

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	METOTREXATO
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IM, IV, IT
Fortaleza:	25 mg/ mL
Presentación:	Estuche por un vial de vidrio incoloro con 2 mL. Estuche por un vial de vidrio incoloro con 20 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Distrito de Solan (Himachal Pradesh), India.
Fabricante, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Distrito de Solan (Himachal Pradesh), India.
Número de Registro Sanitario:	M-20*025-L01
Fecha de Inscripción:	29 de abril de 2020
Composición:	
Cada mL contiene:	
Metotrexato	25 mg
Cloruro de sodio Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Enfermedades neoplásicas

Metotrexato está indicado para el tratamiento de coriocarcinoma gestacional, corioadenoma destruens y mola hidatidiforme.

En leucemia linfocítica aguda, el metotrexato está indicado en la profilaxis de la leucemia meníngea y se usa en la terapia de mantenimiento en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. El metotrexato también está indicado en el tratamiento de la leucemia meníngea.

El metotrexato se usa solo o en combinación con otros agentes anticancerosos en el tratamiento del cáncer de mama, cánceres epidermoides de cabeza y cuello, micosis fungoide avanzada (linfoma cutáneo de células T) y cáncer de pulmón, particularmente células escamosas y tipos de células pequeñas. El metotrexato también se usa en

combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de linfomas no Hodgkin en estadio avanzado.

Metotrexato en dosis altas seguido de rescate de leucovorina en combinación con otros agentes quimioterapéuticos son efectivos para prolongar la supervivencia libre de recaídas en pacientes con osteosarcoma no metastásico que se han sometido a resección quirúrgica o amputación para el tumor primario.

Psoriasis

El metotrexato está indicado en el control sintomático de la psoriasis grave, recalcitrante e incapacitante que no responde adecuadamente a otras formas de terapia, pero solo cuando se ha establecido el diagnóstico, como por biopsia y/o después de una consulta dermatológica. Es importante asegurarse de que un "brote" de psoriasis no se deba a una enfermedad concomitante no diagnosticada que afecte la respuesta inmune.

Artritis reumatoide incluyendo Artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular

El metotrexato está indicado en el tratamiento de adultos seleccionados con artritis reumatoide activa grave (criterios ACR) o niños con artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular activa, que han tenido una respuesta terapéutica insuficiente o son intolerantes a una prueba adecuada de terapia de primera de línea incluyendo dosis completa de agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Se puede continuar con la administración de aspirina (AINE) y/o dosis bajas de esteroides, aunque no se ha explorado por completo la posibilidad de un aumento de la toxicidad con el uso concomitante de AINE, incluidos los salicilatos. Los esteroides pueden reducirse gradualmente en pacientes que responden al metotrexato. El uso combinado de metotrexato con oro, penicilamina, hidroxiclороquina, sulfasalazina o agentes citotóxicos no se ha estudiado y puede aumentar la incidencia de efectos adversos. El descanso y la fisioterapia como se indica deben continuar.

Contraindicaciones:

Los pacientes con hipersensibilidad conocida al metotrexato no deben recibir el medicamento.

El metotrexato puede causar la muerte fetal o efectos teratogénicos cuando se administra a mujeres embarazadas. El metotrexato está contraindicado en mujeres embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide y debe usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas solo cuando el beneficio potencial sea mayor que el riesgo para el feto.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves del metotrexato en los bebés alimentados con leche materna, está contraindicado en las madres lactantes.

Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide con alcoholismo, hepatopatía alcohólica u otra enfermedad hepática crónica no deben recibir metotrexato.

Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que tienen evidencias manifiestas o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia no deben recibir metotrexato.

Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que tienen discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa, no deben recibir metotrexato.

Precauciones:

General

El metotrexato tiene potencial de generar toxicidad grave. Los efectos tóxicos pueden estar relacionados en frecuencia y gravedad a la dosis o a 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 tratados con metotrexato.

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan temprano. Cuando se producen tales reacciones, el fármaco debe reducirse en dosis o suspenderse y deben tomarse 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. Si se reinstituye el tratamiento con metotrexato, debe realizarse con precaución, con la consideración adecuada de una mayor necesidad del fármaco y un mayor estado de alerta en cuanto a la posible recurrencia de la toxicidad.

La farmacología clínica del metotrexato no se ha estudiado bien en individuos mayores. Debido a la disminución de la función hepática y renal, así como la disminución de las reservas de folato en esta población, se deben considerar dosis relativamente bajas, y estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos tempranos de toxicidad.

Algunos de los efectos mencionados en Reacciones adversas, como mareos y fatiga, pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria.

Para la terapia de metotrexato intratecal y de dosis alta, use la formulación libre de preservantes de metotrexato.

Tenga precaución cuando administre metotrexato en dosis altas a pacientes que reciban terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP). 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 hidroximetrexato, posiblemente conduciendo a toxicidades del metotrexato. En dos de estos casos, se observó eliminación retardada de metotrexato cuando se administró conjuntamente metotrexato en dosis altas con IBPs, pero no se observó cuando el metotrexato se coadministró con ranitidina. Sin embargo, no se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos de metotrexato con ranitidina.

Use la formulación libre de preservantes de metotrexato en neonatos.

Se han notificado casos de "síndrome de jadeo" fatal en neonatos (niños menores de un mes de edad) después de la administración de soluciones intravenosas que contienen el conservante alcohol bencílico. Los síntomas incluyen un inicio llamativo de respiración jadeante, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.

Se ha informado neurotoxicidad grave, frecuentemente manifestada como convulsiones generalizadas o focales, con una frecuencia inesperadamente aumentada en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que fueron tratados con metotrexato intravenoso de dosis intermedia (1 g/m²).

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos se han establecido solo en la quimioterapia contra el cáncer y en la artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.

Se ha evaluado el uso de metotrexato en niños y adolescentes (es decir, pacientes de 2 a 16 años de edad) con ARJ y demostrado una seguridad comparable a la observada en adultos con artritis reumatoide.

Uso geriátrico

En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática y renal, disminución de las reservas de folato, enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico (es decir, que interfieren con la función renal, metabolismo del metotrexato o folato) en esta población. Dado que la disminución de la función renal puede estar asociada con aumentos en los eventos adversos y las mediciones de creatinina sérica pueden sobreestimar la función renal en los ancianos, se deben considerar métodos más precisos (es decir, aclaramiento

de creatinina). Los niveles séricos de metotrexato también pueden ser útiles. Los pacientes de edad avanzada deben controlarse estrechamente para detectar signos tempranos de toxicidad hepática, de médula ósea y renal. En situaciones de uso crónico, ciertas toxicidades pueden reducirse mediante la suplementación de folato. Otra información también sugiere que la aparición de supresión de la médula ósea, trombocitopenia y neumonitis puede aumentar con la edad.

