

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PMS-METHOTREXATE
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	2,5 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	PHARMASCIENCE INC., Quebec, Canadá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	PHARMASCIENCE INC., Quebec, Canadá. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	044-23D2
Fecha de Inscripción:	23 de octubre de 2023.
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Metotrexato (en su forma disódica)	2,5 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 15 a 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Pms- methotrexate está indicado en enfermedades neoplásicas.

Coriocarcinoma: como quimioterapia única o en combinación con otros drogas.

Leucemia Linfoblástica Aguda: como terapia de mantenimiento.

Cáncer de cabeza y cuello: en combinación con otras quimioterapias.

Metástasis de primario desconocido: como quimioterapia de combinación paliativa.

Linfoma de Burkitt.

Etapas avanzadas del linfoma infantil (III y IV, St. Jude's Childrens' Research Hospital Staging System).

Casos avanzados de micosis fungoide (linfoma cutáneo de células T).

Pms-METHOTREXATE está indicado como Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad (FAME) en las siguientes enfermedades en las que fallan las intervenciones terapéuticas estándar:

Psoriasis severa incapacitante/artritis psoriásica.

Artritis reumatoide (AR) grave e incapacitante

Artritis seronegativas severas incapacitantes.

En el tratamiento de la psoriasis, Pms-METHOTREXATE debe restringirse a la psoriasis grave recalcitrante e incapacitante, que no responde adecuadamente a otras formas de terapia, pero solo cuando el diagnóstico se ha establecido después de una consulta dermatológica.

Geriatría (≥ 65 años)

La farmacología clínica de Pms-METHOTREXATE no ha sido bien estudiada en personas mayores.

Debido a la disminución de la función hepática y renal, así como a la disminución de las reservas de folato en esta población, se deben considerar dosis relativamente bajas y estos pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos tempranos de toxicidad.

Pediatría (< 18 años)

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos, excepto en la quimioterapia contra el cáncer. Por lo tanto, pms-METHOTREXATE no debe usarse como DMARD en pacientes pediátricos.

Contraindicaciones:

Pms-METHOTREXATE está contraindicado:

En pacientes que son hipersensibles a este medicamento o a cualquier ingrediente en la formulación o componente del recipiente.

En pacientes embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide y debe usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas sólo cuando el beneficio potencial supere el riesgo para el feto.

En mujeres en edad fértil hasta que se descarte el embarazo.

En madres lactantes.

En pacientes con psoriasis o artritis reumatoide con alcoholismo, enfermedad hepática alcohólica u otra enfermedad hepática crónica.

En pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que tienen evidencia manifiesta o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia.

En pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que tengan discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia importante.

En pacientes con insuficiencia renal grave, incluida la enfermedad renal terminal con y sin diálisis. Con anestesia con óxido nitroso.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

General:

Se han informado toxicidades fatales relacionadas con dosis diarias inadvertidas en lugar de semanales, particularmente en pacientes de edad avanzada. Se debe enfatizar al paciente que la dosis recomendada se toma semanalmente para la artritis reumatoide y la psoriasis, y que el uso diario de la dosis semanal recomendada ha llevado a una toxicidad fatal.

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves (que pueden ser fatales), el metotrexato debe usarse solo en enfermedades neoplásicas (como se indica) o en pacientes con enfermedades graves, recalcitrantes e incapacitantes.

Psoriasis o artritis reumatoide que no responden adecuadamente a otras formas de terapia. El paciente debe ser informado por el médico de los riesgos involucrados y debe estar bajo la supervisión constante de un médico.

Los efectos tóxicos pueden estar relacionados en frecuencia y gravedad con la dosis o la frecuencia de administración, pero se han observado en todas las dosis. Debido a que pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia, es necesario seguir de cerca a los pacientes que toman metotrexato. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan a tiempo.

Cuando ocurren tales reacciones, se debe reducir la dosis del medicamento o suspenderlo y se deben tomar las medidas correctivas apropiadas. Si es necesario, esto podría incluir el uso de leucovorina cálcica y/o hemodiálisis intermitente aguda con un dializador de alto flujo (ver SOBREDOSIS). Si se reinstituye la terapia con metotrexato, debe llevarse a cabo con precaución, considerando adecuadamente la necesidad futura del fármaco y con mayor alerta en cuanto a la posible recurrencia de la toxicidad.

El metotrexato puede inducir el "síndrome de lisis tumoral" en pacientes con tumores de crecimiento rápido. Las medidas de apoyo y farmacológicas adecuadas pueden prevenir o aliviar esta complicación.

El metotrexato sale lentamente de los compartimentos del tercer espacio (p. ej., derrames pleurales o ascitis). Esto da como resultado una vida media plasmática terminal prolongada y una toxicidad inesperada. En pacientes con acumulaciones importantes del tercer espacio, se recomienda evacuar el líquido antes del tratamiento y controlar los niveles plasmáticos de metotrexato.

Se han informado casos de supresión de la médula ósea, anemia aplásica y toxicidad gastrointestinal inesperadamente graves (a veces fatales), con la administración concomitante de METOTREXATO pms (generalmente en dosis altas) junto con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

La toxicidad en la médula ósea y las mucosas depende de la dosis y la duración de la exposición a niveles altos ($>2 \times 10^{-8}$ mol/L (0,02 micromolar)) de metotrexato. Dado que el factor de tiempo crítico se ha definido para estos órganos en 42 horas en humanos, esto tiene las siguientes implicaciones:

Cuando los niveles del fármaco superan los 2×10^{-8} mol/L (0,02 micromolar) durante >42 horas pueden pronosticar una toxicidad importante

Cuando la toxicidad puede minimizarse mediante la administración adecuada de leucovorina cálcica.

El metotrexato administrado concomitantemente con radioterapia puede aumentar el riesgo de necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis.

Pms-METHOTREXATE debe usarse con extrema precaución en presencia de debilidad.

Carcinogénesis y mutagénesis: Los linfomas malignos pueden ocurrir en pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato. Estos linfomas pueden retroceder tras la suspensión del metotrexato sin necesidad de tratamiento.

No existen datos controlados en humanos sobre el riesgo de neoplasia con metotrexato. El metotrexato ha sido evaluado en una serie de estudios en animales por su potencial carcinogénico con resultados no concluyentes.

Aunque hay evidencia de que el metotrexato causa daño cromosómico en las células somáticas animales y en las células de la médula ósea humana, la importancia clínica sigue siendo incierta. La evaluación del potencial carcinogénico del metotrexato se complica por la evidencia contradictoria de un mayor riesgo de ciertos tumores en la artritis reumatoide. Se debe sopesar el beneficio frente a este riesgo potencial antes de usar Pms-METHOTREXATE solo o en combinación con otras drogas, especialmente en niños o adultos jóvenes. (Ver TOXICOLOGIA).

