

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|---|---|
| Nombre del producto: | METOTREXATO |
| Forma farmacéutica: | Tableta |
| Fortaleza: | 2,5 mg |
| Presentación: | Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas cada uno. Estuche por 10 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas cada uno. |
| Titular del Registro Sanitario, ciudad, país: | FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL PVT. LTD., Mumbai, India. |
| Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es): | GLOBELA PHARMA PVT. LTD., Gujarat, India. Producto terminado. |
| Número de Registro Sanitario: | M-25-042-L04 |
| Fecha de Inscripción: | 17 de diciembre de 2025 |
| Composición: | |
| Cada tableta contiene: | |
| Metotrexato | 2,50 mg |
| Lactosa monohidratada | 20,0 mg |
| Plazo de validez: | 36 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad. |

Indicaciones terapéuticas:

Metotrexato es un antagonista del ácido fólico y se clasifica como fármaco citotóxico.

Se usa en el tratamiento de adultos con artritis reumatoide grave, activa, clásica o definida, que han tenido una respuesta terapéutica insuficiente o son intolerantes al tratamiento convencional.

También se usa en el tratamiento de psoriasis grave e incontrolable, que no responde a otros tratamientos.

Se usa para producir la regresión de un amplio rango de condiciones neoplásicas, que incluyen leucemias agudas, linfoma no Hodgkin, osteosarcomas, sarcomas en los tejidos blandos y tumores sólidos, particularmente de mama, pulmón, cabeza y cuello, vejiga, cervical, ovario y sarcoma testicular.

Contraindicaciones:

Insuficiencia hepática significativa.

Daño de la función renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) para dosis < 100 mg/m² e insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) para dosis < 100 mg/m².

Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.

Alcoholismo.

Infecciones agudas graves o crónicas y síndrome de inmunodeficiencia.

Estomatitis, úlceras bucales y ulceración gastrointestinal activa conocida.

Embarazo y lactancia.

Hipersensibilidad al metotrexato o a alguno de los excipientes.

Vacunación concomitante de vacuna de microorganismos vivos atenuados.

Metotrexato tabletas no debe usarse concomitantemente con fármacos con propiedades antifolato (ej. Co-trimoxazol).

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El metotrexato será usado únicamente bajo la prescripción de profesionales con experiencia en el manejo de los fármacos antineoplásicos. Los pacientes deben informarse acerca de las reacciones adversas que pueden detectarse y evaluarse con el mínimo de retraso.

Se indica un seguimiento especialmente estrecho del paciente después de una radioterapia previa (especialmente de la pelvis), con deterioro funcional del sistema hematopoyético (por ejemplo, tras una radio o quimioterapia previa), con deterioro del estado general, así como de edad avanzada y en niños muy pequeños.

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el médico debe informar exhaustivamente a los pacientes de los riesgos (incluidos los primeros signos y síntomas de toxicidad) y las medidas de seguridad recomendadas. Se debe informar a los pacientes de la necesidad de consultar inmediatamente al médico si aparecen síntomas de sobredosis y la controlarlos (incluidas las pruebas periódicas de laboratorio).

Las dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente con la depresión de la médula ósea.

Debido a la excreción más lenta de metotrexato en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda administrar el tratamiento con especial precaución y solo con dosis bajas.

El metotrexato solo debe usarse con mucha precaución, si es que se usa, en pacientes con enfermedad hepática significativa, especialmente si se debe al alcohol.

Debe evitarse el contacto de la solución inyectable de metotrexato con la piel y las mucosas.

No se aconseja el uso concomitante de agentes hepatotóxicos o hematotóxicos.

Puede ocurrir neumonitis intersticial aguda o crónica y se han reportado muertes, asociadas a menudo con eosinofilia. Los síntomas incluyen típicamente disnea, tos (especialmente tos seca improductiva) y fiebre, para los cuales los pacientes deben ser monitoreados en cada visita de seguimiento.

Los pacientes deben estar informados sobre el riesgo de neumonitis y advertirles contactar con su médico inmediatamente que desarrollen tos persistente y disnea. El metotrexato debe retirarse en pacientes con síntomas pulmonares y debe realizarse una investigación completa, incluyendo Rx de tórax para excluir infección y tumores. Si se sospecha que el fármaco ha inducido la enfermedad pulmonar, debe iniciarse tratamiento con corticosteroides y no debe restablecerse el tratamiento con metotrexato.

Las enfermedades pulmonares, tales como neumonitis aguda, pueden ser inducidas por metotrexato y ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, éstas no siempre pueden

ser completamente reversibles y son posibles con todas las dosis (como las más bajas a 7,5 mg/semana).

Para el tratamiento de psoriasis, el metotrexato debe estar restringido a psoriasis recalcitrante severa inhabilitante, la cual no responde adecuadamente a otras formas de terapia, pero solo cuando se ha establecido la diagnosis por biopsia y/o después de una consulta dermatológica.

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

Debe usarse con extrema precaución en presencia de infección, úlcera péptica, colitis ulcerativa, debilidad y en los más jóvenes y ancianos. Está contraindicada en pacientes con úlceras gastrointestinales activas. Si ocurre leucopenia profunda durante el tratamiento, puede ocurrir o se convierte en una amenaza de infección bacteriana. Se indica usualmente la interrupción del metotrexato y el tratamiento antibiótico adecuado. Pueden necesitarse transfusiones de sangre en depresión de la médula ósea o de plaquetas.

Son frecuentes efectos tóxicos como diarreas y estomatitis ulcerativa y requieren interrupción del tratamiento, por otra parte, pueden ocurrir enteritis hemorrágica y muerte por la perforación intestinal. Seguido de la ocurrencia de hematemesis, heces negras o sangre en las heces, debe interrumpirse el tratamiento.

