

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	METOTREXATO 500 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución para inyección IM, IV, intrarraquídea, IT
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por un vial de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., MONTEVIDEO, URUGUAY.
Fabricante, país:	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., MONTEVIDEO, URUGUAY.
Número de Registro Sanitario:	M-17-011-L01
Fecha de Inscripción:	27 de enero de 2017
Composición:	
Cada vial contiene:	
Metotrexato (eq. a 548,4 mg de metotrexato sódico).	500 mg
Agua para inyección	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Metotrexato integra numerosos esquemas de tratamiento de variadas patologías neoplásicas malignas. Entre las neoplasias en las cuales el metotrexato integra planes de poliquimioterapia se encuentran la leucemia aguda linfoblástica, linfomas no Hodgkin, linfomas T cutáneos, tumores trofoblásticos, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, osteosarcoma.

Asimismo, por su efecto inmunosupresor se utiliza en situaciones como trasplante de órganos y tejidos; psoriasis, artritis reumatoidea y otras enfermedades con componente de tipo autoinmune.

La dosificación y vía de administración deberá ser determinada por el médico tratante.

Contraindicaciones:

Embarazo, lactancia.

Hipersensibilidad conocida a metotrexato.

Discrasia sanguíneas preexistentes.

Infecciones graves.

Úlceras de la cavidad bucal y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa.

Bilirrubinemia > mg/dl (85,5 µmol/l)

Precauciones:

Su administración debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes antitumorales.

Es esencial evaluar de forma seriada el hemograma, la función renal y hepática. Deben realizarse controles antes, durante y después de cada pulso de tratamiento con metotrexato. Si hay un descenso severo en el recuento de leucocitos o plaquetas, la medicación debe ser suspendida transitoriamente.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se debe utilizar con precaución extrema en pacientes con compromiso de la función renal o hepática. También hay que prestar atención especial cuando es utilizado en pacientes alcohólicos, pacientes con trastornos ulcerosos del tracto gastrointestinal y en pacientes ancianos o muy jóvenes.

Debe monitorizarse la concentración plasmática de metotrexato cuando se utilizan regímenes de altas dosis.

Es fundamental mantener adecuada hidratación y flujo adecuado de orina alcalina cuando se utiliza metotrexato en altas dosis.

Los derrames pleurales o ascitis pueden actuar como depósito de metotrexato y producir toxicidad adicional al determinar eliminación retardada del metotrexato. Se recomienda evacuar dicho fluido previo a la administración de metotrexato.

La inmunodepresión que determina favorece la aparición de infecciones. Las inmunizaciones pueden ser inefectivas si se administran estando el paciente en tratamiento con metotrexato. No deberán administrarse vacunas a virus vivos atenuados durante el tratamiento.

El riesgo de toxicidad debido a regímenes de altas dosis o a eliminación retardada de metotrexato (debido a insuficiencia renal, presencia de fluidos en tercer espacio u otras causas) puede reducirse con la utilización de leucovorina posterior al uso de metotrexato.

El rescate con leucovorina deberá guiarse de acuerdo al protocolo de tratamiento utilizado.

Dosis mayores (por encima de 3g/m²) debe administrarse por infusión durante 6-8 horas.

Debe evitarse la exposición al sol durante el tratamiento.

Efectos indeseables:

Es frecuente la toxicidad aguda en forma de náuseas, vómitos, diarrea, fiebre. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad.

Los efectos tóxicos tardíos más frecuentes se presentan en la médula ósea y el tracto gastrointestinal.

Médula ósea: la depresión medular puede provocar leucopenia, anemia y/o trombocitopenia. La misma puede aparecer de forma aguda. Puede desarrollarse anemia megaloblástica.

Tracto gastrointestinal: la ulceración de la boca y trastornos gastrointestinales suelen ser signos tempranos de toxicidad. La aparición de estomatitis y diarrea deben poner en alerta sobre riesgo de enteritis hemorrágica y perforación intestinal.