Gastrointestinal:

Si se presentan vómitos, diarrea o estomatitis, lo que resulta en deshidratación, se debe interrumpir el tratamiento con Pms- METHOTREXATE hasta que se produzca la recuperación. La diarrea y la estomatitis ulcerosa requieren la interrupción del tratamiento; de lo contrario, puede ocurrir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal. Pms METHOTREXATE debe usarse con extrema precaución en presencia de enfermedad de úlcera péptica o colitis ulcerosa.

Tenga cuidado cuando administre metotrexato en dosis altas a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), ya que el uso concomitante de algunos IBP, como omeprazol, esomeprazol y pantoprazol, con metotrexato (principalmente en dosis altas), puede elevar y prolongar los niveles séricos de Metotrexato y/o su metabolito hidrometotrexato, lo que posiblemente provoque toxicidad por metotrexato (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Interacciones Medicamentosas).

Hematológico:

Pms-METHOTREXATE debe usarse con precaución en pacientes con deterioro de la función de la médula ósea y radioterapia de campo amplio previa o concomitante. El metotrexato puede producir una marcada depresión de la médula ósea con la consiguiente anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia. En ensayos clínicos controlados en artritis reumatoide (n=128), se observó leucopenia (WBC <3000/ mm³) en 2 pacientes, trombocitopenia (plaquetas <100,000/mm³) en 6 pacientes y pancitopenia en 2 pacientes.

En la psoriasis y la artritis reumatoide, el metotrexato pms debe suspenderse inmediatamente si hay una caída significativa en los recuentos sanguíneos. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, el METOTREXATO pms debe continuarse solo si el beneficio potencial justifica el riesgo de mielosupresión grave. Los pacientes con granulocitopenia profunda y fiebre deben evaluarse de inmediato y, por lo general, requieren terapia parenteral con antibióticos de amplio espectro.

Hepático/Biliar/Pancreático:

El metotrexato tiene el potencial de efectos agudos (transaminasas elevadas) y crónicos (fibrosis y cirrosis) hepatotoxicidad. De forma aguda, las elevaciones de las enzimas hepáticas se observan con frecuencia después de la administración de metotrexato y, por lo general, no son una razón para modificar la terapia con metotrexato. Las elevaciones de las enzimas hepáticas suelen ser transitorias y asintomáticas, y tampoco parecen predecir una enfermedad hepática posterior. Las anomalías hepáticas persistentes y/o la disminución de la albúmina sérica pueden ser indicadores de toxicidad hepática grave. La toxicidad crónica es potencialmente fatal; generalmente ha ocurrido después de un uso prolongado (generalmente dos años o más) y después de una dosis total acumulada de al menos 1,5 gramos.

La biopsia de hígado después del uso prolongado a menudo muestra cambios histológicos y se han informado fibrosis y cirrosis; estas últimas lesiones pueden no estar precedidas por

síntomas o pruebas de función hepática anormales en la población con psoriasis. Las biopsias hepáticas periódicas generalmente se recomiendan para pacientes con psoriasis que están bajo tratamiento a largo plazo. Las anomalías persistentes en las pruebas de función hepática pueden preceder a la aparición de fibrosis o cirrosis en la población con artritis reumatoide. En estudios en pacientes con psoriasis, la hepatotoxicidad pareció ser una función de la dosis acumulada total y pareció aumentar con el alcoholismo, la obesidad, la diabetes y la edad avanzada. No se ha determinado una tasa de incidencia precisa; se desconoce la velocidad de progresión y reversibilidad de las lesiones. Se recomienda especial precaución en presencia de daño hepático preexistente o alteración de la función hepática.

El metotrexato ha provocado la reactivación o el empeoramiento de las infecciones por hepatitis B y C, en algunos casos con resultado de muerte. Se han producido algunos casos de reactivación de la hepatitis B después de la suspensión del metotrexato. Antes del tratamiento con Pms-METHOTREXATE, se debe realizar una evaluación clínica y de laboratorio para evaluar la infección preexistente por el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C. Pms METHOTREXATE no se recomienda para pacientes con infección activa o crónica por hepatitis B o C.

En la psoriasis, las pruebas de función y daño hepático, incluida la albúmina sérica y el tiempo de protrombina, deben realizarse varias veces antes de la administración de la dosis, pero a menudo son normales ante el desarrollo de fibrosis o cirrosis. Estas lesiones pueden ser detectables sólo por biopsia. La recomendación habitual es obtener una biopsia hepática: 1) antes del inicio de la terapia o poco después del inicio de la terapia (4-8 semanas); 2) después de una dosis total acumulada de 1,5 gramos; y 3) después de cada 1,0 a 1,5 gramos adicionales. Fibrosis moderada o cualquier cirrosis normalmente conduce a la suspensión del fármaco; 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 una preterapia relativamente común. Aunque estos cambios leves generalmente no son una razón para evitar o suspender la terapia con metotrexato pms, el medicamento debe usarse con precaución.

La experiencia clínica con la enfermedad hepática en la artritis reumatoide es limitada, pero se anticiparían los mismos factores de riesgo. Las pruebas de función hepática tampoco suelen ser predictores fiables de los cambios histológicos en esta población.

En la artritis reumatoide, se ha informado que la edad avanzada en el momento del primer uso de metotrexato y el aumento de la duración de la terapia son factores de riesgo de hepatotoxicidad. Las anomalías persistentes en las pruebas de función hepática pueden preceder a la aparición de fibrosis o cirrosis en la población reumatoide. Se deben realizar pruebas de función hepática al inicio y en intervalos de 4 a 8 semanas en pacientes que reciben METOTREXATO pms para la artritis reumatoide. Se debe realizar una biopsia hepática previa al tratamiento en pacientes con antecedentes de consumo excesivo de alcohol, valores basales persistentemente anormales en las pruebas de función hepática o infección crónica por hepatitis B o C. Durante el tratamiento, se debe realizar una biopsia hepática si persisten anomalías en las pruebas de función hepática o si hay una disminución de la albúmina sérica por debajo del rango normal (en el contexto de una artritis reumatoide bien controlada). Si los resultados de una biopsia de hígado muestran cambios leves (grados Roenigk I, II, IIIa), se puede continuar con METOTREXATO pms y monitorear al paciente de acuerdo con las recomendaciones enumeradas anteriormente. Pms-METHOTREXATE debe suspenderse en cualquier paciente que muestre pruebas de función hepática persistentemente anormales y rechace la biopsia hepática, o en cualquier paciente cuya biopsia hepática muestre cambios moderados a severos (Roenigk grado IIIb o IV).

Hay una experiencia reportada combinada en 217 pacientes con artritis reumatoide con biopsias de hígado tanto antes como durante el tratamiento (después de una dosis acumulada de al menos 1500 mg) y en 714 pacientes con una biopsia solo durante el

tratamiento. Hay 64 (7%) casos de fibrosis y 1 (0,1%) caso de cirrosis. De los 64 casos de fibrosis, 60 se consideraron leves. La tinción de reticulina es más sensible para fibrosis temprana y su uso puede aumentar estas cifras. Se desconoce si incluso un uso prolongado aumentará estos riesgos.