Además, otras condiciones que conllevan a la deshidratación como la emesis pueden aumentar la toxicidad del metotrexato debido a niveles elevados de la sustancia activa. Es importante determinar cualquier incremento en los niveles de la sustancia activa dentro de las 48 horas de tratamiento, de lo contrario, puede ocurrir toxicidad irreversible.

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves o incluso amenazantes para la vida, el paciente debe estar completamente informado por el médico de los riesgos involucrados antes de iniciar el tratamiento con este medicamento. El paciente debe vigilarse cuidadosamente durante el mismo.

Los pacientes deben informarse de los signos y síntomas de toxicidad, de la necesidad de ver a su médico rápidamente si ellos ocurren y la necesidad del seguimiento cercano, incluyendo pruebas periódicas de laboratorio para controlar la toxicidad.

Debe enfatizarse al paciente tratado por psoriasis que la dosis recomendada tiene que tomarse una vez a la semana. El médico debe especificar el día en el método. Los pacientes deben instruirse de la importancia de la adherencia de la toma de una semanalmente y que el error de uso diario de la dosis recomendada conlleva a toxicidad fatal.

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan tempranamente. Cuando éstas ocurren, debe reducirse la dosis del fármaco o interrumpirse y se deben tomar las medidas correctoras apropiadas. Si es necesario, esto incluye el uso de folinato de calcio y/o hemodiálisis aguda o intermitente con dializador de flujo alto.

El metotrexato debe usarse con precaución extrema en pacientes con desórdenes psiquiátricos.

Los pacientes con efusiones pleurales o ascitis deben drenarse, si es apropiado, antes del tratamiento o el tratamiento debe retirarse.

Antes de iniciar el tratamiento con metotrexato o la restitución del mismo después de un período de descanso, deben hacerse Rx de tórax, valoración de la función renal, función hepática y elementos sanguíneos, por historia, examen físico y pruebas de laboratorio. Esto incluirá un examen de rutina de los ganglios linfáticos y los pacientes deben reportar cualquier inflamación inusual al doctor.

Los pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato deben:

Tener un conteo de sangre completo y las pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Estos deben repetirse semanalmente hasta que se establezca la terapia, después de eso, los pacientes deben monitorearse cada 2 o 3 meses a lo largo del tratamiento.

Los pacientes deben reportar todos los signos y síntomas sugestivos de infección, especialmente dolor de garganta. Cualquier infección debe atenderse antes de iniciar el tratamiento.

Puede ocurrir abruptamente depresión hematopoyética causada por metotrexato y con aparentemente dosis seguras. Deben realizarse conteos de sangre completos, antes, durante y después del tratamiento. Si se desarrolla una caída clínica significativa en los glóbulos blancos o en las plaquetas, debe interrumpirse el tratamiento e instituir el tratamiento de soporte apropiado. Los pacientes deben ser advertidos de reportar todos los síntomas o signos sugestivos de infección. Cualquier infección tiene que ser atendida antes de iniciar el tratamiento con metotrexato.

Este fármaco puede ser hepatotóxico, particularmente en dosis altas o con tratamientos prolongados. Se han reportado atrofia hepática, necrosis, cirrosis, cambios grasos y fibrosis periportal. Los factores de riesgos para daño hepático severo son, por ejemplo, enfermedad hepática anterior, pruebas de la función hepática alteradas repetidamente y el consumo de alcohol, el cual debe evitarse o reducirse claramente.

Los pacientes diabéticos que se han tratado con insulina tienen mayor riesgo de toxicidad hepática.

Pruebas de la función hepática: Se debe prestar especial atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no se debe iniciar o se debe suspender si se detectan anomalías en las pruebas de función hepática o en biopsia de hígado, o si éstas aparecen durante el tratamiento. Tales anomalías deben retornar a la normalidad en dos semanas después de las cuales, se puede recomenzar a discreción del médico.

Chequeo de las enzimas hepáticas en el suero: Se han notificado aumentos temporales de las transaminasas entre dos y tres veces el límite superior de la normalidad en los pacientes con una frecuencia del 13 al 20 %. En caso de un aumento constante en las enzimas hepáticas, debe tomarse en consideración la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se necesita el monitoreo cerrado de las enzimas hepáticas, especialmente en pacientes que toman otros medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos (ej. leflunomida).

Se necesita establecer una investigación apropiada más adelante, ya sean las pruebas de función hepática seriadas o las determinaciones de péptido procolágeno 3 para la detección de hepatotoxicidad.

Pacientes con factores de riesgo:

Estos primeramente incluyen:

Anamnesis del abuso de alcohol.

Aumento persistente de las enzimas hepáticas.

Anamnesis hepatopática, que incluye hepatitis B o C.

Anamnesis familiar con hepatopatía hereditaria y secundaria (con posibilidad más baja de relevancia).

Diabetes mellitus.

Obesidad.

Anamnesis de la exposición a medicamentos o químicos hepatotóxicos.

La necesidad de biopsia hepática debe evaluarse caso por caso y deben seguirse las recomendaciones nacionales.

Riñones:

El tratamiento con metotrexato en pacientes con insuficiencia renal debe comenzarse con extrema precaución debido a que la función renal dañada disminuirá la eliminación del fármaco. La función renal deteriorada puede resultar en acumulación del metotrexato en cantidades tóxicas o a menudo en daño renal adicional. En pacientes con insuficiencia renal debe reducirse la dosis.

Se debe efectuar un seguimiento de la función renal por medio de pruebas funcionales y análisis de orina. Si aumenta la creatinina sérica, se debe reducir la dosis. Si el aclaramiento de la creatinina es inferior a 30 ml/min, no se debe administrar el tratamiento con metotrexato. Si el aclaramiento de la creatinina es inferior a 60 ml/min, no deben darse dosis de metotrexato $> 100 \text{ mg/m}^2$.

