

## METOTREXATO 500 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo prescripción médica
Industria Argentina

#### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de metotrexato 500 mg contiene:
Metotrexato 500 mg

Excipientes:
Hidróxido de sodio c.s.p
pH 8,5

#### INDICACIONES

Procesos neoplásicos tales como: Leucemia linfocítica aguda, proflaxis de leucemia meníngea, linfomas no hodgkinianos, sarcoma osteógeno, tratamiento adyuvante en cáncer de mama avanzado, cáncer de cabeza y cuello metastásico o recidivante, coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares, cáncer de vejiga avanzado.

#### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis deberá ajustarse cuidadosamente dependiendo de la superficie corporal en caso de que se utilice metotrexato para el tratamiento de enfermedades tumorales. Se han descrito casos mortales de intoxicación después de la administración de dosis mal calculadas.

Se deberá informar detalladamente a los profesionales sanitarios y los pacientes sobre los efectos tóxicos.

##### Vías de administración

El tratamiento deberá iniciarlo un médico o administrarse en consulta con un médico con una experiencia considerable en el tratamiento con citostáticos.

El metotrexato puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa, intraarterial o intratecal. La posología suele calcularse por m² de superficie corporal o peso corporal. Las dosis superiores a 100 mg de metotrexato siempre precisan la administración posterior de ácido fólico.

Las recomendaciones de administración y posología de metotrexato para diferentes indicaciones varían considerablemente. A continuación se indican algunas posologías frecuentes que se han utilizado en diferentes indicaciones.

##### Dosis

El metotrexato puede administrarse como tratamiento en dosis baja convencional, en dosis intermedia, en dosis alta y por vía intratecal.

**Tratamiento con dosis convencional**
**ba:** 15-50 mg/m² de superficie corporal por semana por vía intravenosa o intramuscular en una o más dosis o 40-60 mg/m² de superficie corporal (para el cáncer de cabeza y cuello) una vez a la semana en forma de inyección de bolo intravenoso.

**Tratamiento con dosis media:** entre 100 mg/m² y 1.000 mg/m² de superficie corporal en una única dosis. En el cáncer epinoceleuro y el cáncer de vejiga avanzados, pueden utilizarse dosis intermedias de metotrexato de hasta 100-200 mg/m².

**Tratamiento con dosis altas:** en varias neoplasias malignas, entre las cuales el linfoma maligno, la leucemia linfática aguda, el sarcoma osteógeno y el coriocarcinoma metastásico, podrán utilizarse dosis de 1.000 mg de metotrexato o más por m² de superficie corporal, administradas a lo largo de un periodo de 24 horas. La administración de ácido fólico debe comenzar con 10-15 mg (6-12 mg/m²) para administrar 12-24 horas después de iniciar el tratamiento con metotrexato.

##### Rescate con folinato de calcio

Puesto que la pauta posológica para el rescate con folinato de calcio depende en gran medida de la posología y el método de administración de metotrexato en dosis intermedia o alta, el protocolo de metotrexato determinará la pauta posológica del rescate con folinato de calcio. Por tanto, lo mejor es consultar el protocolo aplicado de metotrexato en dosis intermedia o alta para conocer la posología y el método de administración del folinato de calcio.

Además de la administración de folinato de calcio, las medidas para garantizar la excreción rápida del metotrexato (mantenimiento de una diuresis alta y alcalinización de la orina) forman parte del tratamiento de rescate con folinato de calcio. Deberá controlarse la actividad renal mediante mediciones diarias de la creatinina sérica.

#### Información adicional para poblaciones especiales:

##### Adultos

*Leucemias linfocíticas agudas (LLA)*

En dosis bajas, el metotrexato se aplica en el ámbito de protocolos de tratamiento complejos para el mantenimiento de la remisión en adultos con leucemias linfocíticas agudas. Las dosis individuales normales se sitúan entre 20 y 40 mg/m² de metotrexato. La dosis de mantenimiento en TODOS los casos es de 15-30 mg/m² una o dos veces a la semana.

Otros ejemplos:

- 3,3 mg/m² en combinación con otro citostático una vez al día durante 4-6 semanas.
- 2,5 mg/kg cada semana.
- Pauta de dosis alta entre 1 y 12 g/m² (i.v. 1-6 h) repetido cada 1-3 semanas.
- 20 mg/m² en combinación con otros citostáticos una vez a la semana.

##### Cáncer de mama

La combinación cíclica con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo se ha utilizado como tratamiento posquirúrgico de la mastectomía radical en el cáncer de mama primario con nódulos linfáticos axilares afectados. La dosis de metotrexato es de 40 mg/m² por vía intravenosa en el primer y octavo días del ciclo. El tratamiento se repite en intervalos de 3 semanas. El metotrexato, en dosis intravenosas de 10-60 mg/m², podría incluirse en pautas combinadas cíclicas con otros citotóxicos para el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

##### Osteosarcoma

La *quimioterapia posquirúrgica* eficaz requiere la administración de varios fármacos anti-neoplásicos citotóxicos. Además del metotrexato en dosis alta con rescate con folinato de calcio, pueden administrarse también doxorubicina, cisplatino y una combinación de bleomicina,

ciclofosfamida y dactinomicina (BCD). El metotrexato se utiliza en dosis altas (8.000-12.000 mg/m²) una vez a la semana. Si la dosis es insuficiente para alcanzar una concentración sérica real de 10-3 mol/l al final de la infusión intravenosa, la dosis puede incrementarse a 15 q/m² para el tratamiento posterior. Se precisa el rescate con folinato de calcio. El metotrexato también se ha utilizado como tratamiento en monoterapia en casos de metástasis de osteosarcoma.