Inmune: Pms-METHOTREXATE debe usarse con extrema precaución en presencia de infección activa, y está contraindicado en pacientes con evidencia manifiesta o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia

La inmunización puede ser ineficaz cuando se administra durante la terapia con metotrexato. Por lo general, no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos. En raras ocasiones se ha informado hipogammaglobulinemia.

Neurológico: Ha habido informes de leucoencefalopatía después de la administración intravenosa de metotrexato a pacientes que han recibido irradiación craneoespinal. Neurotoxicidad grave, frecuentemente manifestado como convulsiones generalizadas o focales, se ha informado con una frecuencia inesperadamente mayor entre pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que fueron tratados con metotrexato intravenoso (1 g/m²). Se observó comúnmente que los pacientes sintomáticos tenían leucoencefalopatía y/ o calcificaciones microangiopáticas en los estudios de diagnóstico por imágenes.

También se ha informado leucoencefalopatía crónica en pacientes con osteosarcoma que recibieron dosis repetidas de dosis altas de Pms-METHOTREXATE con rescate de leucovorina incluso sin irradiación craneal. También hay informes de leucoencefalopatía en pacientes que recibieron dosis orales bajas (4-8 mg/semana) de terapia con metotrexato para la artritis reumatoide o la artritis psoriásica.

La interrupción de Pms-METHOTREXATE no siempre resulta en una recuperación completa. Se ha observado un síndrome neurológico agudo transitorio en pacientes tratados con regímenes de dosis altas.

Las manifestaciones de este trastorno neurológico pueden incluir anomalías del comportamiento, signos sensoriomotores focales, incluida la ceguera transitoria y reflejos anormales. La causa exacta es desconocida.

Se han notificado casos de reacciones adversas neurológicas graves que iban desde dolor de cabeza hasta parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares, principalmente en jóvenes y adolescentes que recibieron METOTREXATO pms en combinación con citarabina intravenosa.

Renal:

El metotrexato está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, incluida la enfermedad renal terminal con y sin diálisis (ver CONTRAINDICACIONES y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, Poblaciones especiales). El tratamiento con metotrexato en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada debe realizarse con extrema precaución y en dosis reducidas, ya que la disfunción renal prolongará la eliminación del metotrexato. El metotrexato puede causar daño renal que puede conducir a insuficiencia renal aguda. Las dosis altas de metotrexato utilizadas en el tratamiento del osteosarcoma pueden causar daño renal que conduce a insuficiencia renal aguda. La nefrotoxicidad se debe principalmente a la precipitación de metotrexato y 7-hidroximetotrexato en los túbulos renales. La atención cuidadosa a la función renal, incluida la hidratación adecuada, la alcalinización de la orina y la medición de los niveles séricos de metotrexato y creatinina, son esenciales para una administración segura.

Se ha informado nefritis en la coadministración con anestesia con óxido nitroso en pacientes con artritis reumatoide (ver CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Interacciones farmacológicas).

Respiratorio:

La enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, incluida la neumonitis intersticial aguda o crónica, es una lesión potencialmente peligrosa que puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y que se ha notificado a dosis bajas. No siempre es completamente reversible y se han informado muertes.

También se han notificado casos de derrame pleural con o sin neumonitis intersticial en cualquier momento durante el tratamiento con dosis bajas.

Los síntomas pulmonares (especialmente una tos seca no productiva) o una neumonitis inespecífica que se presente durante el tratamiento con metotrexato pueden ser indicativos de una lesión potencialmente peligrosa y requieren la interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa. Aunque clínicamente variable, el paciente típico con enfermedad pulmonar inducida por Pms-METHOTREXATE presenta fiebre, tos, disnea, hipoxemia e infiltrado en la radiografía de tórax; es necesario excluir la infección (incluida la neumonía). Esta lesión puede ocurrir en todas las dosis.

Pueden ocurrir infecciones oportunistas potencialmente fatales, especialmente neumonía por *Pneumocystis carinii*, con la terapia con metotrexato. Cuando un paciente presenta síntomas pulmonares, se debe considerar la posibilidad de *Pneumocystis carinii*.

Se ha notificado hemorragia alveolar pulmonar con metotrexato. Este evento también puede estar asociado con vasculitis y otras comorbilidades. Se deben considerar investigaciones inmediatas cuando se sospecha hemorragia alveolar pulmonar para confirmar el diagnóstico.

Función/reproducción sexual: El metotrexato causa embriotoxicidad, aborto y defectos fetales en humanos. También se ha informado que causa deterioro de la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en humanos, durante y por un período corto después de la interrupción de la terapia (ver TOXICOLOGÍA). El riesgo de efectos sobre la reproducción debe discutirse con pacientes masculinos y femeninos que toman Pms-METHOTREXATE.

Piel: Se han informado reacciones dermatológicas graves, ocasionalmente fatales, que incluyen necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrosis cutánea y eritema multiforme, en niños y adultos, en los días posteriores a la administración de metotrexato oral, intramuscular o intravenoso. Se observaron reacciones después de dosis únicas o múltiples, bajas, intermedias o altas de metotrexato en pacientes con enfermedades neoplásicas, artritis reumatoide o psoriasis. Se ha informado recuperación con la interrupción de la terapia.

Las lesiones de la psoriasis pueden verse agravadas por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta. La dermatitis por radiación y las quemaduras solares pueden "recuperarse" mediante el uso de metotrexato.

Poblaciones Especiales:

Pediatría (<18 años): No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos, excepto en la quimioterapia contra el cáncer.

Geriatría (≥65 años): La farmacología clínica del metotrexato no ha sido bien estudiada en personas mayores. Debido a la disminución de la función hepática y renal, así como a la disminución de las reservas de folato en esta población, se deben considerar dosis relativamente bajas.

Se han informado toxicidades fatales relacionadas con dosis diarias inadvertidas en lugar de semanales, particularmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes de edad avanzada deben ser monitoreados de cerca para detectar signos tempranos de toxicidad hepática, de la médula ósea y renal.

Insuficiencia renal: Pms-METHOTREXATE está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Monitoreo y Pruebas de Laboratorio

General:

Se debe informar a los pacientes que reciben tratamiento con Pms-METHOTREXATE de los primeros signos y síntomas de toxicidad y se los debe monitorear de cerca para que los efectos tóxicos se detecten con prontitud. La monitorización del nivel de metotrexato sérico puede reducir significativamente la toxicidad y la mortalidad al permitir el ajuste de la dosis de metotrexato y la implementación de medidas de rescate apropiadas. Los pacientes sujetos a las siguientes condiciones están predispuestos a desarrollar niveles elevados o prolongados de metotrexato y se benefician del control rutinario de los niveles: por ejemplo, derrame pleural, ascitis, obstrucción del tracto gastrointestinal, tratamiento previo con cisplatino, deshidratación, aciduria y deterioro de la función renal. Algunos pacientes pueden tener un retraso en el aclaramiento de metotrexato en ausencia de estas características. Es importante que los pacientes sean identificados dentro de las 48 horas, ya que la toxicidad del metotrexato puede no ser reversible si el rescate adecuado de leucovorina se demora más de 42 a 48 horas.