Toxicidad de Sistemas de órganos

Gastrointestinal:

Si se producen vómitos, diarrea o estomatitis, que pueden provocar deshidratación, el metotrexato debe suspenderse hasta que la recuperación. El metotrexato debe usarse con extrema precaución en presencia de enfermedad ulcerosa péptica o colitis ulcerosa.

Hematológico:

El metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y causar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia. En pacientes con malignidad y deterioro hematopoyético preexistente, el medicamento debe usarse con precaución, o siquiera utilizarse.

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

Hepático:

El metotrexato tiene el potencial de generar hepatotoxicidad aguda (transaminasas elevadas) y crónica (fibrosis y cirrosis). 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 de al menos 1,5 gramos. En estudios en pacientes con psoriasis, la hepatotoxicidad parece ser una función de la dosis total acumulada y estar potenciada por el alcoholismo, la obesidad, la diabetes y la edad avanzada. No se ha determinado una tasa de incidencia precisa; la tasa de progresión y reversibilidad de las lesiones no se conoce. Se recomienda precaución especial en presencia de daño hepático preexistente o alteración de la función hepática.

En la psoriasis, las pruebas de función hepática, incluida la albúmina sérica, deben realizarse periódicamente antes de la administración, pero a menudo son normales ante la aparición de fibrosis o cirrosis. Estas lesiones pueden ser detectables solo por biopsia. La recomendación habitual es obtener una biopsia hepática a 1) preterapia o poco después del inicio de la terapia (2 a 4 meses), 2) una dosis total acumulada de 1,5 gramos y 3) después de cada 1,0 a 1,5 gramos adicionales. La fibrosis moderada o cualquier cirrosis normalmente conduce a la interrupción del medicamento; la fibrosis leve normalmente sugiere una biopsia repetida en 6 meses. Los hallazgos histológicos más leves, como los cambios grasos y la inflamación portal de bajo grado, son preterapias relativamente frecuentes. Aunque estos cambios leves generalmente no son una razón para evitar o suspender el tratamiento con metotrexato, el medicamento debe usarse con precaución.

En la artritis reumatoide, la edad en que se utilizó por primera vez el metotrexato y la duración de la terapia se informaron como factores de riesgo de hepatotoxicidad; otros factores de riesgo, similares a los observados en la psoriasis, pueden estar presentes en la artritis reumatoide, pero no se han confirmado hasta la fecha. Las anomalías persistentes en las pruebas de función hepática pueden preceder a la aparición de fibrosis o cirrosis en esta población. La tinción de reticulina es más sensible para la fibrosis temprana. Se desconoce si un uso aún mayor aumentará estos riesgos. Las pruebas de función hepática

deben realizarse al inicio del estudio a intervalos de 4 a 8 semanas en pacientes que reciben metotrexato para la artritis reumatoide. Se debe realizar una biopsia hepática antes del tratamiento en pacientes con antecedentes de consumo excesivo de alcohol, valores de prueba de función hepática basales persistentemente anormales o infección crónica por hepatitis B o C. Durante el tratamiento, la biopsia hepática debe realizarse si hay anormalidades persistentes en la prueba de función hepática o si hay una disminución en la albúmina sérica por debajo del rango normal (en el caso de una artritis reumatoide bien controlada).

Si los resultados de una biopsia hepática muestran cambios leves (Roenigk, grados I, II, IIIa), se puede continuar con metotrexato y se puede controlar al paciente según las recomendaciones enumeradas anteriormente. El metotrexato 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).

Infeción o estados inmunológicos:

Metotrexato debe usarse con extrema precaución en presencia de infección activa, y generalmente 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 vacunación con vacunas de virus vivos. Ha habido reportes de infecciones diseminadas por vacuna después de inmunización contra la viruela en pacientes recibiendo terapia con metotrexato. La hipogammaglobulinemia ha sido reportada raramente.

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

Neurológico:

Ha habido informes de leucoencefalopatía después de la administración intravenosa de metotrexato a los pacientes que habían tenido la irradiación craneoespinal. Se ha informado neurotoxicidad grave, frecuentemente manifestada como convulsiones generalizadas o focales, con una frecuencia inesperadamente aumentada en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que fueron tratados con metotrexato intravenoso de dosis intermedia (1 g/ m²). Se observó con frecuencia que los pacientes sintomáticos tenían leucoencefalopatía y/o calcificaciones microangiopáticas en estudios de diagnóstico por imagen. También se ha notificado leucoencefalopatía crónica en pacientes que recibieron dosis repetidas de metotrexato en dosis altas con rescate de leucovorina incluso sin irradiación craneana. La interrupción del metotrexato no siempre da como resultado una recuperación completa.

Se ha observado un síndrome neurológico agudo transitorio en pacientes tratados con regímenes de dosis altas. Las manifestaciones de esta encefalopatía tipo accidente cerebrovascular pueden incluir confusión, hemiparesia, ceguera transitoria, convulsiones y coma. La causa exacta se desconoce. Después del uso intratecal de metotrexato, la toxicidad que puede ocurrir del sistema nervioso central se puede clasificar de la siguiente manera: aracnoiditis química aguda que se manifiesta por síntomas como dolor de cabeza, dolor de espalda, rigidez de nuca y fiebre; mielopatía sub-aguda caracterizada por paraparesia/ paraplejía asociada con afectación con una o más raíces nerviosas espinales; leucoencefalopatía crónica que se manifiesta por confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, demencia, convulsiones y coma. Esta condición puede ser progresiva e incluso fatal.

Pulmonar:

Síntomas pulmonares (especialmente una tos seca no productiva) o una neumonitis no específica que ocurre durante el tratamiento con metotrexato pueden ser indicativos de una

lesión potencialmente peligrosa y requiere la interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa. Aunque clínicamente variable, el paciente típico con enfermedad pulmonar inducida por metotrexato se presenta con fiebre, tos, disnea, hipoxemia y un infiltrado en la radiografía de tórax; una infección (incluyendo neumonía) debe excluirse. Esta lesión puede ocurrir en todas las dosis.

Renal:

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-hidroxi metotrexato en los túbulos renales. Una 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.

Piel:

Se han notificado reacciones dermatológicas graves, ocasionalmente fatales, que incluyen necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrosis cutánea y eritema multiforme en niños y adultos, días después de la administración oral, intramuscular, intravenosa o intratecal de metotrexato. Se observaron las reacciones después de una o múltiples dosis bajas, intermedias o altas de metotrexato en pacientes con enfermedades neoplásicas y no neoplásicas.

Otras precauciones:

El metotrexato debe usarse con extrema precaución en presencia de debilidad.