##### Personas de edad avanzada

Deberá considerarse la reducción de la dosis en pacientes mayores de edad debido a la reducción de la actividad renal y hepática y a la disminución de las reservas de folato que se producen a medida que avanza la edad.

##### Paciente con alteración de la actividad renal

El metotrexato deberá utilizarse con cautela en los pacientes con alteración de la actividad renal. Las pautas posológicas deberán adaptarse en función del aclaramiento de la creatinina y las concentraciones séricas de metotrexato.

•Si el aclaramiento de la creatinina (ml/min) es >50, puede administrarse el 100% de la dosis de metotrexato.

•Si el aclaramiento de la creatinina (ml/min) es 20-50, puede administrarse el 50% de la dosis de metotrexato.

•Si el aclaramiento de la creatinina (ml/min) es <20, no deberá administarse metotrexato.

##### Pacientes con alteración de la actividad hepática

El metotrexato deberá administrarse con mucha cautela especialmente en los pacientes con una hepatopatía importante, actual o anterior, sobre todo si se debe al alcohol. El metotrexato está contraindicado cuando los valores de bilirrubina son >5 mg/dl (85,5 µmol/l).

##### Población pediátrica

El metotrexato debe usarse con precaución en pacientes pediátricos. El tratamiento debe seguir los protocolos de terapia en niños actualmente publicados.

##### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave.

Alcoholismo.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina inferior a 20 ml/min). Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia importante.

Infecciones graves, agudas o crónicas, como la tuberculosis y el sida.

Úlceras de la cavidad bucal y enfermedad ulcerosa digestiva activa conocida. Embarazo, lactancia.

##### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se ha descrito toxicidad mortal en relación con la administración intravenosa e intratecal debido a un error de cálculo de la dosis. Deberá extremarse la cautela al calcular la dosis.

Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves (que pueden ser mortales), el metotrexato deberá utilizarse únicamente en enfermedades neoplásicas potencialmente mortales. Se han descrito muertes durante el tratamiento de neoplasias malignas con metotrexato. El médico deberá informar al paciente de los riesgos del tratamiento y deberá supervisarlo constantemente.

Se ha descrito que el metotrexato ha causado muerte fetal o malformaciones congénitas. El tratamiento de enfermedades neoplásicas no está recomendado en mujeres en edad fértil a menos que haya indicaciones médicas claras de que el beneficio que cabe esperar supera los posibles riesgos. El metotrexato afecta a la espermatogénesis y ovogenia durante el periodo de administración, lo que puede reducir la fertilidad. Estos efectos pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

##### Síndrome de lisis tumoral

Como sucede con otros citotóxicos, el metotrexato puede inducir el síndrome de lisis tumoral en pacientes con tumores de rápido crecimiento. El tratamiento complementario y las medidas farmacológicas adecuadas pueden evitar o aliviar dichas complicaciones.

##### Metotrexato y AINES

Se han descrito mielosupresión, anemia aplásica y toxicidad digestiva graves (incluso mortal) inesperadas en relación con el tratamiento concomitante con metotrexato (normalmente en una dosis alta) y antiinflamatorios no esteroides (AINE).

El tratamiento con metotrexato y la radioterapia concomitantes pueden aumentar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis.

La administración intratecal e intravenosa de metotrexato puede dar lugar a encefalitis y encefalopatía agudas, posiblemente con un desenlace mortal. Se ha descrito que pacientes con linfoma periventricular del SNC que reciben metotrexato por vía intratecal han desarrollado hernia cerebral.

##### Metotrexato y derrame pleural/ascitis

El metotrexato se elimina lentamente a partir de acumulaciones de líquido (ej. derrame pleural, ascitis), lo que da lugar a una semivida terminal prolongada y a una toxicidad inesperada. En pacientes con acúmulos importantes de líquido, se recomienda iniciar el drenaje del líquido antes del tratamiento y supervisar la concentración plasmática de metotrexato.

En caso de estomatitis, diarrea, hematemesis o heces negras, deberá suspenderse el tratamiento con metotrexato debido al riesgo de enteritis hemorrágica o muerte por perforación intestinal o deshidratación.

Las afecciones con deficiencia de ácido fólico pueden incrementar el riesgo de toxicidad por metotrexato.

En relación con la administración intratecal o en el tratamiento con dosis altas, el metotrexato no deberá mezclarse con soluciones que contengan conservantes

No se recomienda el uso de soluciones de metotrexato con el conservante alcohol bencilico para su uso en lactantes. Se han descrito casos de síndrome de jadeo con desenlace mortal en lactantes después del tratamiento intravenoso con soluciones que contenían el conservante alcohol bencilico. Los síntomas incluyen la aparición rápida de problemas respiratorios, hipotensión, bradicardia y fracaso cardiovascular.

##### Infección o enfermedades inmunológicas

El metotrexato deberá utilizarse con gran cautela en relación con las infecciones activas y suele estar contraindicado en los pacientes con inhibición clara de la respuesta inmunitaria o en los casos en los que se ha demostrado inmunodeficiencia en pruebas analíticas. Puede producirse neumonía (que en algunos casos puede dar lugar a insuficiencia respiratoria),

Pueden producirse infecciones oportunistas mortales, como la neumonía por *Pneumocystis carinii*, asociadas al tratamiento con metotrexato. Cuando un paciente presenta síntomas pulmonares, deberá considerarse la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis carinii*.