El control de las concentraciones de metotrexato debe 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 de metotrexato (para determinar cuánto tiempo continuar con el rescate de leucovorina).

La evaluación inicial debe incluir un hemograma completo con diferencial y recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas de función renal y una radiografía de tórax. Durante las dosis iniciales o cambiantes, o durante los períodos de mayor riesgo de niveles sanguíneos elevados de metotrexato (p. ej., deshidratación), también puede estar indicado un control más frecuente.

Durante el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis, controle:

Hematológicas: Los pacientes deben hacerse análisis de sangre al menos una vez al mes.

Hepático: Las biopsias de hígado antes de la terapia Pms-METHOTREXATE no están indicadas rutinariamente. Las pruebas de función hepática deben determinarse antes del inicio de la terapia con Pms-METHOTREXATE y deben controlarse cada 1 a 2 meses. No se ha establecido una relación entre las pruebas de función hepática anormales y la fibrosis o cirrosis del hígado. Con frecuencia se observan anomalías transitorias en las pruebas de función hepática después de la administración de METOTREXATO pms y, por lo general, no son causa de modificación de la terapia con METOTREXATO pms. Las anomalías persistentes en las pruebas de función hepática justo antes de la dosificación y/o la depresión de la albúmina sérica pueden ser indicadores de toxicidad hepática grave y requieren evaluación.

Renal: La función renal debe controlarse cada 1 a 2 meses.

Respiratorio: las pruebas de función pulmonar pueden ser útiles si se sospecha una enfermedad pulmonar inducida por metotrexato (p. ej., neumonitis intersticial), especialmente si se dispone de mediciones basales.

Efectos indeseables:

Resumen de reacciones adversas a medicamentos: En general, la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios agudos están relacionadas con la dosis, la frecuencia de administración y la duración de la exposición a niveles sanguíneos significativos de metotrexato en los órganos diana. Las reacciones más graves se analizan en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal.

Otros efectos adversos notificados con frecuencia 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 primeros signos de toxicidad.

Reacciones adversas a medicamentos por sistema de órganos:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

También se han observado leucopenia, anemia, anemia aplásica, trombopenia, pancitopenia, agranulocitosis, linfadenopatía y trastornos linfoproliferativos (incluso reversibles), neutropenia y eosinofilia.

Trastornos cardíacos: Pericarditis y derrame pericárdico (daño al corazón, raramente).

Trastornos oculares: Conjuntivitis, visión borrosa, cambios visuales graves de etiología desconocida y ceguera/pérdida de visión transitoria.

Desórdenes gastrointestinales: Gingivitis, estomatitis, enteritis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hematemesis, melena, ulceración y sangrado gastrointestinal, pancreatitis, perforación intestinal, peritonitis no infecciosa, glositis.

Trastornos generales y lugar de administración condiciones: Reacciones anafilactoides, vasculitis, fiebre, conjuntivitis, infección, sepsis, nodulosis, hipogammaglobulinemia y muerte súbita.

Trastornos hepatobiliares: Hepatotoxicidad, hepatitis aguda, fibrosis crónica y cirrosis, disminución de la albúmina sérica, elevación de las enzimas hepáticas, insuficiencia hepática.

Infección: Otras infecciones notificadas incluyeron nocardiosis, histoplasmosis, criptococosis y *H. simplex* diseminada, infección por citomegalovirus, incluida neumonía por citomegalovirus.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Diabetes mellitus.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo: Fracturas por estrés, necrosis de tejidos blandos, osteonecrosis, artralgia, mialgia y osteoporosis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): Síndrome de lisis tumoral. Los linfomas malignos, que pueden retroceder después de la suspensión del metotrexato, pueden ocurrir en pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato y, por lo tanto, es posible que no requieran tratamiento citotóxico. Suspender Pms-METHOTREXATE primero y, si el linfoma no retrocede, se debe instituir el tratamiento adecuado.

Sistema nervioso: Aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo, neurotoxicidad, aracnoiditis, parestesia, dolor de cabeza, mareos, somnolencia, impedimento del habla incluyendo disartria y afasia; hemiparesia, paresia y convulsiones.

Después de dosis bajas, ha habido informes ocasionales de disfunción cognitiva sutil transitoria, alteración del estado de ánimo o sensaciones craneales inusuales, leucoencefalopatía o encefalopatía.

Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal, nefropatía grave o insuficiencia renal, azotemia, disuria, cistitis, hematuria, disfunción urogenital. También se ha observado proteinuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ovogénesis o espermatogénesis defectuosa, oligospermia transitoria, disfunción menstrual, flujo vaginal y ginecomastia; infertilidad, aborto, defectos fetales, pérdida de la libido/impotencia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial a menudo asociada con eosinofilia, fibrosis pulmonar, hemorragia alveolar pulmonar.

Neumonía por *Pneumocystis carinii*, derrame pleural. Ocasionalmente se han producido disnea, dolor torácico, hipoxia, fibrosis respiratoria, faringitis y enfermedad pulmonar obstructiva intersticial crónica y alveolitis.

Trastornos de la piel: Eritema, prurito, fotosensibilización, petequias, pérdida de cabello, necrosis cutánea, dermatitis exfoliativa, erosión dolorosa de placas psoriásicas, herpes zoster, vasculitis, urticaria, cambios pigmentarios, acné, equimosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) , forunculosis y telangiectasias. Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Trastornos vasculares: Hipotensión y eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis arterial, trombosis cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retiniana, tromboflebitis y embolia pulmonar), vasculitis.

Reacciones adversas informadas en la artritis reumatoide:

Alopecia (común)

Diarrea (común)

Mareos (común)

Enzimas hepáticas elevadas (muy común)

Leucopenia (común)

Náuseas/vómitos (muy común)

Pancitopenia (común)

Erupción/prurito/dermatitis (común)

Estomatitis (común)

Trombocitopenia (común)

Reacciones adversas en la psoriasis: Las tasas de reacciones adversas notificadas son muy similares a las de los estudios de artritis reumatoide. En raras ocasiones, pueden aparecer dolorosas erosiones de placas psoriásicas.

Hallazgos hematológicos y químicos clínicos anormales: Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

También se informaron los siguientes eventos adversos durante la experiencia posterior a la comercialización con metotrexato:

Infecciones e Infestaciones: Infecciones (incluyendo sepsis fatal); Neumonía; neumonía por *Pneumocystis carinii*; nocardiosis; Histoplasmosis; criptococosis; Infección de herpes; hepatitis por H. simplex; H. simplex diseminado; Infección por *citomegalovirus* (incluyendo neumonía por citomegalovirus) ; Reactivación de la infección por hepatitis B; Empeoramiento de la infección por hepatitis C.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis; pancitopenia; leucopenia; neutropenia; Linfadenopatía y trastornos linfoproliferativos (incluidos los reversibles); eosinofilia; anemia megaloblástica; Trombosis de la vena renal; linfoma; Anemia aplásica; Hipogammaglobulinemia.

