

HYTAS Metotrexato 100mg Solución Inyectable

<p>Vía de administración: Intravenosa – Intramuscular – Intratecal</p> <p>Venta bajo receta</p>
<p>PRECAUCIÓN: AGENTE CITOTÓXICO</p> <p>USO EN ADULTOS Y PEDIÁTRICOS</p>
<p>COMPOSICIÓN:</p> <p>Cada mL contiene:</p> <p>Metotrexato.....100mg</p> <p>Excipientes.....c.s.p 1mL</p>

INFORMACIÓN TÉCNICA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

INDICACIONES

Metotrexato 100mg/mL Bioethic es un fármaco citotóxico utilizado en quimioterapia antineoplásica y en determinadas patologías no malignas.

Indicaciones en oncología

Metotrexato 100mg/mL Bioethic está indicado para el tratamiento de los siguientes tumores sólidos y neoplasias hematológicas:

- Neoplasias trofoblásticas gestacionales (coriocarcinoma uterina, corioadenoma destruens y mola hidatiforme)

- Leucemias linfocíticas agudas

- Cáncer de pulmón de células pequeñas

- Cáncer de cabeza y cuello (carcinoma de células escamosas)

- Cáncer de mama

- Osteosarcoma

- Tratamiento y profilaxis de linfoma o leucemia meníngea

- Terapia paliativa de tumores sólidos inoperables

- Linfoma no Hodgkin y linfoma de Burkitt.

Indicaciones no oncológicas

- Psoriasis severa

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El metotrexato (4-amino-10 metilácido fólico) es un antimetabolito y análogo del ácido fólico. El fármaco ingresa a las células a través de un sistema de transporte activo de folatos reducidos y, debido a la unión relativamente irreversible, el metotrexato inhibe la enzima dihidrofolato reductasa. Esta enzima debe reducir los dihidrofolatos a tetrahidrofolatos antes de que puedan usarse como portadores de grupos de un carbono en la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Por lo tanto, el metotrexato interfiere con la síntesis, reparación y replicación celular del ADN. La afinidad de la dihidrofolato reductasa por el metotrexato no es mucho mayor que su afinidad por el ácido fólico o dihidrofólico y, por lo tanto, incluso cantidades muy grandes de ácido fólico, administradas simultáneamente, no revertirán los efectos del metotrexato.

El fármaco también parece causar un aumento en el trifosfato de desoxiadenosina intracelular, que se cree que inhibe la reducción de ribonucleótidos y polinucleótido ligasa, una enzima involucrada en la síntesis y reparación del ADN. Los tejidos que proliferan activamente, como las células malignas, la médula ósea, las células de la mucosa fetal, bucal e intestinal, las espermatogonias y las células de la vejiga urinaria, son generalmente más sensibles a las acciones farmacológicas del metotrexato.

Debido al aumento de la proliferación celular, el metotrexato puede comprometer el crecimiento maligno sin dañar irreversiblemente los tejidos normales.

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

El metotrexato en dosis altas, seguido de rescate con ácido fólico, se usa como parte del tratamiento de pacientes con osteosarcoma no metastásico. El fundamento original de la terapia con dosis altas de metotrexato se basó en el concepto de rescate selectivo de tejidos normales mediante ácido fólico. La evidencia más reciente sugiere que el metotrexato en dosis altas también puede superar la resistencia al metotrexato causada por el deterioro del transporte activo, la reducción de la afinidad del ácido dihidrofólico reductasa por el metotrexato, el aumento de los niveles de ácido dihidrofólico reductasa que resultan de la amplificación del gen o la disminución de la poliglutamación del metotrexato. El mecanismo real de acción es desconocido.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción rápida y completa de metotrexato se logra después de la administración intramuscular y los niveles séricos máximos se alcanzan dentro de 0,25 a 2 horas. La absorción oral parece depender de la dosis.

Los picos séricos se alcanzan dentro de una a cinco horas. En dosis de 30 mg/m2 o menos, el metotrexato generalmente se absorbe bien con una biodisponibilidad promedio de alrededor del 60%. La absorción de dosis superiores a 80 mg/m2 es significativamente menor, posiblemente debido al efecto de saturación. Las dosis orales bajas (hasta 25-30 mg/m2) se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal, pero la absorción de dosis más altas es irregular, posiblemente debido al efecto de saturación. Sin embargo, se detectó una variabilidad en la absorción de metotrexato en pacientes que recibieron tratamiento oral debido a la denudación epitelial inducida por fármacos, alteraciones en la motilidad y alteraciones en la flora intestinal. Los picos séricos alcanzables después de la administración oral son ligeramente más bajos que los detectados después de la inyección intramuscular y estos picos se alcanzan entre 1 y 4 horas después de la administración oral.

