

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	METOTREXATO
Forma farmacéutica:	Inyección IM, IT, IV e infusión IV
Fortaleza:	25 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 2 ó 20 mL . Estuche por 10 ó 25 bulbos de vidrio incoloro con 2 mL cada uno. Estuche por 16 ó 20 bulbos de vidrio incoloro con 20 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) CITOSTÁTICOS. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-16-171-L01
Fecha de Inscripción:	22 de septiembre de 2016.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Metotrexato	25,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar y transportar de 2 a 8 °C. Protégase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Quimioterapia antineoplásica:

Tratamiento del coriocarcinoma gestacional, coriocarcinoma destructivo y lunar hidatiforme.

Leucemia linfocítica aguda:

Profilaxis y tratamiento de leucemias meníngeas y terapia de mantenimiento en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Se emplea sola o en combinación con otros agentes antineoplásicos en cáncer de mama, cánceres epidermoides de cabeza y cuello, micosis fungoides avanzada, sarcoma osteogénico, carcinoma de vejiga, tumores trofoblásticos, carcinoma de pulmón especialmente sobre células escamosas y del tipo pequeñas.

En terapia de combinación en el tratamiento de linfomas no Hodgkin.

Artritis reumatoide.

Psoriasis: artritis psoriásica, pero sólo cuando la gravedad lo requiera y hayan fracasado otras formas de tratamiento.

Polimiositosis, sarcoidosis, síndrome de Reiter.

Contraindicaciones:

Embarazo: Categoría de riesgo D.

Lactancia.

Varicela existente o resistente.

Herpes zoster.

Insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática.

Discrasias sanguíneas.

Deberá evaluarse la relación riesgo-beneficio en presencia de ascitis, obstrucción gastrointestinal, derrame peritoneal o pleural, disfunción renal, depresión de la médula ósea, antecedentes de gota, cálculos renales, disfunción hepática, infección, úlcera péptica y colitis ulcerosa.

Precauciones:

Alcohol: Las bebidas alcohólicas pueden aumentar la hepatotoxicidad.

Embarazo: Atraviesa la placenta y produce efectos adversos en el feto.

Lactancia: Se excreta por la leche materna, lo que implica riesgos para el lactante (mutagenicidad y carcinogenicidad).

Debe tenerse precaución en neonatos y lactantes ya que la función hepática y renal es reducida, se recomienda precaución en pacientes geriátricos, debido a una posible disminución de la función de la función renal.

Se debe vigilar periódicamente leucocitos, plaquetas, función renal y hepática.

Precaución en casos de infección, úlcera péptica, colitis ulcerativa y debilidad.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Si durante el tratamiento apareciese infección bacteriana, se suspenderá dicho tratamiento y se indicará el antibiótico adecuado.

Las dosis administradas por vía intratecal son transportadas al sistema cardiovascular, y pueden provocar una toxicidad sistémica inesperada. La penetración del metotrexato en el líquido pleural, tejidos edematosos u otros terceros espacios que actúan como reservorios, pueden traducirse a una semivida mayor en suero y que se alcancen por lo tanto niveles tóxicos.

Al poseer acción inmunosupresora, deberá evitarse la aplicación de vacunas durante su empleo.

No es aconsejable la utilización de sustancias potencialmente hepatotóxicas (incluido el alcohol) concomitantemente.

No se deben mezclar otras drogas con metotrexato en el mismo recipiente de infusión.

Deberán estar las preparaciones protegidas de la luz directa del sol.

El metotrexato no es vesicante y no debiera causar daño si se pone en contacto con la piel.

Es claro que debe lavarse inmediatamente con agua para quitarlo. Cualquier escozor puede ser tratado con una crema emoliente.

Si hay cualquier peligro de absorción sistémica de cantidades significativas de metotrexato, por cualquier ruta, se puede tratar con Leucovorin.

Las preparaciones citotóxicas no deben ser manejadas por personal embarazado.

Efectos indeseables:

Las más frecuentes son estomatitis ulcerosa, gingivitis y faringitis, hematemesis, diarrea, hematuria, artralgias y edemas. Además produce anorexia, náuseas, vómitos y alopecia.

Con la administración intratecal pueden aparecer visión borrosa, confusión, mareos, somnolencia, cefaleas, crisis convulsivas o cansancio no habitual.

Por toxicidad del SNC pueden aparecer confusión, visión borrosa, mareos y cefaleas.

Pueden producirse reacciones de fotosensibilidad principalmente en pacientes con psoriasis.