Trastornos del sistema nervioso: agranulocitosis; pancitopenia; leucopenia; neutropenia; Linfadenopatía y trastornos linfoproliferativos (incluidos los reversibles); eosinofilia; anemia megaloblástica; Trombosis de la vena renal; linfoma; Anemia aplásica; Hipogammaglobulinemia.

Respiratorio, Torácico y Mediastínico Trastornos: enfermedad pulmonar intersticial crónica; alveolitis; disnea; Dolor en el pecho; hipoxia; Tos; efusión plural, perforación

Desórdenes gastrointestinales: infecciosa; glositis; náuseas; pancreatitis. Falla hepática.

Trastornos hepatobiliares: Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sistémicos; Dermatitis; petequias

Musculoesquelético, Tejido Conjuntivo y Hueso: osteonecrosis.

Trastornos renales y urinarios: proteinuria.

Clasificación de órganos del sistema	Reacción Adversa
Embarazo, Puerperio y Perinatal Condiciones	Muerte fetal. Aborto.
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Disfunción urogenital
Trastornos generales y sitio de administración	Pirexia; Escalofríos; Malestar; Fatiga; Reacciones anafilácticas
Desordenes endocrinos	Diabetes
Trastornos oftalmológicos	Ceguera transitoria/pérdida de la visión

Posología y modo de administración:

Consideraciones de dosificación.

Enfermedades Neoplásicas: A menudo se prefiere la administración oral en forma de tabletas cuando se administran dosis bajas ya que la absorción es rápida y se obtienen niveles séricos efectivos.

pms-METHOTREXATE sólo puede ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de neoplasias. Las dosis típicas reportadas en la literatura para las siguientes neoplasias malignas se enumeran en la siguiente sección.

Psoriasis y Artritis Reumatoide: El paciente debe estar completamente informado de los riesgos involucrados y debe estar bajo la supervisión constante del médico.

Todos los programas de dosificación deben adaptarse continuamente al paciente individual. Se puede administrar una dosis de prueba inicial antes del programa de dosificación regular para detectar cualquier sensibilidad extrema a los efectos adversos (ver REACCIONES ADVERSAS). La mielosupresión máxima generalmente ocurre en siete a diez días.

Tanto el médico como el farmacéutico deben enfatizar al paciente que la dosis recomendada se toma semanalmente en artritis reumatoide y psoriasis, y que el uso diario equivocado de la dosis recomendada ha llevado a una toxicidad fatal.

Ajustes de dosis y dosis recomendadas:

Cáncer de cabeza y cuello: El metotrexato sigue siendo el tratamiento estándar para pacientes con enfermedad recurrente o metastásica. Se ha administrado en una amplia variedad de dosis y horarios.

Para la paliación de pacientes con enfermedad incurable avanzada y función renal aceptable, es apropiado comenzar con metotrexato oral con dosis semanales de 40-50 mg/m² o dosis quincenales de 15 a 20 mg/m² y aumentar la dosis en incrementos semanales hasta se logra toxicidad leve o respuesta terapéutica.

Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares:

El metotrexato se administra por vía oral en dosis de 15 a 30 mg al día durante un ciclo de 5 días. Dichos cursos generalmente se repiten de 3 a 5 veces según sea necesario, con períodos de descanso de una o más semanas intercalados entre los cursos, hasta que desaparezcan los síntomas tóxicos que se manifiesten. La efectividad de la terapia normalmente se evalúa mediante un análisis cuantitativo de 24 horas de la hormona gonadotropina coriónica urinaria (beta-HCG), que debe volver a la normalidad o a menos de 50 UI/24 horas, generalmente después del tercer o cuarto ciclo y generalmente seguido de una prueba completa. Resolución de lesiones medibles en 4 a 6 semanas. Por lo general, se recomienda uno o dos ciclos de metotrexato después de la normalización de la beta-HCG. Antes de cada ciclo del fármaco es esencial una cuidadosa evaluación clínica. Se ha informado que la terapia de combinación cíclica de metotrexato con otros fármacos antitumorales es útil.

Dado que la mola hidatiforme puede preceder al coriocarcinoma, se ha recomendado quimioterapia profiláctica con Pms METOTREXATO.

El corioadenoma destruens se considera una forma invasiva de mola hidatiforme. Pms El METOTREXATO se administra en estos estados patológicos en dosis similares a las recomendadas para el coriocarcinoma

Linfomas: En el tumor de Burkitt, Estadios I-II, el metotrexato ha producido remisiones prolongadas en algunos casos. La dosis recomendada es de 10 a 25 mg/día por vía oral durante 4 a 8 días. En el Estadio III, el metotrexato se administra habitualmente de forma concomitante con otros agentes antitumorales. El tratamiento en todas las etapas suele consistir en varios ciclos del fármaco intercalados con períodos de descanso de 7 a 10 días. Los linfosarcomas en etapa III pueden responder a la terapia farmacológica combinada con Pms-METHOTREXATE administrado en dosis de 0,625 a 2,5 mg/kg al día.

El tratamiento de elección para el linfoma histológicamente agresivo localizado es la quimioterapia de combinación primaria con o sin radioterapia del campo afectado.

Micosis fungoide (linfoma cutáneo de células T) La terapia con metotrexato parece producir respuestas clínicas hasta en 50% de los pacientes tratados, pero la quimioterapia no es curativa. La dosis suele ser de 2,5 a 10 mg diarios por vía oral durante varias semanas o meses. Los niveles de dosis del fármaco y el ajuste del régimen de dosis mediante la reducción o el cese del fármaco se guían por la respuesta del paciente y la monitorización hematológica.

Leucemia: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños y adolescentes jóvenes es la que mejor responde a la quimioterapia actual. En adultos jóvenes y pacientes mayores, la remisión clínica es más difícil de obtener y la recaída temprana es más común. Inicialmente se usó metotrexato solo o en combinación con esteroides para inducir la remisión en la LLA. Más recientemente, la terapia con corticosteroides, en combinación con otros fármacos antileucémicos o en combinaciones cíclicas con metotrexato incluido, parece producir remisiones rápidas y efectivas. Cuando se utilizó para la inducción, el metotrexato en dosis de 3,3 mg/m² en combinación con 60 mg/m² de prednisona, administrados diariamente, produjo remisiones en el 50% de los pacientes tratados, generalmente en un período de 4 a 6 semanas. El metotrexato en combinación con otros agentes parece ser el fármaco de elección para asegurar el mantenimiento de las remisiones inducidas por fármacos. Cuando se logra la remisión y la atención de apoyo ha producido una mejoría clínica general, se inicia la terapia de mantenimiento, según sea necesario.

El metotrexato se administra 2 veces por semana por vía oral en dosis semanales totales de 30 mg/m². Si ocurre una recaída y cuando ocurre, la reinducción de la remisión generalmente se puede obtener de nuevo repitiendo el régimen de inducción inicial.