En pacientes pediátricos con leucemia, la absorción oral de metotrexato también parece depender de la dosis y se ha informado que es muy variable (23% a 95%). Se ha notificado una diferencia de veinte veces entre los niveles de dosis más altos y bajos (Cmax: 0.11 a 2,3 micromolar después de una dosis de 20 mg/m2). También se observó una variabilidad interindividual significativa en el tiempo hasta la concentración máxima (Tmax 0,67 a las 4 horas después de la dosis de 15 mg/m2) y la fracción de dosis absorbida. Se informó que la absorción de dosis superiores a 40 mg/m2 fue significativamente menor que la de dosis más bajas.

En pacientes pediátricos que recibieron metotrexato para la leucemia linfocítica aguda (6,3 a 30 mg/m2), se informó que la vida media terminal osciló entre 0,7 y 5,8 horas.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución inicial es de aproximadamente 0,18 l/kg (18 % del peso corporal) y el volumen de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 0,4 a 0,8 l/kg (40 % a 80 % del peso corporal). El metotrexato compite con los folatos reducidos por el transporte activo a través de las membranas celulares a través de un proceso de transporte activo mediado por un solo transportador. A concentraciones séricas superiores a 100 micromolar, la difusión pasiva se convierte en una vía importante mediante la cual se pueden lograr concentraciones intracelulares eficaces. El metotrexato sérico se une reversiblemente a las proteínas en aproximadamente un 50%.

El metotrexato se distribuye ampliamente en los tejidos corporales con concentraciones más altas en los riñones, la vesícula biliar, el bazo, el hígado y la piel. El metotrexato no penetra la barrera hematoencefálica del líquido cefalorraquídeo en altas terapéuticas cuando se administra por vía oral o parenteral.

Se pueden lograr altas concentraciones del fármaco en el LCR mediante administración intratecal.

Se han detectado pequeñas cantidades en saliva y leche materna. El fármaco atraviesa la barrera placentaria.

El fármaco penetra lentamente en acumulaciones de líquido del tercer espacio, como derrames pleurales, ascitis y edema tisular manifiesto.

En perros, las concentraciones de líquido sinovial después de la dosis oral fueron más altas en las articulaciones inflamadas que en las no inflamadas. Aunque los salicilatos no interfirieron con esta penetración, el tratamiento con prednisona redujo la penetración de las articulaciones inflamadas al nivel de las articulaciones normales.

El metotrexato se retiene durante varias semanas en los riñones y durante meses en el hígado, incluso después de una sola dosis terapéutica. Las concentraciones séricas pueden mantenerse y el metotrexato puede acumularse en los tejidos después de dosis diarias repetidas.

Metabolismo

El fármaco no parece experimentar un metabolismo significativo en dosis bajas; después del tratamiento con dosis altas, el metotrexato experimenta un metabolismo hepático e intracelular a formas poliglutamadas que pueden reconvertirse en metotrexato mediante enzimas similares a las hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y la timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante períodos prolongados. La acción prolongada del fármaco y la retención de estos metabolitos activos varían entre los diferentes tumores, tejidos y células. Es posible que ocurra un pequeño metabolismo a los derivados 7-hidroxi a las dosis comúnmente prescritas. La acumulación de este metabolito puede volverse significativa a las altas dosis utilizadas en el sarcoma osteogénico. La solubilidad acuosa del 7-hidroximetotrexato es de tres a cinco veces menor que la del compuesto original. El metotrexato es parcialmente metabolizado por la flora intestinal después de la administración oral. Antes de la absorción, el metotrexato puede metabolizarse parcialmente por la flora intestinal a ácido 2,4-diamino-N10-metilptericoico, un metabolito farmacológicamente inactivo.

Vida media: la vida media terminal notificada para el metotrexato es de aproximadamente tres a diez horas para los pacientes que recibieron tratamiento para la psoriasis o terapia contra el cáncer en dosis bajas (menos de 30 mg/m2). Para pacientes que reciben altas dosis de metotrexato, la vida media terminal es de 8 a 15 horas.

En pacientes pediátricos que recibieron metotrexato para la leucemia linfocítica aguda (6,3 a 30 mg/m2), se informó que la vida media terminal osciló entre 0,7 y 5,8 horas.

Excreción

La excreción renal es la principal vía de eliminación y depende de la dosis y la vía de administración. Con la administración IV, del 80 % al 90 % de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina dentro de las 24 horas posteriores a la excreción del 1 a 2 % de la dosis diaria retenida. Hay una excreción biliar limitada que asciende al 10% o menos de la dosis administrada. Se ha propuesto la recirculación enterohepática de metotrexato.