El tratamiento con dosis $> 100 \text{ mg/m}^2$ no debe iniciarse con valores de pH de la orina inferiores a 7,0. Se debe evaluar la alcalinización de la orina mediante controles de pH repetidos (valor superior o igual a 6,8) durante al menos las primeras 24 horas tras iniciar la administración de metotrexato.

Las lesiones renales pueden desarrollarse si se dificulta el flujo urinario y el pH de la orina es bajo, especialmente cuando se administran dosis altas.

El Metotrexato puede causar daño renal que puede conllevar a fallo renal agudo. Se recomiendan la vigilancia cerrada de la función renal incluyendo la adecuada hidratación, alcalinización de la orina por la administración oral o intravenosa de bicarbonato de sodio (5 tabletas x 625 mg cada 3 horas) o acetazolamida (500 mg oralmente 4 veces al día), las mediciones del metotrexato sérico y la función renal.

El metotrexato se excreta principalmente por vía renal y se pueden prever mayores concentraciones en presencia de insuficiencia renal, las cuales podrían causar reacciones adversas graves. Si existe la posibilidad de insuficiencia renal (por ejemplo, en pacientes de edad avanzada), se requiere un seguimiento a intervalos más cortos. Esto se aplica particularmente a la administración conjunta de medicamentos que afectan la excreción de metotrexato o producen daños renales (por ejemplo, AINEs) o pueden alterar la hematopoyesis.

En presencia de factores de riesgo como trastornos de la función renal, incluida la insuficiencia renal leve, no se recomienda la administración combinada con AINE. La deshidratación también puede potenciar la toxicidad del metotrexato.

El uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones y altas dosis de metotrexato debe evitarse, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Sistema inmunitario:

El metotrexato tiene alguna actividad inmunosupresora y respuesta inmunológica que puede disminuir al concurrir con la vacunación, la cual está contraindicada con vacunas de virus vivos atenuados durante el tratamiento.

El efecto inmunosupresor del metotrexato debe tenerse en cuenta cuando las respuestas inmunes de los pacientes son importantes o esenciales. Debido a una posible activación, se debe proceder con especial precaución también en caso de infecciones inactivas y crónicas (por ejemplo, herpes zóster, tuberculosis, hepatitis B o C).

Este fármaco puede desencadenar síndrome de lisis tumoral en pacientes con un rápido crecimiento del tumor. Pueden ocurrir linfomas malignos en pacientes que reciben bajas dosis de metotrexato, en tales casos, debe interrumpirse el tratamiento. Los fracasos del linfoma de mostrar signos de regresión espontánea, requiere el inicio de un tratamiento citostático.

Han ocurrido casos desde encefalopatía/leucoencefalopatía en pacientes con cáncer tratados con metotrexato, esto no debe descartarse tampoco para pacientes sin indicaciones de cáncer.

La desaparición del metotrexato del plasma debe monitorearse, si es posible. Se recomienda en particular cuando se administran dosis altas o muy altas en el orden de permitir el cálculo de una dosis adecuada de rescate con leucovorina (ácido folínico).

El uso concomitante con radioterapia puede aumentar el riesgo de necrosis en tejidos blandos y osteonecrosis.

En el tratamiento de artritis reumatoide, ácido nalidíxico, antiinflamatorios no esteroideos y esteroides en bajas dosis pueden continuarse, a pesar de que el uso concomitante de AINEs y metotrexato puede asociarse con un mayor riesgo de toxicidad. Los esteroides pueden reducirse gradualmente en pacientes que son sensibles al metotrexato.

No se han estudiado exhaustivamente las interacciones del metotrexato y otros antirreumáticos, tales como oro, penicilina, hidroxiclороquina, sulfazalacina o agentes citotóxicos y el uso concomitante puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.

Se ha reportado que la administración concomitante de antagonistas de folato, tales como trimetoprina/sulfametoxazol, en casos raros, puede causar pancitopenia megaloblástica aguda.

Además, hemorragia alveolar pulmonar se ha reportado con el metotrexato usado en reumatología e indicaciones relacionadas. Este evento puede también estar asociado con vasculitis y otras comorbilidades. Cuando se sospeche de hemorragia alveolar pulmonar se deben considerar pruebas complementarias rápidas para confirmar el diagnóstico.

Si se produce toxicidad aguda por metotrexato, puede que sea necesario tratar a los pacientes con ácido folínico. En pacientes con artritis reumatoide o psoriasis, la administración de ácido fólico o ácido folínico puede reducir la toxicidad del metotrexato, como síntomas gastrointestinales, estomatitis, alopecia y aumento de las enzimas hepáticas.

Antes de usar medicamentos que contienen ácido fólico, se recomienda controlar los niveles de vitamina B₁₂, puesto que la ingesta de ácido fólico puede enmascarar una deficiencia de vitamina B₁₂, particularmente en adultos mayores de 50 años.

Metotrexato puede causar reacciones adversas del tracto urinario, tales como cistitis y hematuria.

Este fármaco ha mostrado ser teratogénico, causa embriotoxicidad, aborto y malformaciones en humanos. Es por ello que los posibles efectos en la reproducción, la pérdida del embarazo y las malformaciones congénitas deben discutirse con las pacientes en edad fértil.

En las indicaciones no oncológicas, tiene que confirmarse la ausencia de embarazo antes de usar el metotrexato. Si se trata de una mujer en edad fértil, tiene que usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por seis meses después como mínimo.

Si este fármaco se utiliza durante el embarazo para indicaciones antineoplásicas, o si la paciente queda embarazada mientras toma el medicamento, ésta debe valorarse por el daño potencial al feto.