Hígado: el daño hepático puede aparecer de forma aguda (especialmente luego de altas dosis de metotrexato) o crónica (generalmente luego de tratamientos prolongados) que suele ser más grave. Puede aparecer fibrosis hepática y cirrosis. Los pacientes con

antecedentes de hepatopatía, alcoholismo, obesidad, diabetes y edad avanzada tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad. Se observa con frecuencia alteración leve transitoria de parámetros hepáticos tales como elevación de transaminasas.

Renal: la precipitación de metotrexato y sus metabolitos a nivel renal puede ocasionar insuficiencia renal. Es más probable la falla renal y necrosis tubular luego de la administración a altas dosis. Es posible disminuir la incidencia de esta complicación mediante adecuada hidratación, alcalinización de la orina, monitorización de metotrexatemia y evaluación del clearance de creatinina. Deberán evitarse otros nefrotóxicos durante la administración de metotrexato.

Pulmonar: La neumonitis por metotrexato puede originar tos, fiebre, disnea, hipoxemia e infiltrados en radiología de tórax. La detección de neumonitis inespecífica (que generalmente tiene como manifestación inicial la presencia de tos no productiva), obliga a suspender el tratamiento. En estos casos, deberá descartarse la neumonía de causa infecciosa.

Piel: puede ocurrir erupción cutánea, prurito, cambios en la pigmentación de la piel, alopecia. Pueden ocurrir reacciones cutáneas severas tales como síndrome de Stevens-Johnson secundarios a la administración de metotrexato.

Sistema inmune: el uso de metotrexato, al ser un inmunodepresor determina incremento del riesgo de infecciones, incluyendo la posible aparición de infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Sistema nervioso: la administración intratecal o el uso de metotrexato en altas dosis puede asociarse con la ocurrencia de neurotoxicidad. Su aparición es más probable cuando se ha asociado tratamiento radiante sobre el sistema nervioso central. Puede presentarse como leucoencefalopatía, desmielinización, aracnoiditis o meningismo. Se manifiesta en forma aguda (cefaleas, náuseas, vómitos, rigidez de nuca, fiebre) o en forma crónica (parálisis, convulsiones, coma).

Otros efectos adversos son: osteoporosis, artralgia, mialgia, irritación ocular y aparición de diabetes.

Puede verse afectada la fertilidad al ocurrir trastornos en la ovogénesis y la espermatogénesis.

Es una droga teratogénica. Su uso se ha asociado con muerte fetal.

Tratamiento de los efectos adversos

La leucovorina neutraliza los efectos tóxicos inmediatos del metotrexato sobre la médula ósea. Se utiliza por vía oral, intramuscular, mediante inyección o infusión intravenosa. La leucovorina se utiliza sistemáticamente en el rescate de pacientes que reciben tratamiento con metotrexato en altas dosis. En estos casos, la dosificación de leucovorina deberá guiarse estrictamente según el protocolo utilizado y según los controles de metotrexatemia. Se debe evitar la precipitación de metotrexato o sus metabolitos a nivel de los túbulos renales mediante la alcalinización de la orina y una adecuada hidratación.

A modo de guía, en caso de dosis de metotrexato superiores a 500 mg/m² de superficie corporal, deberá utilizarse leucovorina. Un régimen habitual de administración de leucovorina es el siguiente: 10-15 mg/m² por vía oral, IV o IM cada 6 horas, comenzando 24 horas luego de finalizado metotrexato y manteniendo hasta que los niveles de metotrexatemia sean inferiores a 0,1 micromolar. Los niveles de metotrexatemia pueden determinar un incremento en las dosis de leucovorina de rescate.

Posología y método de administración:

Debido a que el metotrexato integra numerosos esquemas de quimioterapia antineoplásica en diversas patologías, la dosificación y el rescate con leucovorina en caso de que corresponda, deberán guiarse de acuerdo al protocolo utilizado. A modo de ejemplo, las

dosis varían desde 30-40 mg/m²/semana hasta dosis de 12.000 mg/m² en asociación con leucovorina.

En el tratamiento de patologías no oncológicas tales como psoriasis o artritis reumatoide suele utilizarse la vía oral. En caso de utilizar la vía intramuscular o subcutánea, la dosis sugerida inicial suele ser de 15 mg semanal.