El metotrexato sale lentamente de los terceros compartimentos espaciales (por ejemplo, derrames pleurales o ascitis). Esto da como resultado una semivida terminal en plasma prolongada y una toxicidad inesperada. En pacientes con acumulaciones significativas en el tercer espacio, es aconsejable evacuar el líquido antes del tratamiento y monitorear los niveles plasmáticos de metotrexato.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas tempranos de toxicidad, de la necesidad de ver a su médico de inmediato si se presentan y de la necesidad de un seguimiento minucioso, que incluye pruebas periódicas de laboratorio para controlar la toxicidad.

Tanto el médico como el farmacéutico deben enfatizar al paciente que la dosis recomendada se toma semanalmente en la artritis reumatoide y la psoriasis, y que el uso diario erróneo de la dosis recomendada ha llevado a una toxicidad fatal. Las recetas no se deben escribir o volver a llenar en base a PRN (a demanda).

Los pacientes deben ser informados sobre los beneficios y riesgos potenciales en el uso de metotrexato. El riesgo de efectos en la reproducción debe discutirse tanto con pacientes masculinos como femeninos que toman metotrexato.

Pruebas de laboratorio

Los pacientes sometidos a terapia con metotrexato deben ser monitoreados de cerca para detectar los efectos tóxicos con prontitud. La evaluación inicial debe incluir un hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas de función renal y una radiografía de tórax. Durante el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis, se recomienda el control de estos parámetros: hematología al menos mensualmente, función renal y función hepática cada 1 a 2 meses. Por lo general, se recomienda una monitorización más frecuente durante la terapia antineoplásica. Durante dosis iniciales o cambiantes, o durante períodos de mayor riesgo de niveles elevados de

metotrexato en sangre (por ej., deshidratación), también puede estar indicada una monitorización más frecuente.

Las anomalías transitorias de la prueba de la función hepática se observan con frecuencia después de la administración de metotrexato y generalmente no son motivo de modificación del tratamiento con metotrexato. Las anomalías persistentes en la prueba de función hepática y/o la depresión de la albúmina sérica pueden ser indicadores de toxicidad hepática grave y requieren evaluación.

No se ha establecido una relación entre las pruebas de función hepática anormal y la fibrosis o la cirrosis hepática en pacientes con psoriasis. Las anomalías persistentes en las pruebas de función hepática pueden preceder a la aparición de fibrosis o cirrosis en la población de artritis reumatoide.

Las pruebas de función pulmonar pueden ser útiles si se sospecha una enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, especialmente si se dispone de mediciones iniciales.

Efectos indeseables:

En general, la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios agudos están relacionadas con la dosis y la frecuencia de administración. Las reacciones más graves se discutieron anteriormente bajo toxicidad del sistema orgánico en la sección de precaución. Esa sección también debe consultarse cuando se busca información sobre reacciones adversas con metotrexato.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Otros efectos adversos notificados con frecuencia son malestar, fatiga indebida, escalofríos y fiebre, mareos y disminución de la resistencia a las infecciones.

Otras reacciones adversas que se han observado con metotrexato se enumeran a continuación por sistema de órganos. En el ámbito oncológico, el tratamiento concomitante y la enfermedad subyacente dificultan la atribución específica de una reacción al metotrexato.

Sistema Alimentario: Gingivitis, faringitis, estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hematemesis, melena, ulceración gastrointestinal y sangrado, enteritis y pancreatitis.

Hematológicas y desórdenes del Sistema Linfático: Supresión de hematopoyesis, anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, eosinofilia, linfadenopatía y desórdenes linfoproliferativos (incluyendo reversibles). Ha sido reportado rara vez la hipogamaglobulinemia.

Cardiovascular: Pericarditis, efusión pericardial, hipotensión y eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis arterial, trombosis cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retinal, tromboflebitis y embolia pulmonar).

Sistema Nervioso Central: Jaqueca, somnolencia, visión borrosa y ceguera transitoria, alteración del habla que incluye disartria y afasia, hemiparesis, paresis y convulsiones también ocurrieron a continuación de la administración de metotrexato. A dosis bajas se han presentado disfunciones cognitivas sutiles y transitorias, alteración del estado de ánimo, sensaciones craneales inusuales, leucoencefalopatía o encefalopatía.

Desórdenes Hepatobiliares: Hepatotoxicidad, hepatitis aguda, fibrosis crónica y cirrosis, falla hepática, disminución de albúmina sérica y elevación de enzimas hepáticas.

Infección: Ha habido informes de casos de infecciones oportunistas a veces fatales en pacientes que reciben tratamiento con metotrexato para enfermedades neoplásicas y no neoplásicas. La neumonía por *Pneumocystis carinii* fue la infección oportunista más común. Otras infecciones que se han reportado son neumonía, infección por Cytomegalovirus, incluyendo neumonía citomegaloviral, sepsis, sepsis fatal, nocardiosis, histoplasmosis, cryptococcosis, *Herpes zoster*, hepatitis por *Herpes simplex* y *H. simplex* diseminado.

Sistema Músculo esquelético: Fractura por esfuerzo.

Oftalmológico: Conjuntivitis, alteraciones visuales serias de etiología desconocida.

Sistema Pulmonar: Fibrosis respiratoria, falla respiratoria, alveolitis, neumonitis intersticial fatal se han reportado y enfermedad obstructiva intersticial pulmonar crónica ha ocurrido ocasionalmente.

Piel: Rash eritematoso, prurito, urticaria, fotosensibilidad, cambios pigmentarios, alopecia, esquimosis, telangiectasia, acné, furunculosis, eritema multiforme, necrosis epidermal tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis dérmica, ulceración de la piel y dermatitis exfoliativa.

Sistema Urogenital: Nefropatía grave o falla renal, azotemia, cistitis, hematuria, proteinuria, oogénesis o espermatogénesis defectuosa, oligospermia transitoria, disfunción menstrual, descarga vaginal y ginecomastia, infertilidad, abortos, muerte fetal y defectos fetales.

Otras reacciones más raras relacionadas o atribuidas al uso de metotrexato como nodulosis, vasculitis, artralgia/ mialgia, pérdida de la libido/ impotencia, diabetes, osteoporosis, muerte súbita, linfoma, incluidos linfomas reversibles, síndrome de lisis tumoral, necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis. Se han reportado reacciones anafilactoides.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Informar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el seguimiento continuo del balance beneficio/ riesgo del medicamento. Se solicita que los profesionales de la salud informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Posología y modo de administración:

Enfermedades Neoplásicas

Para la terapia intratecal y de dosis altas de metotrexato, use la formulación libre de preservantes de metotrexato. No use la formulación de metotrexato con preservante para la terapia intratecal o de dosis alta.