Se ha reportado que el metotrexato causa disminución de la fertilidad, oligospermia, disfunción menstrual y amenorrea en humanos durante y en un corto tiempo después de interrumpir el tratamiento, afectación en la espermatogénesis y ovogénesis durante el período de su administración, los efectos parecen ser reversibles con la interrupción del tratamiento.

Puede reaparecer dermatitis inducida por radiación o quemadura solar bajo el tratamiento con metotrexato (reacción de recuerdo).

Se han notificado reacciones dermatológicas graves, en ocasiones mortales, que incluyen necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) o síndrome de Stevens-Johnson después de dosis únicas o múltiples de metotrexato.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomarlo.

Efectos indeseables:

En general, la incidencia y la severidad de los efectos adversos están relacionadas con la dosis, la frecuencia de administración y la duración de la exposición.

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan tempranamente.

Cuando ocurren reacciones adversas, debe reducirse la dosis del fármaco o interrumpirse y deben tomarse las medidas correctoras apropiadas. Esto incluye el uso del folinato cálcico.

El tratamiento con metotrexato solo debe reanudarse con precaución particular, después de una consideración cuidadosa de la necesidad del tratamiento y aumentar la vigilancia por la posible recurrencia de la toxicidad.

La mayoría de las reacciones adversas graves del metotrexato incluyen depresión de la médula ósea, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, toxicidad renal, neurotoxicidad, eventos tromboembólicos, shock anafiláctico y el síndrome de Stevens-Johnson.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen trastornos gastrointestinales, como estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida de apetito y anomalías en pruebas de la función hepática (ejemplo, aumento de Aminotransferasa alanina (ALAT) y Aminotransferasa aspartato (ASAT)). Otros efectos adversos son, leucopenia, anemia, trombocitopenia, dolor de cabeza, cansancio, somnolencia, neumonía, pneumonitis o alveolitis intersticial, asociadas a menudo con eosinofilia, úlceras orales, diarrea, exantema, eritema y prurito.

La reacción adversa más relevante es la supresión del sistema hematopoyético y los trastornos gastrointestinales.

En el tratamiento antineoplásico, la mielosupresión y la mucositis son los efectos tóxicos predominantes, limitantes de dosis de metotrexato. La severidad de estas reacciones depende de la dosis, modo y duración de la aplicación del fármaco. La mucositis aparece, generalmente, entre 3 a 7 días después de la aplicación del mismo, la leucopenia y trombocitopenia después de pocos días. En los pacientes con mecanismos de eliminación intactos, la mielosupresión y la mucositis son reversibles, generalmente entre 14 y 28 días.

Las reacciones adversas para los diferentes sistemas son los siguientes:

Piel y tejidos subcutáneos:

Exantema, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, rash eritematoso, prurito, urticaria, fotosensibilidad, cambios pigmentarios, eritema multiforme, onicolisis, petequias, vasculitis alérgica, hidradenitis, alopecia, despigmentación, esquimosis, telangiectasia, acné, furunculosis, daños dolorosos por lesiones psoriáticas, ulceración de la piel, erupciones herpetiformes de la piel, hiperpigmentación de las uñas y paroniquia aguda. No se conoce la frecuencia de la exfoliación de la piel y la dermatitis exfoliativa.

Se ha reportado reacciones de recuerdo en radiaciones y quemaduras solares. Las lesiones de psoriasis pueden empeorar con el uso concomitante de tratamientos UV. La dermatitis por radiación y las quemaduras solares pueden "recordarse"

Trastornos hematológicos y del Sistema Linfático:

Anemia megaloblástica, trastornos hematopoyéticos, eosinofilia, trastornos linfoproliferativos (reversibles en parte), linfadenopatía, depresión de la médula ósea (especialmente a dosis altas de metotrexato) se manifiesta más frecuentemente por trombocitopenia (la cual es usualmente reversible), neutropenia, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, inmunodepresión, trastornos linfoproliferativos (con frecuencia muy raros) o puede ocurrir cualquier combinación. Infección o hipogammaglobulinemia, hemorragia en

varios sitios. La depresión de la médula ósea puede conllevar a disminuir la resistencia a infecciones y sepsis.

Trastornos gastrointestinales:

Mucocitis, estomatitis, gingivitis, hematemesis, melena, pancreatitis ulceración gastrointestinal (incluyendo úlceras orales) y sangramiento, malabsorción, megacolon tóxico, dispepsia, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea.

Frecuentemente, los desórdenes gastrointestinales requieren ajuste de la dosis. La estomatitis ulcerativa y diarrea requieren la interrupción del tratamiento; por lo contrario, pueden ocurrir enteritis y muerte por perforación intestinal.

Desórdenes Hepatobiliares:

Hepatotoxicidad, resultando en aumento de las transaminasas (ALAT y ASAT), disminución de la fosfatasa alcalina y bilirrubina en el suero, hepatitis aguda, fibrosis periportal o cirrosis hepática, falla hepática, hígado graso, reactivación de la hepatitis crónica o la muerte.

Desórdenes del Sistema Urogenital:

Falla renal, uremia, ulceración de la vejiga, trastornos en la micción, oliguria, hematuria, disuria, anuria, proteinuria, disturbios electrolíticos y nefropatía.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Neumonía, alveolitis o neumonía intersticial aguda o crónica que pueden ser fatales y a menudo se asocian con eosinofilia, edema pulmonar agudo, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica intersticial, faringitis, pleuritis, tos seca no productiva, dolor torácico, disnea, efusión pleural, asma bronquial y parálisis respiratoria.

En el tratamiento de artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar inducida por metotrexato es una reacción adversa potencialmente seria, la cual puede ocurrir agudamente en cualquier momento del tratamiento. No siempre es completamente reversible.

Se ha reportado epitaxis (con frecuencia no conocida). Hemorragia alveolar pulmonar (con frecuencia no conocida) se ha reportado por el metotrexato usado en reumatología e indicaciones relacionadas.