En el tratamiento intratecal generalmente se utilizan 12 mg en cada administración.

Uso en Pediatría:

La dosificación al igual que en adultos deberá guiarse según el protocolo a utilizar. Suele ser similar en relación a dosis referida como mg/m² de superficie corporal. En el caso de administración intratecal, la dosis suele ser en función de la edad del paciente y suele oscilar entre 6 y 12 mg en cada administración.

Insuficiencia renal:

Deberá considerarse una disminución de la dosis debido a la eliminación renal de metotrexate. Se recomienda disminuir la dosis en 50% en caso de clearance de creatinina inferior a 50 ml/min y no utilizar metotrexate en pacientes con clearance de creatinina inferior a 10 ml/min.

Insuficiencia hepática:

Utilizar con precaución adicional en pacientes con insuficiencia hepatocítica. Puede plantearse una reducción de dosis en estos pacientes, especialmente si existe elevación significativa de bilirrubina.

Pacientes añosos:

En la población añosa el riesgo del uso de metotrexate estará incrementado debido a mayor frecuencia de deterioro de la función renal y hepática así como a mayor riesgo de carencia de folatos. Es más frecuente la observación de toxicidad secundaria al uso de metotrexate. Deberá tenerse precaución adicional en esta población con control clínico, monitorización frecuente de función renal y hepática, eventualmente evaluación de metotrexatemia así como considerar posibilidad de reducción de la dosis planificada.

Forma de Preparación:

La administración intravenosa podrá ser en bolo, infusión de corta duración o en perfusión continua y dependerá del esquema de tratamiento a utilizar. En caso de utilizar altas dosis de metotrexato, el tratamiento deberá asociar rescate con leucovorina.

Reconstituir con la cantidad de agua para inyectables indicada en el envase (2 ml para metotrexato 50 mg y 20 ml para metotrexato 500 mg). Se obtendrá una solución amarilla, límpida, conteniendo 25 mg/ml.

Si se requiere dilución posterior para infusión I.V. diluir la solución reconstituida en Suero glucosado 5 %. Esta solución una vez preparada, es para uso inmediato por no contener conservantes. Esta solución una vez preparada, es para uso inmediato por no contener conservantes antimicrobianos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los efectos del metotrexate pueden ser aumentados por la administración simultánea de drogas que pueden desplazar su unión a proteínas o disminuir su excreción tubular tales como ácido aminobenzoico, fenilbutazona y difenilhidantoína. Se debe evitar el uso concomitante de metotrexate y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ya que puede aparecer toxicidad muy grave. El uso concomitante de drogas hepatotóxicas o nefrotóxicas puede incrementar el riesgo de toxicidad. El uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones puede elevar los niveles de metotrexate y retardar su eliminación.

Se ha observado una incidencia aumentada de cirrosis en los pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol.

Hay reportes de que algunos antibióticos como penicilinas y tetraciclinas reducen el clearance de metotrexate. Las sulfamidas pueden desplazar al metotrexate de sus sitios de unión y reducir el clearance renal. Trimetoprim o trimetoprim / sulfametoxazol puede incrementar la toxicidad de metotrexate.

Es de esperar que la administración concomitante de otros agentes mielosupresores o inmunosupresores aumenten la toxicidad sobre la médula ósea y la inmunosupresión.

Se puede observar toxicidad adicional con el uso de drogas nefrotóxicas como el cisplatino debido a la disminución de la excreción de metotrexate por alteración de la función renal. El uso secuencial de metotrexate y fluorouracilo puede resultar en sinergismo de la toxicidad.

Si se utiliza asparaginasa previo al tratamiento con metotrexate, el efecto de este último puede verse reducido. El metotrexate puede incrementar la biodisponibilidad de mercaptopurina por interferencia con el metabolismo de primer paso.

Debe evitarse la transfusión sanguínea inmediatamente después del uso del medicamento.

El probenecid aumenta las concentraciones séricas.