##### Imunización

El metotrexato puede interferir con los resultados de pruebas inmunológicas. La inmunización después de la aplicación de una vacuna puede ser menos eficaz con el tratamiento con metotrexato. Deberá tenerse un cuidado especial en presencia de infecciones crónicas inactivas (ej. herpes zóster, tuberculosis, hepatitis B o C), debido a la posible activación. Por lo general, no se recomienda la inmunización con virus atenuados.

*Toxicidad cutánea:* debido al riesgo de fototoxicidad, el paciente deberá evitar la luz solar y las lámparas solares.

##### Supervisión del tratamiento

Los pacientes tratados con metotrexato deberán someterse a una supervisión estricta para poder detectar los efectos tóxicos inmediatamente. Los análisis previos al tratamiento deberán incluir un hemograma completo con fórmula leucocítica y recuentos de plaquetas, enzimas hepáticas, análisis de infecciones por hepatitis B y C, pruebas funcionales renales y radiografías torácicas. El metotrexato puede producir efectos tóxicos incluso en dosis bajas, por lo que es importante la supervisión estricta de los pacientes tratados. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan de forma temprana.

Tras el inicio del tratamiento o cuando se modifica la dosis, o durante periodos en los que hay un mayor riesgo de aumento de la concentración de metotrexato (ej. en caso de deshidratación), deberá realizarse un control.

Deberán realizarse biopsias de la médula ósea según necesidad.

El control de la concentración sérica de metotrexato puede reducir significativamente la toxicidad de este fármaco. Es necesario un control periódico de la concentración sérica de metotrexato en función de la posología o el protocolo del tratamiento.

Por lo general, la leucopenia y la trombocitopenia se producen 4-14 días después de la administración de metotrexato. En casos aislados puede producirse recidiva de la leucopenia 12-21 días después de la administración de metotrexato. El tratamiento con metotrexato únicamente deberá continuarse cuando el beneficio supere el riesgo de mielosupresión grave.

Supresión hematopoyética: puede producirse inhibición hematopoyética inducida por el metotrexato de forma repentina y con dosis aparentemente seguras. En caso de disminución significativa de los leucocitos o las plaquetas, el tratamiento deberá suspenderse inmediatamente y deberá instaurarse un tratamiento sintomático adecuado. Deberá informarse a los pacientes de que deben comunicar todos los signos y síntomas indicativos de infección. En los pacientes que tomen medicación hematotóxica (ej. leflunomida) de forma concomitante, deberá controlarse estrictamente el hemograma completo y el recuento de plaquetas.

*Pruebas funcionales hepáticas:* deberá prestarse especial atención a la aparición de toxicidad hepática. No deberá iniciarse el tratamiento o deberá suspenderse en caso de cualquier anomalía en las pruebas funcionales hepáticas o las biopsias hepáticas, o en caso de que estas aparezcan durante el tratamiento. Estas anomalías deberán recuperar la normalidad en dos semanas, después de las cuales podrá reanudarse el tratamiento a discreción del médico. Se precisan más investigaciones para establecer si las pruebas de química hepática en serie o los pro péptidos del colágeno de tipo III pueden detectar hepatotoxicidad de forma suficiente. Esta evaluación debería diferenciar entre los pacientes sin ningún factor de riesgo y los pacientes con factores de riesgo, como consumo previo excesivo de alcohol, aumento persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de hepatopatía, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y contacto previo con fármacos u otras sustancias químicas hepatotóxicos y tratamiento prolongado con metotrexato o dosis acumuladas de 1,5 g o más.

Detección sistemática de enzimas hepáticas en el suero: con una frecuencia del 13%-20%, se ha descrito un aumento transitorio en la actividad de las transaminasas de hasta dos o tres veces el límite superior de la normalidad. En caso de aumento constante de las enzimas hepáticas, deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

##### Diabetes insulinodependiente

Los pacientes con diabetes insulinodependiente deberán someterse a un control estricto debido al riesgo de aparición de cirrosis hepática y al posible aumento de las transaminasas. Debido al posible efecto tóxico sobre el hígado, no deberán administrarse medicamentos hepatotóxicos adicionales durante el tratamiento con metotrexato a *menos que sea claramente necesario*, y el consumo de alcohol deberá evitarse o reducirse en gran medida. Deberá realizarse un control más estricto de las enzimas hepáticas en los pacientes que tomen medicación hepatotóxica de forma concomitante (ej., leflunomida). Lo mismo sucede si se administran de forma concomitante medicamentos hematotóxicos. Pueden aparecer linfomas malignos en los pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato, en cuyo caso deberá suspenderse el metotrexato. En caso de que los linfomas no remitan de forma espontánea, se precisa iniciar un tratamiento citotóxico.

*Actividad renal:* el tratamiento con metotrexato en los pacientes con alteración de la actividad renal deberá controlarse mediante la realización de pruebas funcionales renales y análisis de orina, puesto que la alteración de la actividad renal reduce la eliminación del metotrexato, lo que puede dar lugar a reacciones adversas graves.

En casos de posible insuficiencia renal (ej., en pacientes ancianos), se precisa un control estricto de la actividad renal. Esto se aplica especialmente en caso de administración concomitante de fármacos que afecten a la excreción de metotrexato, causen daño renal (ej. antiinflamatorios no esteroides) o que puedan dar lugar a trastornos hematopoyéticos. La deshidratación también puede potenciar la toxicidad del metotrexato. Se recomienda la alcalinización de la orina y el aumento de la diuresis.