La excreción renal ocurre por filtración glomerular y secreción tubular activa. Se ha observado eliminación no lineal debido a la saturación de la reabsorción tubular renal en pacientes con psoriasis a dosis entre 7,5 y 30 mg. La función renal deteriorada, así como el uso concomitante de medicamentos, como ácidos orgánicos débiles que también están sujetos a secreción tubular, pueden aumentar notablemente los niveles de metotrexato en suero. Se ha informado una excelente correlación entre el aclaramiento de metotrexato y el aclaramiento de creatinina endógena.

El aclaramiento total de metotrexato tiene un promedio de 12 l/h, pero las tasas de aclaramiento varían amplia y generalmente disminuyen con dosis más altas. El aclaramiento tardío 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 para los tejidos normales depende más de la duración de la exposición al fármaco que del nivel máximo alcanzado.

Cuando un paciente tiene una eliminación tardía del fármaco debido a una función renal alterada, derrame del tercer espacio u otras causas, las concentraciones séricas de metotrexato pueden permanecer elevadas durante períodos prolongados.

El potencial de toxicidad de los regímenes de dosis altas o de la excreción retardada se reduce mediante la administración de ácido fólico durante la fase final de eliminación del metotrexato en plasma.

CONTRAINDICACIONES

Metotrexato 100mg/mL Bioethic está contraindicado en casos de:

- Hipersensibilidad al metotrexato o a alguno de los excipientes de la formulación.

- Lactancia materna.

- Insuficiencia renal severa.

- Las formulaciones de metotrexato y los diluyentes que contienen conservantes no deben usarse en la terapia intratecal o en dosis altas de metotrexato.

Aplicable solo a pacientes con psoriasis:

- Alcoholismo, enfermedad hepática alcohólica u otra enfermedad hepática crónica.

- Evidencia manifiesta o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia.

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

Metotrexato 100mg/mL Bioethic es un medicamento clasificado en la categoría X de riesgo de embarazo. Por lo tanto, este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas durante el tratamiento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generalidades

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves (que pueden ser fatales), el metotrexato solo debe usarse en enfermedades neoplásicas (según esté indicado) o en pacientes con psoriasis severa, recidivante e incapacitante. El paciente debe ser informado por el médico acerca de los riesgos involucrados y debe estar bajo la supervisión constante de un médico. Consulte la sección Poblaciones especiales, uso geriátrico y pediátrico para obtener atención específica.

Se debe enfatizar al paciente en tratamiento por psoriasis que la dosis recomendada debe tomarse semanalmente y que el mal uso diario de la dosis recomendada ha llevado a una toxicidad fatal (ver ítem Posología e Instrucciones de Uso y ítem Sobredosis). Se ha informado que el metotrexato causa muerte fetal y/o anomalías congénitas. No se recomienda para el tratamiento de enfermedades neoplásicas en mujeres en edad fértil. Al igual que otros fármacos citotóxicos, el metotrexato puede inducir el "síndrome de lisis tumoral" en pacientes con tumores de crecimiento rápido. Las medidas de apoyo y farmacológicas adecuadas pueden prevenir y aliviar esta complicación.

Se han notificado reacciones cutáneas graves, ocasionalmente mortales, así como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) después de dosis únicas o múltiples de metotrexato.

El metotrexato causa hepatotoxicidad, fibrosis hepática y cirrosis, pero generalmente solo después de un uso prolongado.

A menudo se observan elevaciones agudas de las enzimas hepáticas. Estos suelen ser transitorios y asintomáticos y no aparecen antes de la enfermedad hepática posterior. La biopsia hepática después del uso continuo a menudo muestra cambios histológicos, se han informado fibrosis y cirrosis; estas últimas lesiones pueden no estar precedidas por síntomas o pruebas de función hepática anormales en la población con psoriasis.

Las biopsias hepáticas periódicas generalmente se recomiendan para pacientes con psoriasis que están en tratamiento a largo plazo.

El metotrexato ha provocado la reactivación de la infección por hepatitis B o el empeoramiento de las infecciones por hepatitis C, en algunos casos con resultado de muerte. Se han producido algunos casos de reactivación de la hepatitis B después de la suspensión del metotrexato Se debe realizar una evaluación clínica y de laboratorio para evaluar la enfermedad hepática preexistente en pacientes con infecciones previas de hepatitis B o C. Según estas evaluaciones, el tratamiento con metotrexato puede no ser apropiado para algunos pacientes.

La enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, que incluye derrame pleural y neumonía intersticial aguda o crónica, puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia y se ha informado en dosis bajas. No siempre es completamente reversible y se han informado muertes. El metotrexato puede exacerbar la enfermedad pulmonar subyacente. Los síntomas pulmonares (especialmente la tos seca no productiva) pueden requerir la interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa requieren la interrupción del tratamiento; de lo contrario, puede ocurrir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal. Metotrexato 100mg/mL Bioethic debe usarse con extrema precaución en presencia de úlcera péptica o colitis ulcerosa.

Metotrexato 100mg/mL Bioethic administrado concomitantemente con radioterapia puede aumentar el riesgo de necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis. El metotrexato se elimina lentamente de los compartimentos del tercer espacio (p. ej., derrames pleurales, ascitis). Esto da como resultado una vida media terminal prolongada y una toxicidad inesperada. En pacientes con acumulación importante del tercer espacio, se recomienda eliminar líquidos antes del tratamiento y controlar los niveles de metotrexato en plasma.

La terapia con Metotrexato 100mg/mL Bioethic en pacientes con función renal alterada debe realizarse con extrema precaución y en dosis reducidas, debido a que la función renal alterada disminuye la eliminación de metotrexato.

Es necesario vigilar estrechamente a los pacientes tratados con metotrexato. El metotrexato tiene el potencial de toxicidad grave. Los efectos tóxicos deben estar relacionados en frecuencia y gravedad con la dosis o frecuencia de administración, pero se han observado en todas las dosis y pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan a tiempo. Cuando ocurren tales reacciones, la dosis debe reducirse o suspenderse y tomarse las medidas correctivas apropiadas. Si se reinstituye la terapia con Metotrexato 100mg/mL Bioethic, debe realizarse con precaución, considerando adecuadamente la necesidad real del fármaco y prestando mayor atención a la posible recurrencia de la toxicidad.

Se debe informar a los pacientes sobre los posibles beneficios y riesgos del uso de Metotrexato 100mg/mL Bioethic (incluidos los signos y síntomas tempranos de toxicidad), la necesidad de que sus médicos los vean de inmediato si estos ocurren y la necesidad de un seguimiento cercano, incluidas pruebas de laboratorio periódicas, para monitorear la toxicidad.

El uso de regímenes de dosis altas de metotrexato (≥500 mg/m2) recomendados para el osteosarcoma requiere un cuidado meticuloso (consulte Posología y uso para obtener instrucciones sobre la prehidratación y el rescate con ácido fólico). Se están investigando regímenes de dosis altas para otras enfermedades neoplásicas y no se ha establecido una ventaja terapéutica.

Los linfomas malignos pueden ocurrir en pacientes que reciben dosis bajas de Metotrexato 100mg/mL Bioethic. Estos linfomas pueden retroceder después de la retirada de Metotrexato 100mg/mL Bioethic sin necesidad de tratamiento.

Los estados de deficiencia de folato pueden aumentar la toxicidad del metotrexato.

Infección o estados inmunes

La terapia con Metotrexato 100mg/mL Bioethic tiene actividad inmunosupresora, que puede provocar infecciones graves o incluso mortales.

Deben observarse cuidadosamente los signos y síntomas de infección y puede ser necesario un tratamiento con antibióticos de amplio espectro, debe usarse con extrema precaución en presencia de infección activa y generalmente está contraindicado en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia.

Las infecciones oportunistas potencialmente fatales, incluida la neumonía por Pneumocystis carinii, pueden ocurrir con la terapia con Metotrexato 100mg/mL Bioethic. Cuando un paciente presenta síntomas pulmonares, se debe considerar la posibilidad de neumonía por Pneumocystis carinii.

Gastrointestinal

Si se presentan vómitos, diarrea o estomatitis que resultan en deshidratación, se debe instituir una terapia de apoyo y se debe considerar la interrupción de Metotrexato 100mg/mL Bioethic hasta que se produzca la recuperación.

Hepático

El metotrexato tiene el potencial de producir hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente fatal. Por lo general, ocurre después de un uso prolongado (generalmente dos años o más) y después de una dosis total acumulada de al menos 1,5 gramos. En estudios en pacientes con psoriasis, la hepatotoxicidad pareció ser una función de la dosis acumulada total y también aumentó con el alcoholismo, la obesidad, la diabetes y la edad avanzada.

A menudo se observan anomalías temporales de los parámetros hepáticos después de la administración de metotrexato y normalmente no son motivo para modificar el tratamiento con Metotrexato 100mg/mL Bioethic. Las anomalías hepáticas persistentes y/o la albúmina sérica reducida pueden ser indicadores de toxicidad hepática grave.