La neutropenia inducida por metotrexate aumenta significativamente si se realiza tratamiento radiante concomitante.

Los niveles de metotrexate pueden incrementarse cuando se utiliza en asociación con ciclosporina.

El uso de ácido fólico o sus derivados reduce la actividad antitumoral de metotrexate.

Teofilina.

Cafeína.

Té negro.

Uso en Embarazo y lactancia:

Metotrexate es un potente agente teratogénico y su uso está contraindicado durante el embarazo excepto en situaciones oncológicas en las cuales la consideración médica entre riesgo materno y riesgo fetal indiquen lo contrario. Deberá descartarse la posibilidad de embarazo en mujeres en edad reproductiva previo a iniciar el tratamiento.

También provoca alteración de la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual. Deberá evitarse el embarazo si cualquiera de los miembros de la pareja está en tratamiento con metotrexate. Los pacientes de ambos sexos deberán ser advertidos del riesgo que determina el metotrexate en caso de embarazo y deberán tomar medidas contraceptivas adecuadas. En el caso de los hombres se sugiere un período mayor a 3 meses luego de finalizado el tratamiento para plantear la posibilidad de planificar embarazo. En el caso de las mujeres se plantea por lo menos más de 1 ciclo ovulatorio luego de finalizado el tratamiento para plantear la posibilidad de planificar embarazo.

Metotrexate se detecta en la leche materna por lo cual se contraindica la lactancia en caso de utilizar metotrexate.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, no es aconsejable conducir ni hacer funcionar maquinaria.

Sobredosis:

Se utiliza leucovorina para contrarrestar los efectos adversos determinados por una sobredosificación de metotrexate.

Cuando se sospecha sobredosis, la dosis de leucovorina a administrar debe ser por lo menos tan alta como la de metotrexate y debe ser administrada en el menor tiempo posible luego de advertida la sobredosificación. Se administrarán dosis posteriores de acuerdo a la necesidad, según controles clínicos, paraclínicos y de metotrexatemia.

En caso de sobredosificación masiva, será necesario la hiperhidratación y alcalinización de la orina para evitar la nefropatía por precipitación de metotrexate y metabolitos a nivel tubular.

Propiedades farmacodinámicas:

El Metotrexate inhibe la dihidrofólico reductasa. Los dihidrofolatos deben ser reducidos a tetrahidrofolatos por esta enzima antes de que puedan ser utilizados como transportadores de grupos monocarbonados en la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Por lo tanto, el metotrexate interfiere con la síntesis de DNA, la reparación y la duplicación celular.

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

La absorción es completa luego de la administración intramuscular. Circula unido en aproximadamente un 50% a proteínas plasmáticas. Tiene escasa penetración en sistema nervioso central cuando es administrado por vía intramuscular o intravenosa. Es posible lograr niveles elevados de metotrexate en sistema nervioso central a través de la administración intratecal. Penetra lentamente en fluidos acumulados en tercer espacio (pleural, ascitis) desde los cuales es eliminado con mayor lentitud respecto al plasma. La vida media del metotrexate depende de la dosis administrada, siendo de entre 3 y 10 horas luego de la administración a dosis relativamente bajas y siendo de aproximadamente 8 a 15 horas luego de la administración de metotrexate en altas dosis como agente antineoplásico. Entre 80 y 90% de la dosis es eliminada a nivel renal luego de la administración intravenosa. La eliminación del metotrexate depende de la función renal y estará prolongada en pacientes con disminución del clearance de creatinina. También se prolongará la eliminación en aquellos pacientes con acumulación de fluidos en tercer espacio. Deberá recordarse que la eliminación retardada de metotrexate incrementa el riesgo de toxicidad por el mismo al mantener niveles séricos elevados durante un mayor período de tiempo. Se encuentra presente en la leche materna.

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

Para la eliminación y la información sobre seguridad, hay que seguir las directrices sobre la manipulación segura de los fármacos antineoplásicos.

Evitar el contacto innecesario con el líquido.

En caso de contacto de la solución con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente a fondo con agua.

Para limpiar la piel se puede usar jabón.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 27 de enero de 2017.