Sistema respiratorio: puede producirse neumonía atípica aguda o crónica, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han notificado muertes. Los síntomas suelen incluir disnea, tos (especialmente una tos seca y no productiva) y fiebre, por lo que los pacientes deberán informarse sobre el riesgo de neumonitis y se les deberá aconsejar que se pongan en contacto con su médico inmediatamente en caso de tos o disnea persistentes. Deberá retirarse el metotrexato a los pacientes con síntomas pulmonares y deberá llevarse a cabo un estudio minucioso (incluidas radiografías torácicas) para excluir la infección. Si se sospecha de enfermedad pulmonar inducida por el metotrexato, deberá iniciarse tratamiento con corticosteroides y no deberá reanudarse el tratamiento con metotrexato. Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con

metotrexato. Puede producirse neumonitis con todas las dosis.

*Los preparados vitamínicos* u otros productos con ácido fólico, ácido fólico o sus derivados pueden reducir la eficacia del metotrexato.

##### Niños

El metotrexato debe utilizarse con precaución en los pacientes pediátricos. El tratamiento deberá seguir los protocolos de tratamiento publicados actualmente para niños. Se ha descrito neurotoxicidad grave, frecuentemente manifestada como convulsiones generalizadas o focales con un aumento inesperado de la frecuencia entre los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que recibieron tratamiento con metotrexato intravenoso en dosis intermedia (1g/m²). Se observó que los pacientes sintomáticos presentaron leucoencefalopatía o calcificaciones microangiopáticas en los estudios de imagen diagnósticos.

##### Personas de edad avanzada

Debido al deterioro de las actividades hepática y renal, así como a la reducción de las reservas de ácido fólico, deberán considerarse dosis relativamente bajas en los pacientes ancianos. Estos pacientes deberán someterse a un control estricto para la detección de signos tempranos de toxicidad.

#### INTERACCIONES

##### Ciprofloxacina

La eliminación de metotrexato sea posiblemente reducida (aumento del riesgo de toxicidad).

##### Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

No deberán proporcionarse preparados de AINEs antes o de forma concomitante con las dosis altas de metotrexato utilizadas en el tratamiento de afecciones como el osteosarcoma. Con la administración concomitante de AINEs y metotrexato en dosis altas se han descrito concentraciones séricas de metotrexato altas y prolongadas, que causaron fallecimientos por toxicidad hematológica y digestiva graves. Se ha descrito que los preparados de AINEs y los salicilatos redujeron la secreción tubular de metotrexato en modelos animales y pueden incrementar su toxicidad mediante el aumento de la concentración de metotrexato. Por tanto, el tratamiento concomitante con AINEs y dosis bajas de metotrexato deberá administrarse con cautela.

##### Leflunomida

El metotrexato combinado con leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia.

##### Probencid

El probenecid reduce el transporte de los túbulos renales y deberá evitarse su uso junto con el metotrexato.

##### Penicilinas

Las penicilinas pueden reducir la eliminación por vía renal del metotrexato. Se ha observado toxicidad hematológica y digestiva en combinación con metotrexato en dosis altas y bajas.

##### Antibióticos orales

Los antibióticos orales como la tetraciclina, el cloranfenicol y los antibióticos no absorbibles de amplio espectro pueden reducir la absorción intestinal del metotrexato o interferir en la circulación enterohepática mediante la inhibición de la flora intestinal y, por tanto, la metabolización del metotrexato por parte de las bacterias. En casos aislados, se ha descrito un aumento de la mielosupresión con trimetoprima/sulfametoxazol en los pacientes tratados con metotrexato, probablemente debido a la reducción de la secreción tubular o a un efecto antifolato aditivo.

##### Productos antineoplásicos

Puede observarse un aumento en la toxicidad renal cuando se administran dosis altas de metotrexato en combinación con fármacos antineoplásicos potencialmente nefrotóxicos (ej., cisplatino).

##### Radioterapia

El tratamiento con metotrexato y la radioterapia concomitantes pueden aumentar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis.

##### Citarabina

El tratamiento concomitante con citarabina y metotrexato puede incrementar el riesgo de efectos secundarios neurológicos graves que van desde cefalea hasta parálisis, coma y episodios de tipo ictus.

##### Productos hepatotóxicos

No se ha estudiado el riesgo de aumento de la hepatotoxicidad con la administración concomitante de metotrexato con otros productos hepatotóxicos. Sin embargo, se ha descrito hepatotoxicidad en esos casos. Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos con efecto hepatotóxico conocido (ej., leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deberán someterse a un control estricto para la detección de signos de cualquier aumento de la hepatotoxicidad.

##### Teofilina

El metotrexato puede reducir la eliminación de la teofilina. Por tanto, la concentración de teofilina deberá controlarse durante el tratamiento concomitante con metotrexato.

##### Mercaptopurina

El metotrexato aumenta el contenido plasmático de mercaptopurina. Por tanto, la combinación de metotrexato y mercaptopurina puede precisar un ajuste de la dosis.

##### Fármacos con gran unión plasmática a las proteínas

El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica. Otros fármacos de gran unión, como los salicilatos, la fenilbutazona, la teofilina y las sulfonamidas pueden incrementar la toxicidad del metotrexato por desplazamiento.