La administración oral en forma de tableta a menudo se prefiere cuando se administran dosis bajas ya que la absorción es rápida y se obtienen niveles séricos efectivos. La inyección de metotrexato puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa o intraarterial. Metotrexato inyectable (libre de preservantes) puede ser administrado intratecalmente. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y cambio de color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares:

El metotrexato se administra por vía oral o intramuscular en dosis de 15 a 30 mg diarios durante un ciclo de cinco días. Tales cursos generalmente se repiten de 3 a 5 veces según se requiera, con períodos de descanso de una o más semanas intercalados entre cursos, hasta que desaparezca cualquier manifestación de síntomas tóxicos. La eficacia de la terapia generalmente se evalúa mediante un análisis cuantitativo de 24 horas de la gonadotropina coriónica (hCG) urinaria, que debe volver a la normalidad o a menos de 50 UI/ 24 horas, generalmente después del tercer o cuarto curso, y suele ir seguido de una resolución completa de las lesiones mensurables en 4 a 6 semanas. Se recomiendan generalmente uno o dos ciclos de metotrexato después de la normalización de hCG. Antes de cada curso de la droga, es esencial la evaluación clínica cuidadosa. Se ha informado que la terapia de combinación cíclica de metotrexato con otros fármacos antitumorales es útil.

Dado que la mola hidatidiforme puede preceder al coriocarcinoma, se recomienda la quimioterapia profiláctica con metotrexato.

Corioadenoma destruens se considera una forma invasiva de mola hidatidiforme. El metotrexato se administra en estos estadios de enfermedad en dosis similares a las recomendadas para el coriocarcinoma.

Leucemia:

La leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos y adolescentes jóvenes es la que responde mejor a la quimioterapia actual. En adultos jóvenes y pacientes mayores, la remisión clínica es más difícil de lograr y es más común la recaída temprana.

El metotrexato solo o en combinación con esteroides se usó inicialmente para la inducción de la remisión en leucemias linfoblásticas agudas. 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 usó para la inducción, el metotrexato en dosis de 3,3 mg/ m² en combinación con 60 mg/ m² de prednisona, administrada 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 mejoría clínica general, se inicia la terapia de mantenimiento de la siguiente manera: El metotrexato se administra 2 veces por semana por vía oral o intramuscular en dosis semanales totales de 30 mg/ m². También se ha administrado en dosis de 2.5 mg/ kg por vía intravenosa cada 14 días. En caso de que ocurra una recaída, la reinducción de la remisión puede lograrse de nuevo repitiendo el régimen de inducción inicial.

Se han utilizado diversos regímenes de quimioterapia de combinación para la terapia de inducción y mantenimiento en la leucemia linfoblástica aguda. El médico debe estar familiarizado con los nuevos avances en la terapia antileucémica.

Leucemia meníngea:

En el tratamiento de profilaxis de leucemia meníngea, el metotrexato (libre de preservantes) debe administrarse intratecalmente. El metotrexato libre de preservante se diluye hasta una concentración de 1 mg/ ml en un medio estéril, libre de conservantes adecuado, como cloruro de sodio inyectable al 0,9%, USP.

El volumen de líquido cefalorraquídeo depende de la edad y no del área de la superficie del cuerpo. El LCR está al 40% del volumen adulto al nacer y alcanza el volumen adulto en varios años.

Se ha informado que la administración intratecal de metotrexato (libre de preservantes) a una dosis de 12 mg/ m (máximo 15 mg) da como resultado bajas concentraciones de metotrexato en LCR y una eficacia reducida en pacientes pediátricos y altas concentraciones y neurotoxicidad en adultos.

El siguiente régimen de dosificación se basa en la edad en vez del área de superficie corporal:

EDAD (años)	DOSIS (mg)
<1	6
1	8
2	10
3 o más	12

Para el tratamiento de la leucemia meníngea, se puede administrar metotrexato intratecal a intervalos de 2 a 5 días. Sin embargo, la administración a intervalos de menos de 1 semana

puede dar como resultado aumento de toxicidad subaguda. El metotrexato se administra hasta que el recuento de células del líquido cefalorraquídeo vuelve a la normalidad. En este punto, una dosis adicional es aconsejable. Para la profilaxis contra la leucemia meníngea, la dosificación es la misma que para el tratamiento excepto por los intervalos de administración. Sobre este tema, es aconsejable que el médico consulte la literatura médica.

Pueden ocurrir efectos secundarios desagradables con cualquier inyección intratecal dada y son comúnmente de carácter neurológico. Grandes dosis pueden causar convulsiones. El metotrexato administrado por vía intratecal aparece significativamente en la circulación sistémica y puede causar toxicidad sistémica por metotrexato. Por lo tanto, la terapia antileucémica sistémica con el medicamento debe ajustarse, reducirse o suspenderse adecuadamente. La afectación leucémica focal del sistema nervioso central puede no responder a la quimioterapia intratecal y se trata mejor con radioterapia.

Linfomas:

En el tumor de Burkitt, Estadíos 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 Estadío III, comúnmente el metotrexato se administra concomitantemente con otros agentes antitumorales. El tratamiento en todas las etapas generalmente consiste en varios ciclos del medicamento intercalados con períodos de descanso de 7 a 10 días. Los linfosarcomas en el Estadio III pueden responder al tratamiento farmacológico combinado con metotrexato administrado en dosis de 0,625 a 2,5 mg/ kg diariamente.

Micosis fungoide (linfoma cutáneo de células T):

La terapia con metotrexato como agente único parece producir respuestas clínicas en hasta el 50% de los pacientes tratados. La dosis en etapas tempranas generalmente es de 5 a 50 mg una vez a la semana. La reducción de la dosis o el cese se guía por la respuesta del paciente y la monitorización hematológica. El metotrexato también se ha administrado dos veces a la semana en dosis que varían de 15 a 37.5 mg en pacientes que han respondido mal a la terapia semanal. Los regímenes de combinación de quimioterapia que incluyen metotrexato intravenoso administrado a dosis altas con rescate de leucovorina se han utilizado en etapas avanzadas de la enfermedad.

Osteosarcoma:

Un régimen de quimioterapia adyuvante eficaz requiere la administración de varios agentes quimioterapéuticos citotóxicos. Además del metotrexato en dosis alta con rescate de leucovorina, estos agentes pueden incluir doxorubicina, cisplatino y la combinación de bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina (BCD) en las dosis y el programa que se muestran en la tabla a continuación. La dosis inicial para el tratamiento con dosis altas de metotrexato es de 12 gramos/ m². Si esta dosis no es suficiente para producir una concentración sérica máxima de metotrexato de 1.000 micromolar (10⁻³ mol/ L) al final de la infusión de metotrexato, la dosis puede aumentarse a 15 gramos/ m² en los tratamientos posteriores. Si el paciente vomita o no puede tolerar la medicación oral, la leucovorina se administra por vía intravenosa o intramuscular a la misma dosis y con el mismo esquema horario.

