algunos pacientes manejados con metotrexato se ha presentado diabetes, osteoporosis, anomalías tisulares y muerte súbita.

Posología y modo de administración-

Advertencia importante sobre la dosificación del Metotrexato.

En el tratamiento de la psoriasis y la artritis reumatoide, Metotrexato debe usarse solamente una vez a la semana. Errores en la dosificación del uso de Metotrexato pueden dar como resultados reacciones adversas, incluyendo la muerte.

Psoriasis

La dosis usual es 5-25 mg tomados una vez por semana, iniciando con una dosis baja e incrementándola, si fuera necesario.

El médico debe especificar el día de la semana de la toma de la prescripción.

Artritis Reumatoide

La dosis usual es 7.5-15 mg una vez a la semana. El esquema puede ajustarse gradualmente para alcanzar una respuesta óptima pero no debe exceder una dosis semanal total de 20 mg.

El médico debe especificar el día de la semana de la toma de la prescripción.

Pacientes con deterioro renal

Metotrexato se excreta en gran parte por los riñones, por lo tanto debe usarse con precaución en pacientes con deterioro de la función renal.

La dosis debe ajustarse como sigue:

Tabla 1. Ajustes de dosis para metotrexato, dosis <math>< 100 \text{ mg/m}^2</math> en pacientes con deterioro renal

Aclaramiento de la Creatinina (ml/min)	% Dosis estándar a Administrar
>60	100
30-59	50
<30	No se debe administrar Metotrexato

Pacientes con deterioro hepático

Metotrexato debe administrarse con gran precaución a pacientes con enfermedad del hígado, previa o actual, especialmente si es debida al alcohol. Metotrexato está contraindicado si los valores de bilirrubina son > 5 mg/dl (85.5 $\mu\text{mol/l}$).

Pacientes con acumulación de fluido patológico

La eliminación de metotrexato se reduce en pacientes con acumulación patológica de fluido (fluidos del tercer espacio) tales como ascites o efusiones pleurales, que pueden llevar a un período prolongado de eliminación del metotrexato del plasma y a una toxicidad inesperada. Las efusiones pleurales y la ascites se deben drenar antes de iniciar el tratamiento con metotrexato. La dosis del metotrexato se debe reducir de acuerdo con las concentraciones del metotrexato en suero.

Ancianos

Metotrexato debe usarse con precaución extrema en los pacientes ancianos. La reducción de la dosis debe considerarse debido a la reducción de la función hepática y renal, así como a las reservas bajas de folato que ocurren con el aumento de la edad.

Niños

Metotrexato no se recomienda en niños por debajo de 3 años, ya que los datos de seguridad y eficacia disponibles para esta población son insuficientes.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción.

Metotrexato está unido ampliamente a las proteínas y puede ser desplazado por ciertos fármacos tales como salicilatos, hipoglucémicos, diuréticos, sulfonamidas, difenilhidantoínas, tetraciclinas, cloramfenicol y ácido p-aminobenzoico y agentes ácidos anti-inflamatorios, causando un incremento potencial de la toxicidad cuando se usan conjuntamente.

El uso concomitante de otros fármacos con potencial nefrotóxico, mielotóxico o hepatotóxico, tales como leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides y alcohol deben evitarse.

Las preparaciones de vitaminas conteniendo ácido fólico o sus derivados pueden disminuir la efectividad del metotrexato.

Debe tenerse precaución cuando se utilizan AINEs y salicilatos conjuntamente con metotrexato. Se ha reportado que estos fármacos reducen la secreción tubular del metotrexato y por lo tanto puede aumentar su toxicidad. El uso concomitante de AINEs y salicilatos se ha asociado con toxicidad fatal por el metotrexato.

Sin embargo, los pacientes que usan regímenes de dosificación constante de AINEs han recibido dosis concomitantes de metotrexato sin que se observen problemas. Se recomienda que la dosificación del metotrexato se controle cuidadosamente durante el tratamiento con AINEs.

Sobredosis:

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

Los 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. En estos casos, se reportaron eventos como sepsis o choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Tratamiento recomendado: Leucovorina está indicada para disminuir y contrarrestar los efectos de sobredosis administrada accidentalmente de metotrexato. La administración de Leucovorina debe emprenderse a la mayor brevedad posible. La efectividad de Leucovorina para contrarrestar la toxicidad del metotrexato disminuye, tanto como aumenta el intervalo entre la iniciación de la administración del metotrexato y de Leucovorina. Es esencial monitorear la concentración sérica del metotrexato para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con Leucovorina.

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

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC. L01BA01.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Agentes antineoplásicos. Antimetabolito, Análogos del ácido fólico.

El metotrexato inhibe la enzima dihidrofólica-reductasa ácida. Los dihidrofolatos deben ser reducidos a tetrahidrofolatos por esta enzima, antes que puedan ser utilizados como acarreadores de grupos de un carbono, en la síntesis de nucleótidos purínicos y timidínicos. Así pues, el metotrexato interfiere con la síntesis de DNA, la reparación y replicación celular.