##### Furosemida

La administración concomitante de furosemida y metotrexato puede dar lugar al aumento de la concentración de metotrexato debido a la inhibición competitiva de la secreción tubular.

##### Vitamina9

Los preparados vitamínicos con ácido fólico o sus derivados pueden provocar una reducción de la respuesta al metotrexato administrado por vía sistémica, aunque las afecciones en las que exista una deficiencia de ácido fólico pueden incrementar el riesgo de toxicidad por metotrexato. *Inhibidores de la bomba de protones* Los datos bibliográficos indican que la coadministración de inhibidores de la bomba de protones y metotrexato, especialmente a dosis elevadas, puede dar lugar a niveles plasmáticos elevados y prolongados de metotrexato y/o su metabolito, llevando posiblemente a toxicidad de metotrexato.

#### FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

##### Embarazo

El metotrexato puede provocar muerte fetal, toxicidad embrionaria, aborto y efectos teratógenos cuando se administra a mujeres embarazadas. Durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, únicamente deben administrarse fármacos citotóxicos cuando esté estrictamente indicado, para lo que deberán sopesarse las necesidades de la madre frente a los riesgos para el feto. El trata-

miento con metotrexato durante el primer trimestre comporta un riesgo alto de malformaciones (en especial, malformaciones craneales y de las extremidades).

**Lactancia**

El metotrexato pasa a la leche materna en cantidades que implican un riesgo para el niño incluso en dosis terapéuticas. Por tanto, deberá suspenderse la lactancia durante el tratamiento con metotrexato.

**Fertilidad**

El metotrexato puede ser genotóxico. Las mujeres en edad fértil no deberán recibir tratamiento con metotrexato hasta descartar un embarazo. Puesto que en los hombres la espermatogenia puede verse afectada por el metotrexato, deberá evitarse el embarazo si cualquiera de los miembros de la pareja está recibiendo metotrexato. No se ha establecido el intervalo de tiempo adecuado entre la suspensión del tratamiento con metotrexato de cualquiera de los miembros de la pareja y el embarazo. El intervalo recomendado en los estudios publicados varía entre tres meses y un año. Tanto hombres como mujeres en tratamiento con metotrexato deben ser informados del riesgo potencial de efectos adversos en la reproducción. Las mujeres en edad fértil deben ser plenamente informadas del daño potencial que podría producirse en el feto si quedaran embarazadas durante el tratamiento con metotrexato.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

Puesto que pueden producirse fatiga y mareos como efectos secundarios, la capacidad para reaccionar y el criterio pueden verse alterados, lo que debe tenerse en cuenta, por ejemplo, al conducir o llevar a cabo trabajos que requieran una gran precisión.

**REACCIONES ADVERSAS**

*Tratamiento convencional y en dosis alta*

La frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas dependen de la dosis administrada, la duración de la exposición y el método de administración, aunque se han visto efectos secundarios en todas las dosis y pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan en una fase temprana. Cuando se producen reacciones graves, deberá reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento e iniciarse medidas adecuadas. En caso de reanudación del tratamiento con metotrexato, deberá realizarse con cautela después de tener en cuenta de manera adecuada la necesidad de volver a administrar el fármaco. Se precisa una mayor vigilancia respecto a cualquier recidiva de la toxicidad. Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia son estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas y sensación de plenitud. Otras reacciones adversas descritas con frecuencia son malestar, cansancio inusual, escalofríos y fiebre, mareos o reducción de la resistencia a las infecciones. El tratamiento con ácido fólnico durante el tratamiento con dosis altas puede contrarrestar o aliviar una serie de reacciones adversas. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en caso de signos de leucopenia.

**Muy frecuentes:**

Trastornos gastrointestinales: Pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y úlceras de la membrana mucosa de la boca y la garganta (especialmente durante las primeras 24-48 horas después de la administración de metotrexato). Estomatitis, dispepsia
Trastornos hepatobiliares: Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina y bilirrubina).

**Frecuentes:**

Infecciones: Herpes zóster

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Leucocitopenia, trombocitopenia y anemia

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, fatiga, mareos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Complicaciones pulmonares debido a alveolitis intersticial/neumonitis y muertes relacionadas (independientes de la dosis y la duración del tratamiento con metotrexato). Los síntomas característicos pueden ser enfermedad general; tos seca e irritante; dificultad para respirar que evoluciona hacia disnea de reposo, dolor torácico, fiebre. En caso de sospecha de estas complicaciones, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con metotrexato y deberán excluirse infecciones (incluida la neumonía).

Trastornos gastrointestinales: Diarrea (especialmente durante las primeras 24-48 horas después de la administración de metotrexato)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantema, eritema, picor

**Poco frecuentes:**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Pancitopenia, Agranulocitosis
trastorno hematopoyético

Trastornos del Sistema inmunitario: Reacciones anafilactoides, vasculitis alérgica

Trastornos del sistema nervioso: Vértigo, confusión depresión, crisis, convulsión, encefalopatía
Neoplasias benignas, malignas no especificadas (incl. quistes y pólipos): Casos individuales de linfoma que se mitigaron en una serie de casos tras la suspensión del tratamiento con metotrexato. En un estudio reciente, no fue posible establecer que el metotrexato incrementa la incidencia de linfomas.