También produce oligospermia transitoria, infertilidad, trastornos menstruales, neumonitis y osteoporosis.

Muchas reacciones adversas son inevitables y representan su acción farmacológica; por ejemplo leucopenia y trombocitopenia, que se emplean como indicadores de la eficacia de la medicación y facilitan el ajuste de la dosificación individual.

Posología y modo de administración:

Leucemia linfoblástica aguda:

Dosis de mantenimiento de 15 a 30 mg/m² de superficie corporal 1 ó 2 veces a la semana por vía oral o intramuscular con otros agentes como la mercaptopurina; alternativamente, 2.5 mg/Kg iv. cada 14 días.

La leucemia meníngea puede ser tratada en adultos con 12 mg/m² de superficie corporal por vía intratecal 1 ó 2 veces a la semana.

Niños:

6 mg/m² superficie corporal en menor de un año, 8 mg en niños de un año, en niños de 2 años y 12 mg a partir de los 3 años.

Coriocarcinoma:

1 a 30 mg/día por vía oral o intramuscular durante 5 días en intervalos de 1 a 2 semanas, 3 a 5 veces. Alternativamente, 0.5 a 1 mg/Kg hasta un máximo de 60 mg intramuscular cada 48 horas por 4 dosis, seguido por ácido folínico de rescate, y repetir con intervalos de 7 días (la quimioterapia combinada es necesaria en pacientes con estasis).

Cáncer de mamas:

10 a 60 mg/m² de superficie corporal en combinación con ciclofosfamida y fluorouracilo.

Linfosarcoma avanzado:

0.65 a 2.5 mg/Kg en combinación con otros antineoplásicos.

Linfoma Burkitt:

10 a 25 mg al día por vía oral durante 4 o 5 días repitiendo después de un intervalo de 7 a 10 días.

Micosis fungoide:

De 2.5 a 10 mg/día, por vía oral para inducir remisión; alternatively, 50 mg a la semana en dosis única o en 2 dosis intramuscular.

Osteosarcoma:

De 12 a 15 g/m² de superficie corporal en infusión intravenosa asociado al ácido folínico en terapia combinada adyuvante (estas dosis altas también han sido empleadas en otras enfermedades malignas, incluyendo carcinoma de pulmón, cabeza y cuello).

Psoriasis:

De 10 a 25 mg vía oral, intramuscular o intravenosa una vez a la semana hasta un máximo de 50 mg a la semana.

Artritis reumatoide y síndrome de Reiter:

7.5 mg por vía oral a la semana.

En niños se utiliza como antineoplásico de 20 a 30 mg/m² de superficie corporal por vía oral una vez a la semana o de 20 a 30 mg/m² de superficie corporal por vía intramuscular una vez a la semana.

Cuando se administran dosis altas de metotrexato por infusión intravenosa, la dosis total se diluye en solución de dextrosa al 5 %.

Las preparaciones parenterales son estables durante 24 horas cuando se diluyen con los siguientes líquidos para infusión intravenosa: cloruro de sodio al 0.9 %, glucosa, cloruro de sodio y glucosa, cloruro de sodio compuesto (inyección de Ringer); lactato de sodio compuesto (inyección de Ringer lactato).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El metotrexato tiene un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, pudiendo ser desplazado de las mismas por ciertos fármacos como los salicilatos, sulfonamidas, difenilhidantoína, tetraciclinas, cloramfenicol, ácido aminobenzoico y antiinflamatorios. El citado desplazamiento originaría un aumento del metotrexato libre en el plasma y consiguientemente un mayor riesgo de toxicidad.

Deberá tenerse precaución, cuando se administren, en forma concomitante, antiinflamatorios no esteroideos y salicilatos con metotrexato, aumenta el riesgo de agranulocitosis, se ha reportado que estos medicamentos reducen la secreción tubular del metotrexato en un modelo animal, y por lo tanto, pueden aumentar su toxicidad. Especialmente con ketoprofeno conviene cesar su administración al menos 12 horas antes de la administración con metotrexato. Si es necesaria la utilización de antiinflamatorios no esteroideos se recomienda que la dosificación de metotrexato sea cuidadosamente controlada.

El transporte tubular renal está también disminuido por el probenecid por lo que el empleo del metotrexato con este fármaco deberá controlarse cuidadosamente.

El carbón activado disminuye los niveles plasmáticos del metotrexato administrado por vía intravenosa.

No debe emplearse concomitantemente con etretinato, ácido fólico y fenitoína.