Trastornos del Sistema Nervioso Central:

Cefalea, fatiga, somnolencia, mareos, vértigo, letargo, afasia, irritabilidad, hemiparesia, paresia, convulsiones, encefalopatía o leucoencefalopatía.

Se ha reportado leucoencefalopatía, especialmente seguido a la administración intravenosa de metotrexato a dosis altas, o a dosis bajas después de una radiación craneoespinal.

Edema cerebral, leve deterioro cognitivo transitorio, disatria, sensaciones craneales inusuales. Dolor, astenia muscular o parestesia en las extremidades, cambios en el sentido del gusto (sabor metálico), meningitis, meningitis aséptica aguda y parálisis.

Parestesia, hipoestesia (con frecuencia muy rara).

Desórdenes psiquiátricos:

Depresión, confusión, alteraciones del ánimo, insomnio y psicosis.

Trastornos cardiovasculares:

Pericarditis, efusión pericardial y taponamiento cardíaco.

Desórdenes vasculares:

Eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis arterial, trombosis cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retinal, tromboflebitis y embolia pulmonar). Hipotensión y vasculitis.

Trastornos oculares:

Conjuntivitis, visión borrosa o dañada y retinopatía.

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyen quistes y pólipos):

El linfoma puede ser reversible, el metotrexato puede desencadenar síndrome de lisis tumoral en pacientes con un rápido crecimiento del tumor.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama:

Ginecomastia, disminución de la libido, impotencia, afectación de la ovogénesis o espermatogénesis, oligospermia transitoria, infertilidad, disfunción menstrual, sangramiento vaginal, ulceración vaginal, inflamación de la vagina y flujo vaginal.

Infecciones e infestaciones:

Infecciones bacterianas respiratorias o cutáneas, *Herpes zóster*, infecciones oportunistas, neumonía por *Pneumocystis carinii/jiroveci* y otras infecciones pulmonares y reactivación de infección crónica inactiva.

Trastornos del Sistema Músculo esquelético:

Osteoporosis, fracturas por esfuerzo, artralgia, mialgia y aumento de los nódulos reumáticos.

Osteonecrosis de la mandíbula (frecuencia no conocida) (secundaria a trastornos linfoproliferativos).

Desórdenes endocrinos:

Diabetes mellitus.

Desórdenes del sistema inmune:

Reacción alérgica, reacción anafiláctica y shock anafiláctico.

Desórdenes del oído y del laberinto:

Tinnitus.

Trastornos generales:

Fiebre, escalofríos, cicatrización de heridas deteriorada y astenia.

Otras:

Riesgo incrementado de reacciones tóxicas en radioterapia (necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis).

Posología y modo de administración:

El metotrexato solo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el uso del mismo y con un total conocimiento de los riesgos del tratamiento con metotrexato.

El médico prescriptor debe asegurarse de que los pacientes o sus cuidadores sean capaces de cumplir con el régimen posológico de una dosis semanal.

Dosis para el tratamiento de cáncer:

Advertencia: Si el metotrexato se usa para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, la dosis debe ajustarse cuidadosamente dependiendo del área de superficie corporal.

Se han reportado casos fatales de intoxicación después de la administración de dosis calculadas incorrectamente. Los profesionales de la salud y los pacientes deben estar completamente informados sobre los efectos tóxicos.

Administración oral: Se recomienda administrar una dosis de ensayo de 5 a 10 mg parenteralmente para detectar eventos idiosincrásicos adversos. Dosis bajas por debajo de

30 mg/m² en cinco días sucesivos. Después de eso, se recomienda un intervalo de 2 semanas para permitir que la médula ósea se recupere.

Cuando debe usarse la vía parenteral, usualmente se administran dosis que exceden los 100 mg. Las dosis por encima de 70 mg/m² no deben administrarse sin el rescate de leucovorina (rescate de ácido fólico) o la valoración de los niveles séricos de metotrexato de 24 a 48 horas después de la dosificación.

Si el metotrexato se administra en combinación de regímenes de quimioterapia, debe reducirse la dosis, tomando en consideración cualquier toxicidad superpuesta de los componentes del otro medicamento.

Dosis para psoriasis y artritis reumatoide:

Advertencia importante sobre la dosis de Metotrexato tabletas: En el tratamiento de la psoriasis y artritis reumatoide, este medicamento solo debe usarse una vez a la semana. Los errores de dosificación en su uso pueden resultar en reacciones adversas serias, incluyendo la muerte. Por favor, lea esta sección del resumen de las características del producto muy cuidadosamente.

El especialista debe especificar el día de la semana en el método.

Psoriasis: Antes de comenzar el tratamiento, es aconsejable administrar al paciente una dosis de prueba de 2,5 a 5,0 mg para excluir efectos tóxicos inesperados. Si una semana después, las pruebas de laboratorio apropiadas son normales, se puede iniciar el tratamiento. La dosis habitual es de 7,5 a 15 mg una vez por semana. En caso de necesidad, la dosis semanal total se puede incrementar de 20 a 25 mg, administrados por vía oral, según la necesidad. Las dosis deben ajustarse de acuerdo la respuesta del paciente y la toxicidad hematológica.

Artritis reumatoide: En adultos con artritis severa activa, clásica o definida que no responden o son intolerantes al tratamiento convencional, el metotrexato debe darse en una dosis de 7,5 a 15 mg una vez por semana. La dosis semanal total se puede incrementar de 20 a 25 mg, según la necesidad. Las dosis deben ajustarse de acuerdo la respuesta del paciente y la toxicidad hematológica.

Población pediátrica: El tratamiento debe seguir los protocolos terapéuticos actualizados válidos para niños. La seguridad y eficacia no se ha establecido en niños, salvo en quimioterapia para el cáncer.