Trastornos vasculares: Vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Fibrosis pulmonar

Trastornos gastrointestinales: Hemorragia y úlceras gastrointestinales, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares: Aparición de esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis (se produce con frecuencia a pesar de los valores normales y periódicamente controlados de las enzimas hepáticas); complicaciones diabéticas, reducción de la albúmina sérica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria, fotosensibilidad, aumento de la pigmentación de la piel, pérdida de pelo, aumento de los nódulos reumáticos, herpes zóster, lesiones dolorosas de placas psoriásicas; reacciones tóxicas graves: vasculitis, erupción herpetiforme de la piel, síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Trastorno musculoesquelético,del tejido conjuntivo y de los huesos: Osteoporosis, artralgia, migraia.

Trastornos renales y urinarios: Inflamación y ulceración de la vejiga urinaria (posiblemente con hematuria), disuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Inflamación y ulceración de la vagina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones alérgicas graves que progresan hacia choque anafiláctico.

**Raros:**

Trastornos cardíacos: Pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia megaloblástica.

Trastornos del sistema nervioso:Alteración grave de la visión, alteraciones del estado de ánimo, paresia, afectación del habla, incluidos disartria y afasia, mielopatía.

Trastornos oculares: Trastornos visuales, visión borrosa.

Trastornos vasculares: Hipotensión, reacciones de episodios de tromboembolia (incl. trombosis arterial, trombosis cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Faringitis, afeea, asma bronquial.

Trastornos gastrointestinales: Gingivitis, enteritis, melenas (heces sanguinolentas), hipoabsorción.

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis aguda y hepatotoxicidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Aumento de cambios pigmentarios en las uñas, acné, Petequias, equimosis, eritema multiforme, erupciones eritematosas cutáneas.

Trastorno musculoesquelético,del tejido conjuntivo y de los huesos: Fractura por sobrecarga.

Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal, oliguria, anuria, azoemia, hiperuricemia, aumento de la creatinina sérica y de la concentración de urea.

Metabolismo y desórdenes alimentarios: Diabetes Mellitus.

**Muy raros:**

Infecciones: Septicemia, infecciones oportunistas (pueden ser mortales en algunos casos),infecciones causadas por el Citomegalovirus.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Evoluciones graves de mielodepresión, anemia aplásica. Linfadenopatía, trastornos linfoproliferativos (parcialmente reversibles), eosinofilia y neutropenia.

Trastornos del Sistema inmunitario: Inmunosupresión, hipogammaglobulinemia

Trastornos psiquiátricos: Insomnio, alteración cognitiva.

Trastornos del sistema nervioso: Dolor, atenia o parestesia de las extremidades, miastenia, alteración del sentido del gusto (sabor metálico), meningismo (parálisis, vómitos), meningitis aséptica aguda.

Trastornos oculares: Conjuntivitis, retinopatía, ceguera/pérdida de visión transitorias, edema periorbital, blefaritis, epifora, fotofobia. Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos): Síndrome de lisis tumoral.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonía por *Pneumocystis carinii*, dificultad para respirar, enfermedad pulmonar y obstructiva crónica. También se han observado infecciones como neumonía. Derrame pleural.

Trastornos gastrointestinales: Hematemesis (sangre en el vómito), Megacolon tóxico.

Trastornos hepatobiliares: Reactivación de la hepatitis crónica, degeneración hepática aguda. Además, se han observado herpes simple, hepatitis e insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Forunclosis, telangiectasia, paroniquia aguda. Además, se ha descrito nocardiosis, histoplasmosis y micosis por *Cryptococcus* y herpes simple diseminado. Vasculitis alérgica, hidrosadenitis.

Trastornos renales y urinarios: Proteinuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Pérdida de la libido, impotencia, oligospermia, alteración de la menstruación, leucorrea, infertilidad, ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Fiebre, alterción de la cicatrización de heridas.

**Desconocidos:**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Hemorragia, hematomas.

Trastornos psiquiátricos: Psicosis.

Trastornos vasculares: Edema cerebral, Petequias.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Edema agudo de pulmón

Trastornos hepatobiliares: Trastorno metabólico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Dermatitis exfoliante, necrosis cutánea.

**Toxicidad orgánica sistémica**

Linfoma: Puede producirse linfoma maligno que puede remitir después de la suspensión del tratamiento con metotrexato en los pacientes con tratamiento en dosis bajas, por lo que puede no precisarse ningún tratamiento citotóxico. Primero deberá suspenderse el uso de metotrexato e iniciarse un tratamiento adecuado si el linfoma no remite.

Hematológico: El metotrexato puede inhibir la hematopoyesis y causar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia. El metotrexato deberá administrarse con cuidado en los pacientes con neoplasias malignas y factores subyacentes que afectan a la hematopoyesis. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, únicamente deberá administrarse tratamiento con metotrexato si los posibles beneficios superan el riesgo de mielosupresión.

**Pulmones:** La enfermedad pulmonar causada por el metotrexato, incluida la neumonía atípica crónica o aguda, es una complicación potencialmente peligrosa que puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento. Esta reacción adversa se ha descrito con dosis bajas y no siempre revierte en su totalidad. Se han descrito muertes. Los signos de afectación pulmonar o síntomas como tos seca y no productiva, fiebre, dolor torácico, disnea, hipoxemia e infiltrados en la radiografía pulmonar o neumonitis inespecífica que se producen en relación con el tratamiento con metotrexato pueden indicar daño potencialmente grave y precisan la suspensión del tratamiento y una investigación minuciosa. Pueden producirse alteraciones pulmonares con todas las dosis. Debe excluirse la posibilidad de infección (incluida la neumonía).