Medicamento*	Dosis*	Semana de tratamiento luego de la cirugía
Metotrexato	12 g/m ² IV como infusión de 4 horas (dosis de inicio)	4, 5, 6, 7, 11, 12, 15, 16, 29, 30, 44, 45
	15 mg oralmente cada seis horas por	----

Leucovorina	10 dosis comenzando a las 24 horas luego del comienzo de infusión de metotrexato	
Doxorubicina† como droga única	30 mg/m ² /día IV x 3 días	8, 17
Doxorubicina†	50 mg/m ² IV	20, 23, 33, 36
Cisplatino†	100 mg/m ² IV	20, 23, 33, 36
Bleomicina†	15 unidades/m ² IV x 2 días	2, 13, 26, 39, 42
Ciclofosfamida†	600 mg/m ² IV x 2 días	2, 13, 26, 39, 42
Dactinomicina†	0.6 mg/m ² IV x 2 días	2, 13, 26, 39, 42

*Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al: The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Engl J of Med 1986; 314 (No.25): 1600-1606.

†Consulte el prospecto respectivo para obtener información completa sobre la prescripción. Las modificaciones de dosis pueden ser necesarias debido a la toxicidad inducida por el fármaco.

Cuando se administren estas dosis más altas de metotrexato, se deben observar estrechamente las siguientes pautas de seguridad.

Pautas para la terapia de metotrexato con rescate de leucovorina

1. La administración de metotrexato debe retrasarse hasta la recuperación si:

El recuento de WBC (leucocitos) es menor a 1500/ microlitro

El recuento de neutrófilos es menor a 200/ microlitro

El recuento de plaquetas es menor de 75.000/ microlitro

El nivel de bilirrubina sérica es mayor a 1.2 mg/ dL

El nivel SGPT es mayor a 450 U

Mucositis presente, hasta que haya evidencia de curación

Derrame pleural persistente presente; debe drenarse en seco antes de la infusión.

2. La función renal adecuada debe estar documentada.

La creatinina sérica debe ser normal y el aclaramiento de creatinina debe ser superior a 60 ml/ min, antes del inicio de la terapia.

La creatinina sérica debe medirse antes de cada curso de tratamiento subsecuente. Si la creatinina sérica se ha incrementado en un 50% o más en comparación con un valor anterior, se debe medir y documentar el aclaramiento de creatinina en más de 60 ml/ min (incluso si la creatinina sérica se encuentra todavía dentro del rango normal).

3. Los pacientes deben estar bien hidratados, y deben ser tratados con bicarbonato de sodio para la alcalinización urinaria.

Administre 1,000 ml/ m² de líquido intravenoso durante 6 horas antes del inicio de la infusión de metotrexato. Continúe la hidratación a 125 ml/ m²/ h (3 litros/ m²/ día) durante la infusión de metotrexato, y durante 2 días después de que se haya completado la infusión.

Alcalinice la orina para mantener el pH por encima de 7,0 durante la infusión de metotrexato y la terapia con leucovorina cálcica. Esto se puede lograr mediante la administración de bicarbonato de sodio por vía oral o mediante la incorporación en una solución intravenosa separada.

4. Repita la creatinina sérica y el metotrexato sérico 24 horas después de comenzar con metotrexato y al menos una vez al día hasta que el nivel de metotrexato sea inferior a 5×10^{-8} mol/ L (0,05 micromolar).

5. La siguiente tabla proporciona pautas para la dosificación de leucovorina cálcica según los niveles séricos de metotrexato. (Vea la tabla abajo ‡)

‡ Esquema de rescate de leucovorina cálcica después del tratamiento con dosis elevadas de metotrexato.

Situación Clínica	Resultados de Laboratorio	Dosis y duración de Leucovorina
Eliminación de Metotrexato Normal	Nivel sérico de metotrexato de aproximadamente 10 micromolar a las 24 horas después de la administración, 1 micromolar a las 48 horas y menos de 0,2 micromolar a las 72 horas.	15 mg Oral, IM o IV cada 6 horas por 60 horas (10 dosis comenzando a las 24 horas después del inicio de la infusión de Metotrexato).
Eliminación retardada tardía de Metotrexato	Nivel sérico de metotrexato permanece sobre 0.2 micromolar a las 72 horas y más de 0.05 micromolar a las 96 horas luego de la administración.	Continuar con 15 mg Oral, IM o IV cada seis horas, hasta que el nivel de metotrexato sea menor a 0.05 micromolar.
Eliminación retardada temprana de Metotrexato	Nivel sérico de metotrexato de 50 micromolar o más a las 24 horas, o 5 micromolar o más a las 48 horas luego de la administración, O; un aumento de 100% o más del nivel sérico de creatinina a las 24 horas luego de la administración (por ej. un aumento de 0.5 mg/dL a un nivel de 1 mg/dL o más).	150 mg IV cada tres horas, hasta que el nivel de metotrexato sea menor a 1 micromolar; luego 15 mg IV, cada tres horas hasta que el nivel de metotrexato sea menor a 0.05 micromolar.

Es probable que los pacientes que experimenten una eliminación retardada temprana del metotrexato desarrollen insuficiencia renal oligúrica no reversible. Además del tratamiento apropiado con leucovorina, estos pacientes requieren hidratación continua y alcalinización urinaria y un monitoreo estrecho del estado de los fluidos y electrolitos hasta que el nivel de metotrexato sérico haya descendido por debajo de 0,05 micromolar y la insuficiencia renal se haya resuelto. Si es necesario, la hemodiálisis aguda e intermitente con un dializador de alto flujo también puede ser beneficiosa en estos pacientes.

6. Algunos pacientes tendrán anomalías en la eliminación de metotrexato, o anomalías en la función renal después de la administración de metotrexato, que son significativas pero menos graves que las anomalías que se describen en la tabla a continuación. Estas anomalías pueden estar o no asociadas con toxicidad clínica significativa. Si se observa una toxicidad significativa, el rescate con leucovorina debe extenderse durante 24 horas adicionales (un total de 14 dosis durante 84 horas) en cursos posteriores de tratamiento. La posibilidad de que el paciente tome otros medicamentos que interactúen con el metotrexato (por ej., medicamentos que pueden interferir con la unión del metotrexato a la albúmina sérica o la eliminación) siempre debe reconsiderarse cuando se observan anomalías de laboratorio o toxicidad clínica.

PRECAUCIÓN: No Administrar Leucovorina por vía Intratecal.