Pacientes de edad avanzada: El metotrexato debe usarse con extrema precaución en pacientes de edad avanzada debido a que pueden sufrir una disminución en la función hepática o renal y disminución de las reservas de ácido fólico que se producen con el aumento de la edad.

Uso en pacientes con Insuficiencia renal- ajustes de la dosis: El metotrexato se excreta por los riñones en una cantidad significativamente extensa y es por ello que debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis en estos pacientes debe ajustarse para prevenir acumulación del fármaco. La tabla siguiente proporciona recomendaciones de dosis iniciales en pacientes con insuficiencia renal, las cuales pueden necesitar más ajustes debido a la amplia variabilidad farmacocinética interindividual.

| a. Ajustes de dosis para metotrexato < 100 mg/m ² en pacientes con insuficiencia renal | |
|---|-----------------------------|
| Aclaramiento de creatinina (ml/min) | % de la dosis a administrar |
| > 60 | 100 |
| De 30 a 59 | 50 |

| | |
|---|-----------------------------|
| < 30 | No debe ser administrado |
| b. Ajustes de dosis para metotrexato > 100 mg/m ² en pacientes con insuficiencia renal | |
| Aclaramiento de creatinina (ml/min) | % de la dosis a administrar |
| > 80 | 100 |
| ≈ 80 | 75 |
| ≈ 60 | 63 |
| < 60 | No debe ser administrado |

Pacientes con Insuficiencia hepática: Metotrexato debe administrarse con gran precaución en pacientes con enfermedad hepática significativa, previa o actual, especialmente si es debida al alcohol.

Uso en pacientes con un tercer espacio de distribución (derrames pleurales, ascitis): La semivida del metotrexato puede llegar a cuadruplicarse en pacientes con un tercer espacio de distribución, por lo que, en algunos casos, puede que sea necesario interrumpir su administración. El grado de reducción de la dosis se debe decidir caso por caso.

Nota especial: Si se cambia de la administración oral a la parenteral puede requerirse una reducción de la dosis debido a la biodisponibilidad variable del metotrexato después de la administración.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El metotrexato se une a las proteínas plasmáticas y ciertos fármacos como hipoglucemiantes orales, diuréticos tiazídicos, sulfonamidas, fenitoína, barbitúricos, tranquilizantes, anticonceptivos orales, derivados de amidopirina, doxorubicina, ácido p-aminobenzoico, algunos antibióticos como penicilinas (p.ej. amoxicilina), tetraciclinas, cloranfenol disminuyen esta unión, que puede conducir a una mayor toxicidad cuando se usan al mismo tiempo.

El probenecid y los ácidos orgánicos débiles también pueden reducir la secreción tubular de metotrexato, y causar así elevaciones indirectas de la dosis.

Debe evitarse el uso concurrente de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato (por ejemplo, leflunomida, sulfasalazina y alcohol). Deben supervisarse de cerca los pacientes que reciben metotrexato en combinación con azatioprina o retinoides.

En combinación con leflunomida puede aumentar el riesgo de pancitopenia.

Puede verse aumentada la nefrotoxicidad si el metotrexato se administra en dosis altas en combinación con un agente quimioterapéutico nefrotóxico, como por ejemplo cisplatino.

Los antibióticos como las penicilinas, los glucopéptidos, las sulfonamidas, el ciprofloxacino y la cefalotina pueden, en casos individuales, reducir el aclaramiento renal de metotrexato, por lo que se podrían generar mayores concentraciones séricas con toxicidad hematológica y gastrointestinal simultáneas.

Los antibióticos orales como las tetraciclinas, el cloranfenicol y los antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden reducir la absorción intestinal de metotrexato o interferir en la circulación enterohepática, debido a la inhibición de la flora intestinal o la depresión del metabolismo bacteriano.

Debe monitorearse la dosis de metotrexato si se comienza el uso concomitante con aspirina, ibuprofeno o indometacina, debido a que el uso concomitante con AINEs se ha asociado con toxicidad fatal.

Debe evitarse el uso de fármacos hepatotóxicos, nefrotóxicos y hematotóxicos.

Las preparaciones vitamínicas u otros productos que contengan ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden disminuir la eficacia del metotrexato.

En la fase de pretratamiento con medicamentos que pueden tener efectos adversos en la médula ósea (p. ej., sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina), se debe considerar la posibilidad de trastornos hematopoyéticos.

Se ha informado que la administración concomitante de medicamentos que causan deficiencia de folato, como trimetoprima-sulfametoxazol, puede conducir al incremento de la toxicidad del metotrexato. Debe prestarse particular atención en presencia de la existencia de deficiencia de ácido fólico.

Acitetrina, un tratamiento para la psoriasis, se metaboliza a etretinato. Los niveles de metotrexato pueden aumentarse por el etretinato y se ha reportado hepatitis severa después de su uso concomitante. Se han descrito depresión de la médula ósea y disminución en los niveles de folato en la administración concomitante de triamtereno y metotrexato.

La administración conjunta con medicamentos hematotóxicos como el metamizol, incrementa la posibilidad de efectos hematotóxicos adversos severos de metotrexato.

La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones como omeprazol o pantoprazol puede dar lugar a interacciones. La administración concomitante de metotrexato y omeprazol se ha asociado a una eliminación renal más lenta del metotrexato. En un caso en el que se combinó metotrexato con pantoprazol, se inhibió la eliminación renal del metabolito 7-hidroximetotrexato y aparecieron mialgia y temblores.

El metotrexato puede reducir el aclaramiento de teofilina, los niveles de teofilina deben controlarse cuando se usa simultáneamente con metotrexato.

Se debe evitar un consumo excesivo de bebidas que contienen cafeína o teofilina (café, refrescos que contengan cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato, ya que la eficacia del metotrexato puede verse reducida debido a una posible interacción entre metotrexato y metilxantinas en los receptores de adenosina.