En la psoriasis, se deben realizar varias veces antes de la dosificación pruebas de lesiones y función hepática, incluida la albúmina sérica y el tiempo de protrombina. Las pruebas de función hepática suelen ser normales en el desarrollo de fibrosis y cirrosis. Estas lesiones pueden ser detectables sólo por biopsia. Se recomienda obtener una biopsia hepática: 1) antes de la terapia o poco después de comenzar la terapia (2 a 4 meses); 2) después de una dosis total acumulativa de 1,5 gramos y; 3) después de cada 1,0 a 1,5 gramos adicionales. En caso de fibrosis moderada y cualquier tipo de cirrosis suspender el fármaco. La fibrosis leve generalmente sugiere repetir la biopsia en 6 meses. Los hallazgos histológicos más leves, como cambios en la grasa e inflamación portal de bajo grado, son relativamente comunes antes del inicio de la terapia. Aunque estos hallazgos leves no suelen ser una razón para evitar o interrumpir el tratamiento con metotrexato, el medicamento debe usarse con precaución.

Se debe realizar una biopsia hepática previa al tratamiento en pacientes con antecedentes de consumo excesivo de alcohol, pruebas de función hepática anormales persistentes al inicio del estudio o infección crónica por hepatitis B o C.

Si los resultados de una biopsia hepática muestran cambios leves (grados I, II y IIIa de Roenigk), se puede continuar con Metotrexato 100mg/mL Bioethic y controlar al paciente de acuerdo con las recomendaciones enumeradas anteriormente. Metotrexato 100mg/mL Bioethic debe suspenderse en cualquier paciente que muestre una prueba de función hepática anormal y persistente y se niegue a someterse a una biopsia hepática o en cualquier paciente cuya biopsia hepática muestre cambios moderados a severos (Roenigk grado IIIb y IV).

Pulmonar

Los signos y síntomas pulmonares, por ejemplo, tos seca no productiva, fiebre, tos, dolor torácico, disnea, hipoxemia y un infiltrado en la radiografía de tórax o una neumonitis inespecífica que se produce durante el tratamiento con metotrexato, pueden ser indicadores de una lesión potencial peligroso, que requiere la interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa. La neumonitis inducida por metotrexato puede ocurrir en todas las dosis. Es necesario excluir la infección (incluida la neumonía).

Neurológico

Hay informes de leucoencefalopatía después de la administración intravenosa de metotrexato en pacientes que han recibido irradiación craneoespinal. Consulte el tema "Poblaciones especiales" "Uso pediátrico" para conocer las advertencias específicas. La leucoencefalopatía y/o las calcificaciones microangiopáticas se observaron con frecuencia en pacientes sintomáticos en estudios de diagnóstico por imágenes.

También se ha notificado leucoencefalopatía crónica en pacientes que recibieron dosis repetidas de metotrexato en dosis altas con rescate de ácido fólico incluso sin irradiación craneal.

La suspensión del metotrexato no siempre da como resultado una recuperación completa.

Se ha observado un síndrome neurológico agudo temporal en pacientes tratados con regímenes de dosis altas.

Las manifestaciones de este síndrome neurológico pueden incluir anomalías en el comportamiento, signos de enfoque motor-sensorial, incluida la ceguera temporal y reflejos anormales. La causa exacta es desconocida.

Después del uso intratecal de Metotrexato 100mg/mL Bioethic, la toxicidad del sistema nervioso central que puede ocurrir se puede clasificar en: aracnoiditis química aguda que se manifiesta por dolor de cabeza, dolor de espalda, rigidez de nuca y fiebre; mielopatía subaguda caracterizada por paraparesia/paraplejía asociada con compromiso de una o más raíces nerviosas espinales; Leucoencefalopatía crónica que se manifiesta por confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, demencia, convulsiones y coma. Esta toxicidad del sistema nervioso central puede ser progresiva e incluso mortal. Hay evidencia de que el uso combinado de radiación craneal y metotrexato intratecal aumenta la incidencia de leucoencefalopatía. Se deben controlar los signos de neurotoxicidad (irritación meníngea, paresia temporal o permanente, encefalopatía) después de la administración intratecal de Metotrexato 100mg/mL Bioethic.

La administración intratecal e intravenosa de Metotrexato 100mg/mL Bioethic también puede provocar encefalitis y encefalopatía agudas con desenlace fatal.

Hay informes de pacientes con linfoma del SNC periventricular que desarrollaron una hernia cerebral con la administración intratecal de metotrexato. Se han notificado casos de reacciones adversas neurológicas graves que van desde dolor de cabeza hasta parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares, principalmente en jóvenes y adolescentes que recibieron metotrexato intratecal en combinación con citarabina intravenosa.