Psoriasis, Artritis reumatoide, Artritis Reumatoide Juvenil

Artritis Reumatoide del Adulto:

Esquemas recomendados de dosificación inicial

Dosis oral única de 7.5 mg una vez semanalmente †

Dosis oral dividida de 2.5 mg a intervalos de 12 horas por 3 dosis dadas en el curso de una semana †

† Están disponibles para la administración oral Tabletas de Metotrexato sódico.

Artritis reumatoide Juvenil de curso poliarticular:

La dosis recomendada inicial es 10 mg/m² administrada una vez semanalmente.

Para adultos con AR o ARJ poliarticular, las dosis se pueden ajustar gradualmente para lograr una respuesta óptima. La experiencia limitada muestra un aumento significativo en la incidencia y la gravedad de las reacciones tóxicas graves, especialmente la supresión de la médula ósea, a dosis superiores a 20 mg/ semana en adultos. Aunque existe experiencia con dosis de hasta 30 mg/ m²/ semana en niños, hay muy pocos datos publicados para evaluar cómo las dosis superiores a 20 mg/ m²/ semana pueden afectar el riesgo de toxicidad grave en niños. La experiencia sugiere, sin embargo, que los niños que reciben de 20 a 30 mg/ m²/ semana (0,65 a 1,0 mg/ kg/ semana) pueden tener una mejor absorción y menos efectos secundarios gastrointestinales si el metotrexato se administra por vía intramuscular o subcutánea.

La respuesta terapéutica generalmente comienza dentro de 3 a 6 semanas y el paciente puede continuar mejorando por otras 12 semanas o más.

La duración óptima de la terapia se desconoce. Los datos limitados disponibles de los estudios a largo plazo en adultos indican que la mejoría clínica inicial se mantiene durante al menos dos años con la terapia continua. Cuando se suspende el metotrexato, la artritis generalmente empeora en 3 a 6 semanas.

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

La evaluación de la función hematológica, hepática, renal y pulmonar debe realizarse mediante la historia, el examen físico y las pruebas de laboratorio antes de comenzar, periódicamente durante y antes de reinstaurar el tratamiento con metotrexato. Se deben tomar los pasos apropiados para evitar la concepción durante la terapia con metotrexato.

Todos los esquemas horarios deben ser adaptados continuamente al paciente individual. Se puede administrar una dosis inicial de prueba antes del programa de dosificación regular para detectar cualquier sensibilidad extrema a los efectos adversos. La mielosupresión máxima generalmente ocurre en siete a diez días.

Psoriasis: Esquema recomendados de dosificación inicial

Semanalmente esquema de dosis única oral, IM o IV: 10 a 25 mg por semana hasta que se logre una respuesta adecuada.†

Esquema de dosis dividida oral 2.5 mg a intervalos de 12 horas por 3 dosis.†

† Están disponibles para la administración oral Tabletas de Metotrexato sódico.

Las dosis en cada programa pueden ajustarse gradualmente para lograr una respuesta clínica óptima; 30 mg/ semana generalmente no debería excederse.

Una vez que se ha logrado la respuesta clínica óptima, cada esquema de dosificación debe reducirse a la cantidad más baja posible de medicamento y al período de descanso más largo posible. El uso de metotrexato puede permitir el retorno a la terapia tópica convencional, que debe fomentarse.

Instrucciones de dilución para el producto líquido Metotrexato inyectable

Si se desea, la solución se puede diluir aún más inmediatamente antes del uso con un medio estéril exento de conservantes apropiado, tal como solución de dextrosa al 5%, USP o cloruro de sodio inyectable, USP.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas entre 2-8°C, a menos que la dilución tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos no deben administrarse antes o de forma concomitante con dosis altas de metotrexato, como las utilizadas en el tratamiento del osteosarcoma. Se ha informado que la administración concomitante de algunos AINE con terapia de altas dosis de metotrexato eleva y prolonga los niveles séricos de metotrexato, lo que resulta en muertes por toxicidad hematológica y gastrointestinal severa.

Se debe tener precaución cuando los AINE y los salicilatos se administran concomitantemente con dosis más bajas de metotrexato. Se ha informado que estos medicamentos reducen la secreción tubular de metotrexato en un modelo animal y pueden aumentar su toxicidad.

A pesar de las posibles interacciones, los estudios de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide generalmente incluyen el uso concurrente de regímenes de dosificación constante de AINE, sin aparentes problemas. Debe apreciarse, sin embargo, que las dosis usadas en la artritis reumatoide (7,5 a 15 mg / semana) son algo inferiores a las utilizadas en la psoriasis y que dosis mayores podrían conducir a una toxicidad inesperada.

El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica, y la toxicidad puede aumentar debido al desplazamiento de ciertos medicamentos, como salicilatos, fenilbutazona, fenitoína y sulfonamidas. El transporte tubular renal también se ve disminuido por el probenecid; el uso de metotrexato con este medicamento debe ser monitoreado cuidadosamente.

En el tratamiento de pacientes con osteosarcoma, se debe tener precaución si se administra metotrexato en dosis altas en combinación con un agente quimioterapéutico potencialmente nefrotóxico (por ejemplo, cisplatino).

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

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 parte de las bacterias.

Las penicilinas pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato; se han observado concentraciones séricas elevadas de metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal concomitante con dosis altas y bajas de metotrexato. El uso de metotrexato con penicilinas debe ser monitoreado cuidadosamente.

No se ha evaluado el potencial de aumento de la hepatotoxicidad cuando se administra metotrexato con otros agentes hepatotóxicos. Sin embargo, la hepatotoxicidad ha sido reportada en tales casos. Por lo tanto, los pacientes que reciben terapia concomitante con metotrexato y otras hepatotoxinas potenciales (por ej., azatioprina, retinoides, sulfasalazina) deben controlarse de cerca para detectar un posible aumento del riesgo de hepatotoxicidad.

El metotrexato puede disminuir el aclaramiento de teofilina; los niveles de teofilina deben controlarse cuando se usan simultáneamente con metotrexato.

Las preparaciones de vitaminas que contienen ácido fólico o sus derivados pueden disminuir las respuestas al metotrexato administrado sistémicamente. Estudios preliminares en animales y humanos han demostrado que pequeñas cantidades de leucovorina administrada por vía intravenosa ingresan al LCR principalmente como 5-metiltetrahidrofolato y, en humanos, permanecen de 1 a 3 órdenes de magnitud por debajo de las concentraciones usuales de metotrexato después de la administración intratecal. Sin embargo, altas dosis de leucovorina pueden reducir la eficacia del metotrexato administrado intratecalmente.