Se deben tener en cuenta las interacciones farmacocinéticas entre el metotrexato y el 5-fluorouracilo (aumento de la semivida de 5 - fluorouracilo).

El uso de ácido nitroso potencia el efecto del metotrexato en el metabolismo del folato, produciendo aumento de toxicidad, tal como la mielosupresión severa e impredecible. Mientras que este efecto puede reducirse por la administración de folinato de calcio, el uso concomitante de ácido nitroso debe evitarse.

La colestiramina puede aumentar la eliminación no renal del metotrexato al interferir con la circulación enterohepática.

El aclaramiento retardado de metotrexato también debe considerarse en combinación con otros medicamentos citostáticos.

El uso de procarbazona durante el tratamiento con altas dosis de metotrexato aumenta el riesgo de deterioro de la función renal.

La radioterapia durante el uso de metotrexato puede aumentar el riesgo de necrosis ósea o de tejidos blandos.

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

La vacunación con una vacuna viva en pacientes que reciben agentes quimioterapéuticos puede provocar infecciones graves y mortales. Debido a su posible efecto sobre el sistema inmunológico, el metotrexato puede falsificar los resultados de las vacunas y las pruebas (procedimientos inmunológicos para registrar la reacción inmunitaria). Durante el tratamiento

con metotrexato, no se debe realizar la vacunación concomitante con vacunas de virus vivos atenuados.

Los citotóxicos pueden dañar la absorción de la fenitoína, pueden disminuir su eficacia y aumentar el riesgo de exacerbación de las convulsiones. Es posible el riesgo exacerbado de toxicidad o la pérdida de eficacia del citotóxico debido al incremento del metabolismo hepático de la fenitoína.

Ciclosporina puede aumentar la eficacia del metotrexato y la toxicidad. Existe un riesgo de inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación cuando se usa la combinación. Particularmente en el caso de cirugía ortopédica en la que la propensión a contraer infección es elevada, la combinación de metotrexato con medicamentos inmunomoduladores debe utilizarse con precaución.

Se ha informado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que resulta en un aumento o prolongación de la concentración de metotrexato en sangre a niveles potencialmente tóxicos. Los niveles de metotrexato y levetiracetam en sangre deben controlarse cuidadosamente en pacientes tratados concomitantemente con los dos fármacos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Fertilidad:

El metotrexato afecta la espermatogénesis y la ovogénesis y puede disminuir la fertilidad. Se ha reportado que el metotrexato causa disminución de la fertilidad, oligospermia, disfunción menstrual y amenorrea. En la mayoría de los casos, los efectos parecen ser reversibles con la interrupción del tratamiento.

En las indicaciones oncológicas, deben advertirse a las mujeres que planean la concepción del embarazo a consultarse en un centro de asesoría genética, de ser posible, antes del tratamiento y los hombres deben asesorarse sobre la posibilidad de la preservación de la esperma antes de comenzar la terapia, ya que el metotrexato puede ser genotóxico a altas dosis.

Mujeres en edad fértil/contracepción en mujeres: Las mujeres no pueden quedar embarazadas durante el tratamiento con metotrexato, por lo que tienen que usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por seis meses después como mínimo. Antes de iniciar el tratamiento, se deben informar del riesgo de malformaciones asociadas con el metotrexato y se debe descartar con certeza la existencia de un embarazo tomando las medidas adecuadas, p. ej. una prueba de embarazo. Durante el tratamiento, se repetirán las pruebas de embarazo cuando esté clínicamente indicado (por ejemplo, tras cualquier posible interrupción de la anticoncepción). Debe asesorarse a las mujeres en edad fértil sobre la prevención y planificación del embarazo.

Anticoncepción masculina

Se desconoce si el metotrexato pasa al semen. En los estudios en animales se ha visto que es genotóxico, de manera que no se puede descartar por completo el riesgo de efectos genotóxicos en los espermatozoides. Los datos clínicos limitados no indican un riesgo aumentado de malformaciones o abortos espontáneos tras la exposición paterna al metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana). A dosis más altas, los datos existentes son insuficientes para estimar los riesgos de malformaciones o abortos espontáneos tras la exposición paterna.

Como medida de precaución, se recomienda que los hombres sexualmente activos o sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 6 meses después de haberlo suspendido. Los hombres no donarán semen durante el tratamiento ni durante los 6 meses posteriores a la suspensión del metotrexato.

Embarazo:

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones no oncológicas. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con metotrexato o durante los seis meses siguientes, se debe prestar asesoramiento médico en relación al riesgo de efectos perjudiciales en el niño asociados con el tratamiento y se deben realizar exploraciones ecográficas para confirmar que el desarrollo del feto es normal.

En estudios en animales, el metotrexato ha mostrado toxicidad para la reproducción, en especial durante el primer trimestre. El metotrexato ha demostrado un efecto teratógeno en humanos; se ha notificado que causa muerte fetal, abortos espontáneos y/o anomalías congénitas (por ejemplo, craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central y relacionadas con las extremidades).

El metotrexato es un potente teratógeno para el ser humano, con mayor riesgo de abortos espontáneos, restricción del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo.

Se han notificado abortos espontáneos en el 42,5 % de las mujeres embarazadas expuestas al tratamiento con metotrexato en dosis bajas (menos de 30 mg/semana), comparado con una tasa reportada del 22,5 % en pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos del metotrexato.

Se observaron malformaciones congénitas importantes en el 6,6 % de los nacidos vivos de mujeres expuestas a un tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana) durante el embarazo, comparado con, aproximadamente, el 4 % de los nacidos vivos en pacientes con la misma enfermedad tratadas con otros fármacos diferentes a metotrexato.