Dermatológico

Los pacientes que reciben metotrexato deben evitar la exposición excesiva sin protección al sol o la luz solar debido a posibles reacciones de fotosensibilidad.

Se han informado reacciones cutáneas graves, ocasionalmente fatales, que incluyen necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, durante días de administración oral, intramuscular, intravenosa o intratecal de metotrexato.

Las lesiones de psoriasis pueden agravarse por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta. La dermatitis por radiación o las quemaduras solares pueden ser "recurrentes" por el uso de metotrexato.

Renal

El metotrexato puede causar daño renal que puede conducir a insuficiencia renal aguda. Se recomienda prestar especial atención a la función renal, incluida una hidratación adecuada, alcalinización de la orina, medición de metotrexato sérico y función renal.

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y metotrexato en dosis altas, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Inmunización

El metotrexato es un inmunosupresor y puede reducir la respuesta inmunitaria a la vacunación concomitante. Pueden producirse reacciones antigénicas graves si se administran simultáneamente vacunas vivas.

Las vacunas pueden ser menos inmunogénicas cuando se administran durante la terapia con metotrexato. En general, no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos.

Hematología

Metotrexsto puede suprimir la hematopoyesis y causar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia. Metotrexato debe usarse con precaución en pacientes con deterioro hematopoyético preexistente (ver ítem "Interacciones medicamentoas"). El nadir de leucocitos, neutrófilos y plaquetas circulantes generalmente ocurre entre 5 y 13 días después de la dosis en bolo IV (con recuperación entre 14 y 28 días). En ocasiones, los leucocitos y los neutrófilos pueden mostrar dos descensos, el primero entre los 4 y los 7 días y el segundo nadir entre los 12 y los 21 días, seguido de una recuperación. Se pueden esperar secuelas clínicas como fiebre, infecciones y hemorragias.

En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, el metotrexato debe continuarse solo si el beneficio probable supera el riesgo de mielosupresión grave. En caso de psoriasis, el metotrexato debe suspenderse inmediatamente si hay una caída significativa en los recuentos de células sanguíneas.

Terapia de dosis alta

La administración de ácido fólico (folinato de calcio) es obligatoria en la terapia con dosis altas de metotrexato. La administración de ácido fólico, hidratación y alcalinización de la orina debe realizarse con vigilancia constante de los efectos tóxicos y eliminación del metotrexato.

Hay informes de muertes relacionadas con el uso de metotrexato en el tratamiento de la psoriasis; por ello, en el tratamiento de esta patología, el fármaco debe reservarse para casos graves, rebeldes e incapacitantes que no hayan respondido adecuadamente a las formas habituales de tratamiento y sólo cuando el diagnóstico se confirme mediante biopsia y/o consulta dermatológica.

Poblaciones Especiales

Uso pediátrico

Se ha producido una sobredosis intravenosa o intratecal debido a un cálculo inadecuado de la dosis (especialmente en personas jóvenes). Se debe tener especial cuidado al calcular la dosis administrada (ver ítem Posología e Instrucciones de Uso).

La neurotoxicidad severa, que a menudo se manifiesta como convulsiones generalizadas o focales, se informó con una frecuencia inesperadamente mayor entre pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que fueron tratados con metotrexato intravenoso (1 g/m2).

Uso geriátrico

Se han informado toxicidades fatales relacionadas con dosis diarias inadvertidas en lugar de semanales, especialmente en pacientes de edad avanzada. Se debe enfatizar al paciente que la dosis recomendada se administra semanalmente para la psoriasis (ver ítem Posología y Modo de Empleo).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Se ha informado que el metotrexato causa problemas de fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en humanos durante y por un período corto después de la interrupción de la terapia.

El embarazo

El metotrexato puede causar muerte fetal, embriotoxicidad, aborto espontáneo o efectos teratogénicos cuando se administra a pacientes embarazadas. Metotrexato 100mg/mL Bioethic está contraindicado en pacientes embarazadas con psoriasis.

Las mujeres en edad fértil no deben iniciar el tratamiento con Metotrexato 100mg/mL Bioethic hasta que se descarte el embarazo y se les debe informar completamente sobre el grave riesgo para el feto si quedan embarazadas mientras reciben el tratamiento. Se debe evitar el embarazo si la pareja está recibiendo Metotrexato 100mg/mL Bioethic.