Los estados de deficiencia de folato pueden aumentar la toxicidad del metotrexato. Se ha informado que el trimetoprima/ sulfametoxazol rara vez aumenta la supresión de la médula ósea en pacientes que reciben metotrexato, probablemente por una disminución de la secreción tubular y/o un efecto aditivo antifolato.

El uso de anestesia con óxido nitroso potencia el efecto del metotrexato en las vías metabólicas dependientes del folato, resultando en un potencial aumento de toxicidad como estomatitis, mielosupresión, y neurotoxicidad. Evite la anestesia con óxido nitroso concomitante en pacientes que reciben metotrexato. Tenga precaución cuando administre metotrexato luego de un historial reciente de administración de óxido nitroso.

Uso en Embarazo y lactancia:

El metotrexato puede causar la muerte fetal o efectos teratogénicos cuando se administra a mujeres embarazadas. El metotrexato está contraindicado en mujeres embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide y debe usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas solo cuando el beneficio potencial sea mayor que el riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil no deben iniciarse con metotrexato hasta que se excluya el embarazo y se les debe asesorar completamente sobre el riesgo grave para el feto en caso de que queden embarazadas mientras se someten a tratamiento. El embarazo debe evitarse si alguno en la pareja está recibiendo metotrexato; durante y por un mínimo de tres meses después de la terapia para pacientes masculinos, y durante y por al menos un ciclo ovulatorio después de la terapia para pacientes femeninos.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves del metotrexato en los bebés alimentados con leche materna, está contraindicado en las madres lactantes.

Fertilidad

El metotrexato causa embriotoxicidad, aborto y defectos fetales en humanos. También se ha informado que causa deterioro de la fertilidad, la oligospermia y la disfunción menstrual en humanos, durante y por un período corto después del cese de la terapia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Algunos de los efectos mencionados en Reacciones adversas, como mareos y fatiga, pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria.

Sobredosis:

Leucovorina está indicada para disminuir la toxicidad y contrarrestar el efecto de la sobredosis de metotrexato administrado inadvertidamente. La administración de leucovorina debe comenzar tan pronto como sea posible. A medida que aumenta el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y la iniciación de leucovorina, disminuye la efectividad 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 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 sobredosis intratecal accidental puede requerir un soporte sistémico intensivo, dosis altas de leucovorina sistémica, diuresis alcalina y drenaje rápido de LCR y perfusión ventriculolumbar. 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 oral a menudo indican una administración diaria accidental en lugar de semanal (dosis únicas o divididas). Los síntomas comúnmente reportados después de una sobredosis oral incluyen aquellos síntomas y signos informados a dosis farmacológicas, particularmente reacciones hematológicas y gastrointestinales. Por ejemplo, leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, supresión de médula ósea, mucositis, estomatitis, ulceración oral, náuseas, vómitos, ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal. En algunos casos, no se informaron síntomas. Ha habido informes de muerte después de una sobredosis. En estos casos, también se informaron eventos como sepsis o shock séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Los síntomas de una sobredosis intratecal generalmente son síntomas del sistema nervioso central (SNC), que incluyen dolor de cabeza, náuseas y vómitos, convulsiones o convulsiones y encefalopatía tóxica aguda. En algunos casos, no se informaron síntomas. Ha habido informes de muerte después de una sobredosis intratecal. En estos casos, también se ha informado de herniación cerebelosa asociada con aumento de la presión intracraneal y encefalopatía tóxica aguda.

La glucarpidasa está indicada para el tratamiento de las concentraciones tóxicas de metotrexato en pacientes con aclaramiento retardado de metotrexato debido a insuficiencia de la función renal (consulte la información de prescripción de glucarpidasa). Si se usa glucarpidasa, no administre leucovorina dentro de las dos horas anteriores o posteriores a una dosis de glucarpidasa porque la leucovorina es un sustrato para la glucarpidasa. Se publicaron informes de casos de tratamiento con glucarpidasa intravenosa e intratecal para acelerar el aclaramiento de metotrexato en casos de sobredosis.

Se publicaron informes de casos de tratamiento con carboxipeptidasa G2 intravenosa e intratecal para acelerar el aclaramiento de metotrexato en casos de sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01BA01

Grupo farmacoterapéutico: Análogos del ácido fólico

Metotrexato inhibe a dihidrofolato reductasa. Los dihidrofolatos deben reducirse hasta tetrahidrofolatos por esta enzima para que puedan ser utilizados como transportadores de grupos de un carbono en la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Por lo tanto, metotrexato interfiere en la síntesis de ADN, reparación y replicación celular. Los tejidos que

prolifera activamente como las células malignas, médula ósea, células fetales, mucosa bucal e intestinal, y células de la vejiga urinaria, son generalmente más sensibles a este efecto del metotrexato. Cuando la proliferación celular en tejidos malignos es mayor que en tejidos normales, metotrexato puede debilitar el desarrollo de los tejidos malignos sin daño irreversible en los tejidos normales.

El mecanismo de acción en artritis reumatoide es desconocido; puede afectar la función inmune. Dos reportes describen inhibición de la captación de precursor de ADN *in vitro* por células mononucleares estimuladas, y otro describe corrección parcial en poliartritis animal por metotrexato de células del bazo hiporespondedoras y producción de IL 2 suprimida. Otros laboratorios, sin embargo, no han sido capaces de demostrar efectos similares. Se espera en nuevos estudios clarificación del efecto de metotrexato sobre la actividad inmune y su relación a la inmunopatogénesis reumatoide.

En pacientes con artritis reumatoide, el efecto de metotrexato en la hinchazón articular y sensibilidad puede verse tan tempranamente como 3 a 6 semanas. Aunque el metotrexato mejora claramente los síntomas de inflamación (dolor, hinchazón, rigidez), no hay evidencia de que induce la remisión de la artritis reumatoide ni se ha demostrado un efecto beneficioso en las erosiones óseas y otros cambios radiológicos que resultan en deterioro de articulaciones, discapacidad funcional, y deformidad.

La mayoría de los estudios de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide son relativamente a corto plazo (3 a 6 meses). Los datos limitados de los estudios a largo plazo indican que se mantiene una mejoría clínica inicial durante al menos dos años con la terapia continua.

En psoriasis, el rango de producción de células epiteliales en la piel se ve incrementado en gran medida respecto a la piel normal. En esta diferencia en los rangos de proliferación se basa el uso de metotrexato en el control de los procesos psoriásicos.