No se dispone de datos suficientes sobre la exposición a metotrexato a dosis de más de 30 mg/semana durante el embarazo, pero cabe esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas, en particular a las dosis comúnmente utilizadas en indicaciones oncológicas.

En los casos en que se interrumpió el tratamiento con metotrexato antes de la concepción, se notificaron embarazos normales.

Cuando se utiliza en indicaciones oncológicas, el metotrexato no se recomienda administrar durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre de gestación. Se debe sopesar el beneficio del tratamiento frente al posible riesgo para el feto en cada caso. Si se utiliza el fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma metotrexato, se le debe informar a la paciente del posible riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

La lactancia está contraindicada en las madres que amamantan.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La influencia del metotrexato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es de menor a moderada, ya que durante el tratamiento pueden aparecer trastornos del sistema nervioso central, como cansancio y mareos.

Sobredosis:

Se han notificado casos de sobredosis, en ocasiones mortales, debido a un error en la toma de metotrexato, diaria en lugar de semanal. En estos casos, los síntomas que se han notificado con frecuencia son reacciones hematológicas y gastrointestinales.

La toxicidad del metotrexato afecta principalmente a los órganos hematopoyéticos.

El folinato cálcico neutraliza los efectos adversos tóxicos del metotrexato. El tratamiento parenteral del folinato cálcico debe iniciarse dentro de 1 hora después de la administración

del metotrexato. La dosis debe ser al menos tan alta como la dosis de metotrexato recibida por el paciente.

Los síntomas de una sobredosis, son principalmente los mismos que los efectos adversos, pero más fuertes.

La Leucovorina es un antídoto específico para el metotrexato y después de una dosis accidental, debe administrarse dentro de una hora, a una dosis más mayor que la de metotrexato. Este debe administrarse por infusión intravenosa o en bolo. Pueden requerirse dosis posteriores. El paciente debe observarse cuidadosamente y pueden necesitarse transfusiones de sangre, diálisis renal y enfermería de barrera inversa

En experiencias postcomercialización, la sobredosis con metotrexato generalmente se ha producido con la administración oral e intratecal, aunque también se han notificado casos de sobredosis intravenosa e intramuscular.

Los informes de sobredosis, en ocasiones fatales, se deben a la administración oral diaria accidental en lugar de semanal. En esos casos, los síntomas comúnmente reportados son reacciones hematológicas y gastrointestinales. Por ejemplo, leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, supresión de médula ósea, mucositis, estomatitis, ulceración oral, náuseas, vómitos, ulceración gastrointestinal y hemorragia gastrointestinal. En algunos casos, no se informaron síntomas. Ha habido informes de muerte después de una sobredosis crónica en dosis administrada por si mismos para artritis reumatoide y psoriasis. En estos casos, también se informaron eventos como sepsis o shock séptico, insuficiencia renal y anemia aplástica.

En casos de sobredosis masiva, la hidratación y la alcalinización urinaria pueden ser necesarias para evitar la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. En términos generales, ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal han demostrado mejorar la eliminación del metotrexato. Sin embargo, se ha informado el aclaramiento efectivo de metotrexato con hemodiálisis aguda e intermitente usando un dializador de alto flujo.

La observación de las concentraciones séricas de metotrexato es relevante en la determinación de la dosis óptima de folinato cálcico y la duración del tratamiento.

Las medidas del tratamiento de la sobredosis con metotrexato puede discontinuarse cuando el nivel sérico de metotrexato ha caído por debajo de 5×10^{-8} M (10).

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AX03

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L04: Agentes inmunosupresores, L04A: Agentes inmunosupresores, L04AX: Otros agentes inmunosupresores.

Mecanismo de acción:

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico y su mayor sitio de acción es la enzima dihidrofolato reductasa. Su principal efecto es la inhibición de la síntesis de ADN, pero también actúa directamente en la inhibición de la síntesis en el ARN, y en la síntesis de proteínas. Es una sustancia de fase específica cuya acción principal se dirige a la fase S de la división celular.

La inhibición de dihidrofolato reductasa puede eludirse por el uso de leucovorina (ácido folínico, factor citrovorum) y se pueden proteger los tejidos normales con la administración cronometrada de leucovorina cálcica.

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

La absorción oral parece ser dependiente de la dosis. Los niveles séricos máximos se alcanzan entre 1 a 2 horas. A dosis de 30 mg/m² o menos, el metotrexato se absorbe rápida y completamente.

La biodisponibilidad del metotrexato administrado por vía oral es alta (de 80 a 100 %) a dosis de 30 mg/m² o inferiores. La saturación comienza por encima de los 30 mg/m² y la absorción de dosis que excedan 80 mg/m² es incompleta.

Después de la inyección intramuscular, las concentraciones séricas máximas se producen en 30 a 60 minutos.

Aproximadamente el 50 % del metotrexato se une irreversiblemente a las proteínas séricas, pero es fácilmente distribuida en los tejidos.

La excreción se realiza principalmente a través de los riñones. Aproximadamente el 41 % de la dosis se excreta sin cambios en la orina dentro de las primeras 6 horas, el 90 % dentro de 24 horas.

La semivida es aproximadamente de 3 a 10 horas siguiendo un tratamiento a dosis bajas y de 8 a 15 horas cuando se sigue un tratamiento a dosis altas. Si la función renal está dañada, la concentración de metotrexato en el suero y en los tejidos puede aumentar rápidamente.

El metotrexato no entra al fluido cefalorraquídeo a dosis terapéuticas parenterales u orales. Sin embargo, pueden alcanzarse las concentraciones citotóxicas ($> 10^{-7}$ M) en el fluido cefalorraquídeo con altas dosis (> 500 mg/m²). Cuando se indican dosis altas de este medicamento, debe usarse la administración intratecal directa.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 17 de diciembre de 2025.