No se ha establecido claramente el intervalo de tiempo óptimo entre el final del tratamiento con Metotrexato 100mg/mL Bioethic de otra pareja y el embarazo. Las recomendaciones de la literatura publicada para los intervalos de tiempo van desde 3 meses hasta 1 año.

El riesgo de efectos reproductivos debe discutirse con los pacientes masculinos y femeninos que toman Metotrexato 100mg/mL Bioethic.

Lactancia

El metotrexato se ha detectado en la leche humana y está contraindicado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

Algunos de los efectos notificados en las reacciones adversas (por ejemplo, mareos, fatiga) pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Agentes quimioterapéuticos</

El metotrexato se utiliza a menudo en combinación con otros fármacos citotóxicos. Se puede esperar toxicidad aditiva en los regímenes de quimioterapia que combinan fármacos con efectos farmacológicos similares, y se debe realizar una vigilancia especial con respecto a la depresión de la médula ósea, así como las toxicidades renales, gastrointestinales y pulmonares. Se puede observar un aumento de la nefrotoxicidad cuando se administra una dosis alta de metotrexato en combinación con un agente quimioterapéutico potencialmente nefrotóxico (p. ej., cisplatino).

Citarabina: El metotrexato intratecal administrado concomitantemente con citarabina IV puede aumentar el riesgo de eventos adversos neurológicos graves como dolor de cabeza, parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares.

L-asparaginas: Se ha informado que la administración de L-asparaginasa antagoniza el efecto del metotrexato. Mercaptopurina: El metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de mercaptopurina. Por lo tanto, la combinación de metotrexato y mercaptopurina puede requerir un ajuste de dosis.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs)

Se han informado casos graves y algunos fatales de empeoramiento de la toxicidad del metotrexato cuando se administró concomitantemente con varios medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluido el ácido acetilsalicílico y otros salicilatos, azapropazona, diclofenaco, indometacina y ketoprofeno. El mecanismo es incierto, pero puede incluir tanto el desplazamiento del metotrexato de los sitios de unión a proteínas como un efecto inhibidor de los AINEs sobre la síntesis de prostaglandina E2, lo que provoca una reducción significativa del flujo sanguíneo renal, lo que da como resultado una reducción de la excreción de metotrexato. No se ha informado que el naproxeno afecte la farmacocinética del metotrexato, pero se informó un caso de interacción fatal.

Los AINEs no deben administrarse antes o simultáneamente con dosis altas de metotrexato como se usa en el tratamiento del osteosarcoma. Se ha informado que la administración concomitante de AINEs con dosis altas de metotrexato eleva y prolonga los niveles séricos de metotrexato, lo que provoca muertes por toxicidad hematológica grave (incluida la supresión de la médula ósea y anemia aplásica) y gastrointestinal. Se ha informado que los AINEs y los salicilatos reducen la secreción tubular de metotrexato en un modelo animal y pueden aumentar su toxicidad al aumentar los niveles de metotrexato. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administren concomitantemente con dosis bajas de metotrexato.

No se ha explorado completamente la posibilidad de una mayor toxicidad con el uso concomitante de AINEs, incluidos los silicatos. Los esteroides pueden reducirse gradualmente en pacientes que responden al metotrexato. El uso combinado de metotrexato con oro, penicilamina, hidroxicloroquina, sulfasalazina no ha sido estudiado y puede aumentar la incidencia de efectos adversos.

Inhibidores de la bomba de protones

La coadministración de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con metotrexato puede reducir su eliminación, lo que provoca niveles plasmáticos elevados de metotrexato con signos y síntomas clínicos de toxicidad del fármaco. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de IBP y metotrexato en dosis altas, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Antibióticos

Ciprofloxacino: El transporte tubular renal se reduce por ciprofloxacino. El uso de Metotrexato 100mg/mL Bioethic con este medicamento debe controlarse cuidadosamente.

Penicilinas y sulfonamidas: Las penicilinas y las sulfonamidas pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato. Se observó toxicidad hematológica y gastrointestinal en combinación con dosis altas y bajas de metotrexato.

Antibióticos orales: Los antibióticos orales como la tetraciclina, el cloranfenicol y los antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden reducir la absorción intestinal del metabolismo o interferir con la circulación enterohepática al inhibir la flora intestinal y suprimir el metabolismo de las bacterias. Se ha informado que trimetoprim/sulfametoxazol rara vez aumenta la supresión de la médula ósea en pacientes que reciben metotrexato, probablemente al disminuir la secreción tubular y/o el efecto aditivo del antifolato.

El uso concomitante de pirimetamina antiprotozoaria puede aumentar los efectos tóxicos del metotrexato debido a un efecto antifolato aditivo.