Se ha utilizado una variedad de regímenes de quimioterapia combinada para la terapia de inducción y de mantenimiento en la LLA.

Soriasis:

Pautas de dosis iniciales recomendadas:

Horario de dosis oral única semanal: 10 a 25 mg por semana hasta lograr una respuesta adecuada.

Programa de dosis oral dividida: 2,5 mg a 5,0 mg a intervalos de 12 horas para 3 dosis, repetidas semanalmente.

Las dosis en cada programa pueden ajustarse gradualmente para lograr una respuesta clínica óptima; Por lo general, no se deben exceder los 25 mg/semana. Una vez que se ha logrado una respuesta clínica óptima, el programa de dosificación debe reducirse a la dosis efectiva más baja posible y al período de descanso más largo posible.

Artritis reumatoide:

Pautas de dosis iniciales recomendadas:

Dosis orales únicas de 7,5 mg una vez a la semana.

Dosis orales divididas de 2,5 mg a intervalos de 12 horas para 3 dosis administradas como un ciclo una vez semanalmente.

Las dosis en cada programa pueden ajustarse gradualmente para lograr una respuesta clínica óptima, pero normalmente no exceder una dosis semanal total de 20 mg.

La respuesta terapéutica generalmente comienza dentro de las 3 a 6 semanas y el paciente puede continuar mejorando durante otras 12 semanas o más. Al lograr el resultado terapéutico deseado, la dosis debe reducirse gradualmente a la dosis de mantenimiento eficaz más baja posible. Se desconoce la duración óptima de la terapia; datos limitados de estudios a largo plazo indican que la mejoría clínica inicial se mantiene durante al menos 2 años con la terapia continua.

Insuficiencia renal: El metotrexato se excreta en gran medida por los riñones, por lo que, en pacientes con insuficiencia renal, es posible que el médico deba ajustar la dosis para evitar la acumulación del fármaco. La siguiente tabla proporciona las dosis iniciales recomendadas en pacientes con insuficiencia renal; la dosificación puede necesitar un ajuste adicional debido a la amplia variabilidad pK entre sujetos. pms METOTREXATO está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver CONTRAINDICACIONES).

Ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	% de dosis estándar a administrar
>80	dosis completa
80	75
60	63
50	56

<50	Usar terapia alternativa
-----	--------------------------

Pediatría (<18 años): No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos, excepto en la quimioterapia del cáncer.

Geriatría (≥65 años): Debido a la disminución de la función hepática y renal, así como a la disminución de las reservas de folato en la población de edad avanzada, se deben considerar dosis relativamente bajas (especialmente en las indicaciones de artritis reumatoide y psoriasis) y se debe monitorear de cerca a estos pacientes para detectar signos tempranos de toxicidad. Consulte la Tabla 1 para conocer las dosis reducidas en pacientes oncológicos con insuficiencia renal.

Dosis olvidada: Si se olvida una dosis programada, comuníquese con su médico para recibir instrucciones.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones medicamentosas graves: El uso de anestesia con óxido nitroso con metotrexato está contraindicado.

Descripción general: En adultos, la absorción oral parece depender de la dosis. Los alimentos, particularmente los productos lácteos, reducen la biodisponibilidad del metotrexato administrado por vía oral.

El metotrexato compite con los folatos reducidos por el transporte activo a través de las membranas celulares por medio de un único proceso de transporte activo mediado por transportadores. La alteración de la función renal, así como el uso concomitante de fármacos como ácidos orgánicos débiles que experimentan secreción tubular, pueden aumentar notablemente los niveles séricos de metotrexato. Los estudios de laboratorio demuestran que el metotrexato puede ser desplazado de la albúmina plasmática por varios compuestos que incluyen sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol y fenitoína.

Interacciones fármaco-fármaco:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE no deben administrarse antes o de forma concomitante con dosis altas de metotrexato.

Se ha informado que la administración concomitante de AINE con dosis altas de metotrexato eleva y prolonga los niveles séricos de metotrexato, lo que provoca muertes por toxicidad hematológica grave (incluida la supresión de la médula ósea y anemia aplásica) y gastrointestinal. Se ha informado que estos medicamentos reducen la secreción tubular de metotrexato, en un modelo animal, y pueden aumentar su toxicidad al aumentar los niveles de metotrexato.

Se debe tener precaución cuando los AINE y los salicilatos se administren concomitantemente con dosis más bajas de Pms- METHOTREXATE. En el tratamiento de la artritis reumatoide con Pms-METHOTREXATE, no se ha explorado por completo la posibilidad de un aumento de la toxicidad con el uso concomitante de AINE, incluidos los salicilatos. A pesar de las posibles interacciones, los estudios de metotrexato en pacientes con la artritis reumatoide normalmente han incluido el uso concurrente de regímenes de dosis constantes de NSAID sin problemas aparentes. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que las dosis utilizadas en la artritis reumatoide (7,5 a 15 mg/semana) son algo más bajas que las utilizadas en la psoriasis y que dosis mayores podrían provocar toxicidad.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD):

No se ha estudiado el uso combinado de metotrexato con oro, penicilamina, hidroxycloquina o sulfasalazina y puede aumentar la incidencia de efectos adversos.

Amiodarona: La administración de amiodarona a pacientes que reciben tratamiento con metotrexato para la psoriasis ha inducido lesiones cutáneas ulceradas.

L-asparaginasa: Se ha informado que la administración de L-asparaginasa antagoniza el efecto del metotrexato.

Diuréticos: Se ha descrito supresión de la médula ósea y disminución de los niveles de folato en la administración concomitante de triamtereno y metotrexato.

Leflunomida: El metotrexato en combinación con leflunomida puede aumentar el riesgo de pancitopenia.

Fármacos altamente unidos a las proteínas plasmáticas El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica y la toxicidad puede aumentar debido al desplazamiento por otros fármacos altamente unidos, como las sulfonilureas, el ácido aminobenzoico, los salicilatos, la fenilbutazona, la fenitoína, las sulfonamidas, algunos antibióticos como las penicilinas, la tetraciclina, pristinamicina, probenecid y cloranfenicol.

Glóbulos rojos empaquetados: Se debe tener cuidado siempre que se administren concentrados de glóbulos rojos y metotrexato al mismo tiempo. Los pacientes que recibieron infusión de metotrexato durante 24 horas y transfusiones posteriores han mostrado una mayor toxicidad probablemente como resultado de concentraciones séricas altas prolongadas de metotrexato.

Probenecid: El probenecid también disminuye el transporte tubular renal; El uso de Pms-METHOTREXATE con este medicamento debe controlarse cuidadosamente.

Inhibidores de la bomba de protones: Tenga cuidado al administrar dosis altas de metotrexato a pacientes que reciben terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Debe evitarse el uso concomitante de IBP y dosis altas de metotrexato, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Los informes de casos y los estudios farmacocinéticos poblacionales publicados sugieren que el uso concomitante de algunos IBP, como omeprazol, esomeprazol y pantoprazol, con metotrexato (principalmente en dosis altas), puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito hidrometotrexato, lo que posiblemente a las toxicidades del metotrexato. En dos de estos casos, se observó un retraso en la eliminación de metotrexato cuando se coadministró una dosis alta de metotrexato.