**Tubo digestivo:** En caso de vómitos, diarrea o estomatitis, con deshidratación resultante, deberá suspenderse el uso de metotrexato hasta la recuperación del paciente. Pueden producirse enteritis hemorrágica y muertes debidas a perforación intestinal. El metitrexato deberá utilizarse con mucho cuidado en los pacientes con úlceras pépticas o colitis ulcerosa. La estomatitis puede evitarse o aliviarse con enjuagues bucales con ácido fólnico.

**Hígado:** El metotrexato implica un posible riesgo de hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente mortal y se produce con frecuencia después del uso a largo plazo (por lo general, después de 2 años o más) y después de una dosis acumulada total superior a 1,5 g. En estudios sobre pacientes con psoriasis, se observó que la hepatotoxicidad era proporcional a la dosis acumulada y se veía potenciada por el alcoholismo, el sobrepeso, la diabetes y la edad.

Con frecuencia se observa un deterioro transitorio en los valores de las enzimas hepáticas después del tratamiento con metotrexato, que normalmente no requiere un ajuste de la dosis. Los valores hepáticos anómalos existentes y la reducción de la albúmina sérica pueden indicar hepatotoxicidad grave.

El metotrexato ha causado la reactivación de las infecciones por hepatitis B y la exacerbación de las infecciones por hepatitis C, en algunos casos con desenlace mortal. Se han producido algunos casos de reactivación de la hepatitis B tras la suspensión del metotrexato. Deberán

realizarse análisis clínicos y de laboratorio para investigar cualquier aparición de hepatopatía en pacientes con infecciones previas por hepatitis B o C. Según estas investigaciones, el tratamiento con metotrexato puede resultar inadecuado para algunos pacientes.

En caso de alteración de la actividad hepática pueden exacerbarse las reacciones adversas del metotrexato (en especial la estomatitis).

**Riñones:** El metotrexato puede provocar daño renal, que puede dar lugar a insuficiencia renal aguda. La actividad renal puede verse exacerbada después de un tratamiento con dosis altas hasta el punto de que se inhibe la excreción de metotrexato, como consecuencia de lo cual puede producirse toxicidad por el metotrexato. Con el fin de evitar la insuficiencia renal, se recomienda la alcalinización de la orina y un consumo de líquidos suficiente (al menos 3 l/ día). Se recomienda la medición del metotrexato sérico y de la actividad renal.
Piel: Se han descrito reacciones cutáneas graves, en algunos casos mortales, entre las cuales la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, pocos días después del tratamiento oral, intramuscular, intravenoso o intratecal con metotrexato en dosis únicas o repetidas. La dermatitis por radiación y las quemaduras solares pueden exacerbarse después del uso de metotrexato.

**SNC:** Se han descrito casos de leucoencefalopatía tras el tratamiento intravenoso con metotrexato en pacientes que se han sometido a radioterapia craneoespinal. Se han observado casos de neurotoxicidad grave, a menudo manifestada como convulsiones generalizadas o focales con un aumento inesperado en la frecuencia en niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con una dosis moderadamente alta de metotrexato intravenoso(1 g/m²). Los pacientes sintomáticos presentaron con frecuencia leucoencefalopatía o calcificaciones microangiopáticas en los estudios radiográficos.

También se ha descrito leucoencefalopatía crónica en pacientes tratados con dosis altas repetidas de metotrexato junto con ácido fólnico, incluso con radioterapia craneal concomitante. La suspensión del tratamiento con metotrexato no siempre dio lugar a la recuperación total. También se ha descrito leucoencefalopatía en pacientes tratados con comprimidos de metotrexato.

Se ha observado un síndrome neurológico agudo transitorio en pacientes sometidos a tratamiento con dosis altas. Las manifestaciones de este síndrome neurológico pueden incluir un comportamiento anómalo, síntomas sensorimotores focales, como ceguera transitoria y reflejos anómalos. La causa exacta no está clara.

Se han producido algunos casos de efectos secundarios neurológicos, desde cefalea hasta parálisis, coma y episodios de tipo ictus, principalmente en niños y adolescentes tratados de forma concomitante con citarabina.

**Tratamiento intratecal:** La neurotoxicidad subaguda suele ser reversible tras la suspensión del metotrexato.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuente (> 1/100)
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Cefalea, aracnoiditis química, neurotoxicidad subaguda, leucoencefalopatía desmielinizante necrosante
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre

*La aracnoiditis química*, que puede producirse pocas horas después de la administración intratecal de metotrexato, se caracteriza por cefalea, dorsalgia, rigidez de cuello, vómitos, fiebre, meningismo y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo similar al de la meningitis bacteriana. La aracnoiditis suele desaparecer en unos días.

*La neurotoxicidad subaguda*, frecuente tras la administración intratecal repetida habitual, afecta principalmente a las funciones motoras del encéfalo o la médula espinal. Pueden producirse paraparesias/paraplejas, con afectación de una o más raíces nerviosas raquídeas, tetrapleja, disfunción cerebelosa, parálisis de los nervios craneales y convulsiones epilépticas.

La leucoencefalopatía desmielinizante necrosante puede producirse varios meses o años después del inicio del tratamiento intratecal. Esta enfermedad se caracteriza por el deterioro neurológico progresivo de inicio gradual, confusión, irritabilidad y somnolencia. En última instancia pueden aparecer demencia grave, disartria, ataxia, espasticidad, convulsiones y coma. La enfermedad puede ser mortal. La leucoencefalopatía se produce principalmente en los pacientes que han recibido grandes cantidades de metotrexato intratecal combinado con radioterapia craneal y/o metotrexato administrado por vía sistémica.