Metotrexato en altas dosis, seguido de rescate con leucovorina, es utilizado como parte del tratamiento de pacientes con osteosarcoma no metastásico. Originariamente, el tratamiento con altas dosis de metotrexato se basaba en el concepto de rescate selectivo de los tejidos normales por leucovorina. Evidencia más reciente sugiere que dosis altas de metotrexato puede mejorar también la resistencia al metotrexato originada por deficiencias en el transporte activo, disminución de la afinidad al metotrexato de la dihidrofolato reductasa o incremento de los niveles de dihidrofolato reductasa como resultado de amplificación de genes o disminución de la poliglutamación del metotrexato. El mecanismo de acción no se conoce actualmente.

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

Absorción

En adultos, la absorción oral parece ser dosis dependiente. Los niveles séricos máximos se alcanzan dentro de una a dos horas. A dosis de 30 mg/m² o menos, metotrexato es generalmente bien absorbido con una biodisponibilidad media de alrededor de 60%. La absorción de dosis superiores a 80 mg/ m² es significativamente menor, posiblemente debido a un efecto de saturación.

En pacientes pediátricos leucémicos, la absorción oral de metotrexato también parece ser dependiente de la dosis y se ha informado que varía ampliamente (23% a 95%). Se ha informado una diferencia de veinte veces entre los niveles máximos más altos y más bajos (C_{max}: 0,11 a 2,3 micromolar después de una dosis de 20 mg/ m²). También se ha observado variabilidad interindividual significativa en tiempo al pico de concentración (T_{max}: 0.67 a 4 horas luego de una dosis 15/m²) y fracción de dosis absorbida. La absorción de dosis superiores a 40 mg/m² se han reportado significativamente menores que la de dosis menores. Se ha mostrado que los alimentos retrasan la absorción y reduce la concentración máxima. Metotrexato es en general completamente absorbido por vía parenteral de

inyección. Después de la inyección intramuscular, las concentraciones séricas máximas se producen en 30 a 60 minutos. Al igual que en pacientes pediátricos leucémicos, se ha informado una amplia variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de metotrexato en pacientes pediátricos con ARJ. Después de la administración oral de metotrexato en dosis de 6.4 a 11.2 mg/ m²/ semana en pacientes pediátricos con ARJ, las concentraciones séricas medias fueron de 0.59 micromolar (rango, 0.03 a 1.40) a 1 hora, 0.44 micromolar (rango, 0.01 a 1.00) a las 2 horas, y 0,29 micromolar (rango, 0,06 a 0,58) a las 3 horas. En pacientes pediátricos que reciben metotrexato para leucemia linfocítica aguda (6,3 a 30 mg/ m²), o para JRA (3,75 a 26,2 mg/ m²), se ha informado que la vida media final oscila entre 0,7 y 5,8 horas o entre 0,9 y 2,3 horas, respectivamente.

Distribución

Luego de la administración intravenosa, el volumen inicial de distribución 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).

Metotrexato compite con folatos reducidos en el transporte activo a través de las membranas celulares mediante un sistema de transporte activo mediado por transportador. Con concentraciones plasmáticas superiores a 100 micromolar, el mecanismo de transporte mayoritario pasa a ser la difusión pasiva, mediante la cual se pueden conseguir concentraciones intracelulares efectivas. Metotrexato en suero está unido aproximadamente un 50% a proteínas. Se ha demostrado que puede ser desplazado de la albúmina plasmática por varios compuestos, incluidas sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol y fenitoína.

Metotrexato no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas cuando se administra oralmente o parenteralmente. Pueden alcanzarse altas concentraciones de la droga en LCR por administración intratecal.

Biotransformación

Luego de la absorción, el metotrexato sufre metabolismo hepático e intracelular hasta formas poliglutamadas, que pueden volver a convertirse en metotrexato por la acción de enzimas hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de los poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante largos períodos de tiempo. El grado de retención y de prolongación de la acción del fármaco de estos metabolitos activos varía entre las diferentes células, tejidos y tumores. Una pequeña proporción de metabolización a 7-hidroximetotrexato puede producirse con las dosis comúnmente prescritas. La acumulación de este metabolito puede ser significativa con las altas dosis utilizadas en el sarcoma osteogénico. La solubilidad en agua del 7-hidroximetotrexato es de 3 a 5 veces inferior a la del fármaco original. Metotrexato es parcialmente metabolizado por la flora intestinal luego de la administración oral.

Vida media

La vida media final reportada del metotrexato es aproximadamente de tres a diez horas para pacientes que reciben tratamiento para psoriasis, con artritis reumatoide o tratamiento antineoplásico con bajas dosis (inferiores a 30 mg/m²). Para pacientes sometidos a altas dosis de metotrexato, la vida media final es de 8 a 15 horas.

Eliminación

La excreción renal es la principal ruta de eliminación y depende de la dosificación y la ruta de administración. A las 24 horas de la administración IV, se excreta en orina de forma inalterada un 80-90% de la dosis administrada. La excreción biliar es limitada a un 10% o menos de la dosis administrada. Se ha propuesto la existencia de recirculación enterohepática.

La excreción renal ocurre por filtración glomerular y la secreción tubular activa. En pacientes psoriásicos tratados con dosis entre 7,5 y 30 mg, se ha observado una eliminación no lineal debido a la saturación de la reabsorción en los túbulos renales. El deterioro de la función renal, junto con la administración concomitante con fármacos tales como ácidos orgánicos débiles, que son también metabolizados mediante secreción tubular, puede incrementar considerablemente los niveles séricos de metotrexato. Existe una correlación excelente entre el aclaramiento de metotrexato y el aclaramiento de creatinina endógena.

El grado de aclaramiento de metotrexato varía ampliamente, disminuyendo generalmente a dosis elevadas. El retraso en el aclaramiento del fármaco se ha identificado como uno de los principales factores responsables de la toxicidad del metotrexato. Se ha postulado que la toxicidad del metotrexato en tejidos normales depende en mayor grado del tiempo de exposición al fármaco que del pico de nivel alcanzado. Cuando un paciente sufre un retraso en la eliminación del fármaco por tener la función renal comprometida, por derrame en un tercer espacio o por otras causas, las concentraciones séricas de metotrexato pueden permanecer elevadas durante un largo período de tiempo.

La posible toxicidad por un régimen de dosis elevadas o un retraso en la excreción, se reduce con la administración de leucovorina cálcica en la fase final de eliminación plasmática de metotrexato. El monitoreo farmacocinético de las concentraciones séricas de metotrexato pueden ayudar a identificar a aquellos pacientes con riesgo elevado de toxicidad y realizar los ajustes apropiados de la dosificación de leucovorina.

Se ha detectado metotrexato en leche materna humana. La relación más alta alcanzada de concentración de leche materna a plasma fue de 0.08: 1.

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

Deben considerarse los procedimientos para el manejo y eliminación apropiados de los medicamentos contra el cáncer. Se han publicado varias guías sobre este tema. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en las pautas sean necesarios o apropiados.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 29 de abril de 2020.