Administrado con IBP, pero no se observó cuando se administró metotrexato junto con ranitidina. Sin embargo, no se han realizado estudios formales de interacción farmacológica de metotrexato con ranitidina.

Terapia de luz ultravioleta (PUVA) con psoraleno más Se ha notificado cáncer de piel en pacientes con psoriasis o micosis fungoide (un linfoma cutáneo de células T) que reciben un tratamiento concomitante con metotrexato más terapia con PUVA.

Fármacos nefrotóxicos: Aunque no está documentado, otros fármacos nefrotóxicos como los aminoglucósidos, la anfotericina B y la ciclosporina podrían teóricamente aumentar la toxicidad del metotrexato al disminuir su eliminación.

Óxido nítrico: El uso de anestesia con óxido nítrico potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, lo que produce un aumento de la toxicidad, como mielosupresión grave e impredecible, estomatitis, neurotoxicidad (con la administración intratecal de metotrexato) y nefritis.

En caso de coadministración accidental, este efecto puede reducirse mediante el uso de leucovorina de rescate.

Penicilinas y sulfonamidas Las penicilinas y las sulfonamidas pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato; Se ha observado toxicidad hematológica y gastrointestinal en combinación con Pms-METHOTREXATE. El uso de metotrexato con penicilinas debe controlarse cuidadosamente.

Ciprofloxacino: El transporte tubular renal se ve disminuido por la ciprofloxacina; El uso de Pms-METHOTREXATE con este medicamento debe controlarse cuidadosamente.

Antibióticos orales: Los antibióticos orales como la tetraciclina, el cloranfenicol y los antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato o interferir con la circulación enterohepática al inhibir la flora intestinal y suprimir el metabolismo del fármaco por las bacterias. Por ejemplo: la neomicina, la polimixina B, la nistatina y la vancomicina disminuyen la absorción de metotrexato, mientras que la kanamicina aumenta la absorción de metotrexato.

Se ha informado que trimetoprima/sulfametoxazol rara vez aumenta la supresión de la médula ósea en pacientes que reciben metotrexato, probablemente por disminución de la secreción tubular y/o un efecto antifolato aditivo. El uso concomitante del antiprotozoario pirimetamina puede aumentar los efectos tóxicos del metotrexato debido a un efecto antifolato aditivo.

Teofilina: El metotrexato puede disminuir la depuración de la teofilina; los niveles de teofilina deben controlarse cuando se usan simultáneamente con Pms-METHOTREXATE

Mercaptopurina: El metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de mercaptopurina. Por lo tanto, la combinación de metotrexato pms y mercaptopurina puede requerir un ajuste de la dosis.

Vitaminas: Los preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o sus derivados pueden disminuir la respuesta al metotrexato. Los estudios preliminares en animales y humanos han demostrado que pequeñas cantidades de leucovorina administrada por vía intravenosa ingresan al líquido cefalorraquídeo principalmente como 5-metiltetrahidrofolato y, en humanos, permanecen de 1 a 3 órdenes de magnitud por debajo de las concentraciones habituales de metotrexato después de la administración intratecal. En pacientes con artritis reumatoide o psoriasis, el ácido fólico o el ácido folínico pueden reducir las toxicidades del metotrexato, como síntomas gastrointestinales, estomatitis, alopecia y enzimas hepáticas elevadas.

Antes de tomar un suplemento de folato, es recomendable verificar los niveles de B₁₂, particularmente en adultos mayores de 50 años, ya que la administración de folato puede enmascarar los síntomas de la deficiencia de B₁₂. Los estados de deficiencia de folato pueden aumentar la toxicidad del metotrexato.

Radioterapia: El metotrexato administrado concomitantemente con radioterapia puede aumentar el riesgo de necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis.

Hepatotoxinas: No se ha evaluado el potencial de aumento de la hepatotoxicidad cuando se administra metotrexato con otros agentes hepatotóxicos. Sin embargo, se ha informado hepatotoxicidad en tales casos. Por lo tanto, los pacientes que reciben terapia concomitante con Pms- METHOTREXATE y otros agentes hepatotóxicos potenciales (p. ej., leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deben ser monitoreados de cerca por un posible aumento del riesgo de hepatotoxicidad.

Citarabina y otros agentes citotóxicos: El metotrexato administrado de forma concomitante con citarabina IV puede aumentar el riesgo de trastornos neurológicos graves. Eventos adversos como dolor de cabeza, parálisis, coma y episodios similares a un accidente cerebrovascular.

Neurológico: No se ha estudiado el uso combinado de metotrexato con otros agentes citotóxicos y puede aumentar la incidencia de efectos adversos.

Interacciones entre medicamentos y alimentos: Los alimentos, particularmente los productos lácteos, reducen la biodisponibilidad del metotrexato administrado por vía oral.

Interacciones de drogas y hierbas: No se han estudiado los efectos de los productos a base de hierbas sobre la farmacocinética del metotrexato.

Interacciones fármaco-laboratorio: No se han establecido interacciones con pruebas de laboratorio.

Interacciones entre drogas y estilo de vida: El uso de alcohol con Pms- METHOTREXATE está contraindicado (ver CONTRAINDICACIONES). No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo sobre la farmacocinética del metotrexato. Algunos de los efectos (p. ej., mareos y fatiga) pueden influir en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres embarazadas:

Pms-METHOTREXATE está contraindicado en pacientes embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide y debe usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas solo cuando el beneficio potencial supere el riesgo para el feto. Se ha informado que el metotrexato causa deterioro de la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en humanos, durante y por un período corto después de la interrupción de la terapia. El metotrexato puede causar muerte fetal, embriotoxicidad, aborto o efectos teratogénicos cuando se administra a una mujer embarazada.

pms-METHOTREXATE está contraindicado en mujeres en edad fértil hasta que se descarte el embarazo y se les debe asesorar completamente sobre el grave riesgo para el feto si quedan embarazadas durante el tratamiento (ver CONTRAINDICACIONES). Se debe evitar el embarazo si cualquiera de los dos está recibiendo pms-METHOTREXATE. No se ha establecido claramente el intervalo de tiempo óptimo entre el cese del tratamiento con metotrexato de cualquiera de las parejas y el embarazo.

Las recomendaciones de la literatura publicada para los intervalos de tiempo varían de 3 meses a un año. El riesgo de efectos sobre la reproducción debe discutirse con pacientes masculinos y femeninos que toman METOTREXATO pms.

Mujeres en lactancia:

Pms-METHOTREXATE está contraindicado en madres lactantes debido al potencial de reacciones adversas graves del metotrexato en lactantes.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se recomienda conducir vehículos o utilizar maquinarias después de la administración ya que algunos posibles efectos, tales como mareo y cansancio, puedan afectar la capacidad.