Los signos de neurotoxicidad (inflamación meníngea, paresia transitoria o permanente, encefalopatía) deberán seguirse después de la administración intratecal de metotrexato.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia de medicamentos.

**SOBREDOSIS**

La experiencia de sobredosis con el producto se ha asociado generalmente al tratamiento oral e intratecal, aunque también se han descrito casos de sobredosis con la administración intravenosa e intramuscular.

Las notificaciones de sobredosis oral a menudo se han debido a la ingestión accidental diaria en lugar de semanal. Los síntomas descritos con frecuencia después de la sobredosis oral incluyen síntomas y signos observados con dosis farmacológicas, especialmente reacciones hematólógicas y digestivas como leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielo-

supresión, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, úlceras gastrointestinales y hemorragia gastrointestinal. En algunos casos no se describieron síntomas. Se han descrito muertes asociadas a sobredosis. En estos casos también ha habido notificaciones de enfermedades con septicemia o choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Los síntomas más frecuentes de la sobredosis intratecal son síntomas del SNC como cefalea, náuseas y vómitos, crisis y convulsiones y encefalopatía tóxica aguda. En algunos casos no se describieron síntomas. Ha habido muertes tras la sobredosis intratecal. En estos casos, también ha habido notificaciones de hernia cerebelosa acompañada de aumento de la presión intracraneal y encefalopatía tóxica.

**Tratamiento recomendado**

*Tratamiento con antídotos:* deberá administrarse ácido fólnico por vía parenteral en una dosis al menos igual a la del metotrexato y, cuando sea posible, deberá administrarse en el plazo de una hora. El ácido fólnico está indicado para la minimización de la toxicidad y para contrarrestar el efecto de la sobredosis por metotrexato. El tratamiento con ácido fólnico deberá iniciarse lo antes posible. Cuanto mayor sea el intervalo entre la administración del metotrexato y el inicio del ácido fólnico, menor será el efecto del ácido fólnico en la supresión del efecto tóxico. Deberán controlarse las concentraciones del metotrexato sérico para poder determinar la dosis óptima del ácido fólnico y la longitud del tratamiento.

En caso de sobredosis importante, podrá precisarse hidratación y alcalinización de la orina para evitar la precipitación del metotrexato o sus metabolitos en los túbulos renales. No se ha demostrado que ni la hemodíalisis ni la diálisis peritoneal habitual aumenten la eliminación del metotrexato. Podrá probarse la hemodíalisis intermitente aguda con el uso de un dializador altamente permeable para la intoxicación por metotrexato.

La sobredosis intratecal puede requerir medidas sintomáticas sistémicas intensivas como la administración sistémica de dosis elevadas de ácido fólnico, diuresis alcalina, drenaje agudo de LCR y perfusión lumbar ventricular.

**FARMACODINAMIA**

Grupo farmacoterapéutico: Fármaco citostático: Análogo del ácido fólnico. Código ATC: L01BA01
El metotrexato es un antagonista del ácido fólico con un efecto citostático. El metotrexato inhibe la conversión del ácido fólico en ácido tetrahidrofólico, ya que el compuesto tiene una mayor afinidad por la enzima dihidrofolato reductasa que el sustrato natural, el ácido fólico. Como consecuencia, se inhiben la síntesis de ADN y la neoformación celular. El metotrexato es específico de la fase S. Los tejidos de proliferación activa como las células malignas, la médula ósea, las células fetales, el epitelio y la mucosa bucal e intestinal suelen ser más sensibles al metotrexato.

**FARMACOCINÉTICA**

Tras la administración intravenosa se alcanzan las concentraciones séricas máximas de metotrexato después de aproximadamente 0,5-1 hora. Existe una gran variación entre personas y dentro de la misma persona, especialmente con las dosis repetidas. La saturación de la absorción oral se produce en dosis superiores a los 30 mg/m². Aproximadamente la mitad del metotrexato absorbido se une a las proteínas plasmáticas, aunque la unión es reversible y el metotrexato se difunde fácilmente en el interior de las células, con las concentraciones máximas en el hígado, el bazo y los riñones en forma de poliglutamato que pueden mantenerse durante unas semanas y meses. El metotrexato también pasa en menor medida al líquido cefalorraquídeo. La semivida es de aproximadamente 3 a 10 horas con el tratamiento en dosis bajas y de aproximadamente 8 a 15 horas con un tratamiento en dosis altas. La eliminación del plasma es trifásica y la mayoría del metotrexato se excreta inalterado en orina en un plazo de 24 horas.

**INCOMPATIBILIDADES**

Debido a la ausencia de estudios de compatibilidad, no se debe mezclar este medicamento con otros medicamentos.

**RECONSTITUCIÓN**

Reconstituír inmediatamente antes de utilizar con un medio estéril apropiado libre de conservante, tal como Solución de Dextrosa 5 % o Solución Fisiológica, hasta una concentración no mayor a 25 mg/mL. Cuando se administran altas dosis de metotrexato por vía IV, la dosis total se diluye en Solución de Dextrosa al 5 %.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C protegido de la luz.

**Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica.**

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Importado y Distribuido por: Dimepac Cía. Ltda. Representante en Ecuador Certificado en ANMAT N° 47351 Reg. San. Ecuador: 1759-MEE-0216



Elaborado por:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54-11) 4551-5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674