El metotrexato por vía intratecal con el aciclovir aumenta el riesgo de toxicidad, puede producir anomalías neurológicas.

La citarabina puede producir un efecto citotóxico sinérgico.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Atraviesa la placenta y produce efectos adversos en el feto.

Lactancia: Se excreta por la leche materna, lo que implica riesgos para el lactante

(mutagenicidad y carcinogenicidad).

Debe tenerse precaución en neonatos y lactantes ya que la función hepática y renal es reducida.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

La sobredosificación de metotrexato el folinato de calcio (Leucovorin) es el antídoto para neutralizar los efectos tóxicos inmediatos del metotrexato sobre el sistema hematopoyético.

Puede ser administrado por vía oral, intramuscular, o por inyección de bolo o infusión intravenosa.

En casos de sobredosificación accidental, se debe administrar una dosis de folinato de calcio igual o más elevado que la dosis usada de metotrexato dentro de la primera hora, así como dosis adicionales si hacen falta.

Puede requerirse otra terapia de apoyo como transfusión sanguínea y diálisis renal.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AX03

Grupo Farmacológico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes inmunosupresores, Agentes inmunosupresores, Otros agentes inmunosupresores

El metotrexato, un derivado del ácido fólico, pertenece a la clase de agentes citotóxicos conocidos como antimetabolitos.

Mecanismo de acción: El metotrexato es específico en la fase S del ciclo de división celular. La actividad se debe a la inhibición de la síntesis de ADN, ARN, timidilato y proteínas como resultado de la unión relativamente irreversible con la dihidrofolato reductasa, lo que evita la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato activo. En el crecimiento de las células que proliferan rápidamente (células malignas, células epiteliales en psoriasis, médula de los huesos, en células fetales, en mucosa intestinal y bucal) el metotrexato ejerce su máximo efecto. Cuando la proliferación de células en el tejido maligno es mayor que en los tejidos normales, el metotrexato impide el crecimiento maligno sin daño reversible a los tejidos normales. No se sabe cuál es el mecanismo de acción en artritis reumatoide. Puede que sea a través de un efecto sobre el sistema inmunológico. Aminora los síntomas de la inflamación pero no hay evidencia de que produzca remisión de la artritis reumatoide. En alta dosis seguida por rescate con Leucovorin, se usa como parte del tratamiento en pacientes con osteosarcoma no metastásico.

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

Absorción: Es en general completamente absorbido después de la inyección parenteral alcanzando una concentración máxima en el suero de 30 a 60 minutos. En el suero, se encuentra unido a proteínas en aproximadamente un 50 %. No penetra la barrera cerebroespinal.

Volumen de distribución: Después de la inyección intravenosa, el volumen inicial de distribución es aproximadamente de 0,18 L/kg y en estado estacionario es aproximadamente de 0,4 a 0,8 L/kg.

Metabolismo: Después de la absorción sufre metabolismo hepático e intracelular a formas poliglutamadas, las cuales pueden ser enzimáticamente hidrolizadas.

Distribución: Aproximadamente el 50 % de la droga absorbida se une a las proteínas plasmáticas. Atraviesa la barrera hematoencefálica (de la sangre al SNC) solamente en cantidades limitadas; sin embargo, pasa significativamente a la circulación general después de la administración intratecal.

Vida media: La vida media es aproximadamente de 3 a 10 horas para pacientes que reciben bajas dosis de terapia antineoplásica. Para pacientes en altas dosis de metotrexato, la vida media es entre 8 y 15 horas.

La velocidad de aclaramiento es amplia y generalmente disminuye en dosis altas.

Excreción: Renal en dependencia de la dosis y la vía de administración. Del 40 al 90 % inalterado; poca excreción biliar (generalmente, el 10 % o menos).

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

Se recomienda un manejo cuidadoso en la preparación y disposición de agentes antineoplásicos.

El personal debe estar capacitado.

La superficie de trabajo debe estar cubierta con papel absorbente.

Se deben usar guantes y anteojos protectores para evitar que la droga haga contacto accidental con la piel o los ojos. Si el cisplatino se pone en contacto con la piel y ojos, deberá lavarse inmediatamente con abundante agua para su eliminación durante 15 minutos. Cualquier escozor puede ser tratado con una crema emoliente.

Las preparaciones citotóxicas no deben ser manejadas por mujeres embarazadas. El producto puede ser diluido con cloruro de sodio 0,9 % y dextrosa al 5 %. Cualquier material derramado o de desecho debe ser destruido por incineración.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de febrero de 2022.