Sobredosis:

Si se ha producido una sobredosis de metotrexato con la administración oral. Los informes de sobredosis oral indican una administración diaria accidental en lugar de semanal. Los síntomas comúnmente informados incluyen aquellos síntomas y signos informados a dosis farmacológicas, particularmente reacciones hematológicas y gastrointestinales (por ejemplo, leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, supresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, ulceración oral, náuseas, vómitos, úlcera gastrointestinal, sangrado gastrointestinal). Ha habido informes de muerte después sobredosis crónica en la dosis autoadministrada para la artritis reumatoide y la psoriasis. En estos casos también se reportaron eventos como sepsis o shock séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Suspenda o reduzca la dosis al primer signo de ulceración o sangrado, diarrea o depresión marcada del sistema hematopoyético. La leucovorina está indicada para disminuir la toxicidad y contrarrestar el efecto de sobredosis de metotrexato. La administración de leucovorina debe comenzar lo antes posible. A medida que aumenta el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y el inicio de la leucovorina, disminuye la eficacia de la leucovorina para contrarrestar la toxicidad. El control de la concentración sérica de metotrexato es esencial para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con leucovorina.

En casos de sobredosificación masiva, puede ser necesaria la hidratación y alcalinización urinaria para evitar la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. En general, ni la hemodiálisis estándar ni la diálisis peritoneal han demostrado mejorar la eliminación del metotrexato.

Sin embargo, se ha informado una depuración efectiva del metotrexato con hemodiálisis intermitente aguda utilizando un dializador de alto flujo.

Hay informes de casos publicados de tratamiento con carboxipeptidasa G2 intravenosa para acelerar la eliminación de metotrexato en casos de sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01BA01

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Antimetabolitos, Análogos del ácido fólico

El metotrexato es un antagonista del folato.

El metotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa (DHFR), la enzima que reduce el ácido fólico a ácido tetrahidrofólico. El tetrahidrofolato debe regenerarse a través de la reacción catalizada por DHFR para mantener el conjunto intracelular de derivados monocarbonados de tetrahidrofolato para la biosíntesis de nucleótidos de timidilato y purina. La inhibición de DHFR por los antagonistas del folato (metotrexato) da como resultado una deficiencia en las reservas celulares de timidilato y purinas y, por lo tanto, una disminución en la síntesis de ácido nucleico. Por lo tanto, el metotrexato interfiere con la síntesis, reparación y replicación celular del ADN.

El metotrexato es más activo contra las células que se multiplican rápidamente porque sus efectos citotóxicos ocurren principalmente durante la fase S del ciclo celular. Dado que la proliferación celular en los tejidos malignos es mayor que en la mayoría de los tejidos normales, el metotrexato puede impedir el crecimiento maligno sin causar daño irreversible a los tejidos normales. Como resultado, los tejidos que proliferan activamente, como las células malignas, la médula ósea, las células fetales, la mucosa bucal e intestinal y las células de la vejiga urinaria, son en general más sensibles a los efectos de inhibición de DHFR del metotrexato.

La citotoxicidad del metotrexato resulta de tres acciones importantes: inhibición de DHFR, inhibición de timidilato sintasa y alteración del transporte de folatos reducidos. La afinidad de DHFR por el metotrexato es mucho mayor que su afinidad por el ácido fólico o el ácido dihidrofólico, por lo tanto, grandes dosis de ácido fólico administradas simultáneamente no revertirán los efectos del metotrexato. Sin embargo, la leucovorina cálcica, un derivado del ácido tetrahidrofólico, puede bloquear los efectos del metotrexato si se administra poco después del agente antineoplásico.

El metotrexato tiene actividad inmunosupresora. Esto puede ser el resultado de la inhibición de la multiplicación de linfocitos. Los mecanismos de acción en el tratamiento de la artritis reumatoide del fármaco no se conocen, aunque los mecanismos sugeridos han incluido efectos inmunosupresores y/o antiinflamatorios.

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

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

Absorción: El metotrexato administrado por vía oral se absorbe rápidamente en la mayoría de los pacientes, pero no en todos, y alcanza los niveles séricos máximos en 1 a 2 horas en adultos y de 0,67 a 4 horas en niños. El metotrexato generalmente se absorbe por

completo después de la administración parenteral, y después de la inyección intramuscular, las concentraciones séricas máximas ocurren en 30 a 60 minutos.

Distribución: El metotrexato se distribuye ampliamente en los tejidos corporales con concentraciones más altas en los riñones, la vesícula biliar, el bazo, el hígado y la piel. El metotrexato en suero se une aproximadamente al 50% a las proteínas. Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución inicial es de aproximadamente 0,18 l/kg (18 % del peso corporal) y el volumen de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 0,4 a 0,8 l/kg (40 % a 80 % del peso corporal). El metotrexato no penetra la barrera hematoencefálica del líquido cefalorraquídeo en cantidades terapéuticas cuando se administra por vía oral o parenteral.

Metabolismo: A dosis bajas, el metotrexato no parece experimentar un metabolismo significativo; después de la terapia con dosis altas, el metotrexato sufre un metabolismo hepático e intracelular a formas poliglutamadas que pueden convertirse de nuevo en metotrexato mediante enzimas hidrolasas.

Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la síntesis de dihidrofolato reductasa y timidilato. Pequeñas cantidades de poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante períodos prolongados. La retención y la acción farmacológica prolongada de estos metabolitos activos varían entre las diferentes células, tejidos y tumores.

Puede ocurrir una pequeña cantidad de metabolismo a 7-idroxi metotrexato a las dosis comúnmente prescritas. La solubilidad acuosa del 7-hidroxi metotrexato es de 3 a 5 veces menor que la del compuesto original. El metotrexato se metaboliza parcialmente por la flora intestinal después de la administración oral.

Excreción: La excreción renal es la ruta principal de eliminación y depende de la dosis y la ruta de administración. El aclaramiento total tiene un promedio de 12 L/h, pero existe una amplia variación entre individuos.

La excreción de dosis únicas diarias ocurre a través de los riñones en cantidades del 80% al 90% dentro de las 24 horas. Las dosis diarias repetidas dan como resultado niveles séricos más sostenidos y cierta retención de metotrexato durante cada período de 24 horas, lo que puede provocar la acumulación del fármaco en los tejidos. Las células hepáticas parecen retener ciertas cantidades del fármaco durante períodos prolongados, incluso después de una sola dosis terapéutica. El metotrexato se retiene en presencia de insuficiencia renal y puede aumentar rápidamente en el suero y en las células tisulares en tales condiciones. El metotrexato no penetra la barrera sanguínea del líquido cefalorraquídeo en cantidades terapéuticas cuando se administra por vía oral o parenteral. La vida media terminal informada para el metotrexato es de aproximadamente 3 a 10 horas para pacientes que reciben tratamiento para la psoriasis, artritis reumatoide o terapia antineoplásica en dosis bajas (menos de 30 mg/m²). Las tasas de aclaramiento de metotrexato varían ampliamente y generalmente disminuyen con dosis más altas.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 23 de octubre de 2023.