Los tejidos de proliferación intensa, como los cánceres, médula ósea, tejidos fetales, mucosa intestinal y bucal y células de vejiga urinaria son en general más sensibles a este efecto del metotrexato.

Cuando la proliferación celular en tejidos malignos es mayor que en la mayoría de los tejidos normales, 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. Se desconoce en el tratamiento de la artritis reumatoide el mecanismo preciso de acción de metotrexato. El metotrexato es utilizado tanto como monoterapia como en combinación con otras intervenciones. El metotrexato es clasificado como un medicamento antirreumático modificador de la enfermedad en el tratamiento de artritis reumatoide.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: La absorción oral en adultos parece ser dependiente de la dosis. Los niveles séricos máximos se alcanzan en 1 ó 2 horas. Dosis de 30 mg/m² o menores de metotrexato por lo general se absorben de manera satisfactoria, con biodisponibilidad cercana a 60%. La absorción de dosis mayores de 80 mg/m² es significativamente menor, lo que podría deberse a un efecto de saturación.

En pacientes pediátricos leucémicos, la absorción oral de metotrexato también parece ser dependiente de la dosis y se ha informado gran variabilidad (23-95%). 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). 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) y fracción de dosis absorbida. Se ha reportado que la absorción de dosis mayores a 40 mg/m² 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 artritis reumatoide juvenil. Después de la administración oral de metotrexato en dosis de 6.4 a 11.2 mg/m²/semana en pacientes pediátricos con ARJ, las concentraciones séricas promedio fueron 0.59 micromolar (rango de 0.03 a 1.40) a una hora 0.44 micromolar (rango de 0.01 a 1.00) a 2 horas y 0.29 micromolar (rango de 0.06 a 0.58) a 3 horas. En pacientes pediátricos que reciben metotrexato para tratar la leucemia linfocítica aguda (6.3 a 30 mg/m²), o para la artritis reumatoide juvenil (3.75 a 26.2 mg/m²) se ha reportado que la vida media terminal está en un rango de 0.7 a 5.8 horas ó 0.9 a 2.3 horas, respectivamente.

La biodisponibilidad del metotrexato administrado por vía oral se reduce con los alimentos, especialmente con productos lácteos.

Distribución: Después de su administración intravenosa, el volumen inicial de distribución es aproximadamente de 0.18 l/kg (18% del peso corporal), y la distribución del volumen de equilibrio dinámico es de aproximadamente 0.4 a 0.8 l/kg (40 a 80% del peso corporal). El metotrexato compite con los 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 (100 μM), la difusión pasiva es la vía principal por la que se alcanzan concentraciones intracelulares efectivas. En el plasma, el metotrexato está unido a proteínas en aproximadamente 50%.

El 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.

En perros, las concentraciones del medicamento 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 no inflamadas.

Metabolismo: Después de su absorción, el metotrexato es objeto de biotransformación hepática e intracelular que lo transforma en sus formas poliglutamadas que pueden ser reconvertidas en metotrexato por acción de las enzimas hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato-reductasa y de la timidilato-sintetasa. Pequeñas cantidades de poliglutamatos de metotrexato permanecen en los tejidos durante periodos prolongados. La retención y prolongada acción farmacológica 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-hidroxi metotrexato. La acumulación de éste puede resultar significativa cuando se usan dosis altas en el tratamiento del sarcoma osteogénico. La hidrosolubilidad del 7-hidroxi metotrexato 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 del metotrexato es de aproximadamente 3 a 10 horas en pacientes sometidos a tratamiento de psoriasis, artritis reumatoide o cáncer (este último a dosis bajas, menores de 30 mg/m²). Se incrementa hasta 8 a 15 horas en pacientes que reciben dosis altas del fármaco.

En pacientes pediátricos que reciben metotrexato para leucemia linfocítica aguda (6.3 a 30 mg/m²) o para ARJ (3.75 a 26.2 mg/m²) la vida media terminal reportada es de 0.7 a 5.8 horas o de 0.9 a 2.3 horas, respectivamente.

Excreción: La vía principal de eliminación es la excreción renal, que depende tanto de la dosis como de la vía de administración. Tras la administración intravenosa, 80 a 90% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina a las 24 horas. Ocurre excreción biliar limitada, menor a 10% de la dosis administrada. Se ha propuesto recirculación enterohepática de metotrexato.

La excreción renal ocurre por filtración glomerular y secreción tubular activa. Se ha observado eliminación no lineal debida 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 el deterioro de la función renal. Hay informes de correlación excelente entre la depuración de metotrexato y la de creatinina endógena.

Las tasas de depuración del metotrexato son muy variables y por lo general disminuyen con dosis altas. Entre los factores causales de su toxicidad es importante la depuración lenta del fármaco. 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 a raíz de deterioro de la función, 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 Leucovorina durante la fase final de la eliminación plasmática del metotrexato.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Seguir las instructivas regionales vigentes para el uso de agentes contra el cáncer.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 16 de diciembre de 2022.