Agentes de hepatotoxicidad

No se ha evaluado el potencial de aumento de la hepatotoxicidad cuando se administra metotrexato con otros agentes hepatotóxicos. Sin embargo, se ha informado hepatotoxicidad en estos casos. Por lo tanto, los pacientes que reciben terapia concomitante con metotrexato y otros agentes potenciales (p. ej., leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deben ser monitoreados continuamente por posibles riesgos incrementados de hepatotoxicidad.

Anestesia con óxido nítrico

El uso de anestesia con óxido nítrico potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, provocando un aumento de la toxicidad, como mielosupresión grave impredecible, estomatitis y neurotoxicidad con la administración intratecal. Este efecto se puede reducir neutralizando los efectos con ácido fólnico.

Debe evitarse el uso concomitante de óxido nítrico y metotrexato.

Probenecid

El probenecid reduce el transporte tubular renal. El uso de metotrexato con este medicamento debe controlarse cuidadosamente.

Vitaminas

Las preparaciones de vitaminas que contienen ácido fólico o sus derivados pueden reducir las respuestas a Metotrexato 100mg/mL Bioethic administrado sistémicamente, sin embargo, los estados de deficiencia de folato pueden aumentar la toxicidad de Metotrexato 100mg/mL Bioethic. Por lo tanto, no deben administrarse a pacientes que estén recibiendo metotrexato.

Amiodarona

Administración de amiodarona a pacientes tratados con metotrexato para lesiones cutáneas ulceradas inducidas por psoriasis.

Fármacos altamente ligados a proteínas plasmáticas

El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica y la toxicidad puede aumentar debido al desplazamiento por otros fármacos altamente unidos como sulfonlureas, ácido aminobenzoico, salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, sulfamidas, algunos antibióticos como penicilinas, tetraciclinas, pristamicina, probenecid y cloranfenicol.

Además, se demostró que los compuestos hipolipídemicos como la colestiramina son sustratos de unión preferenciales en comparación con las proteínas séricas cuando se administran en combinación con metotrexato.

Leflunomida

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

Concentrado de glóbulos rojos

Se debe tener precaución si se administran concentrados de glóbulos rojos y Metotrexato 100mg/mL Bioethic de forma concomitante: los pacientes que recibieron una infusión de metotrexato durante 24 horas y las transfusiones posteriores mostraron un aumento de la toxicidad probablemente como resultado de concentraciones elevadas prolongadas de metotrexato en suero.

Terapia de psoraleno + iluminación ultravioleta (PUVA)

Se ha informado cáncer de piel en algunos pacientes con psoriasis o micosis fungoide (un linfoma cutáneo de células T) que reciben tratamiento concomitante con metotrexato y terapia PUVA (metoxaleno y radiación ultravioleta).

Etretinato

Se ha notificado un aumento del riesgo de hepatotoxicidad cuando se administran concomitantemente metotrexato y etretinato.

Teofilina

El metotrexato puede reducir el aclaramiento de teofilina. Se deben monitorear los niveles de teofilina cuando se usa concomitantemente con Metotrexato 100mg/mL Bioethic.

Diuréticos

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

Vacunas

El metotrexato es un inmunosupresor y puede reducir la respuesta inmunitaria a la vacunación concomitante. Pueden producirse reacciones antigénicas graves si se administran simultáneamente vacunas vivas.

Incompatibilidades

Se ha informado que el metotrexato es incompatible con el fosfato sódico de prednisolona. Se ha cuestionado la incompatibilidad previamente informada con el fluorouracilo y estudios posteriores documentados en la literatura indican que el metotrexato y la citarabina son física y químicamente estables en administraciones intravenosas en un rango de concentraciones y en una variedad de vehículos típicos. Se informó que una mezcla de metotrexato de sodio con citarabina y succinato de sodio de hidrocortisona en varios fluidos de infusión fue visualmente compatible durante al menos 8 horas a 25°C, aunque se produjo precipitación durante varios días. En general, se debe asegurar la compatibilidad de cualquier fármaco administrado con metotrexato antes de su administración al paciente. Las interacciones medicamentosas se describen en el ítem 6. Interacciones medicamentosas.

DOSIS Y MODO DE EMPLEO

Indicaciones en oncología

La dosis de metotrexato para indicaciones oncológicas suele basarse en la superficie corporal (m2) o el peso corporal (kg) del paciente. Sin embargo, si el paciente es obeso o tiene retención severa de líquidos, la dosis debe basarse en el peso corporal ideal estimado.

El rango de dosis terapéuticas de metotrexato para indicaciones oncológicas es muy amplio. La dosis, intravenosa (inyección en bolo o infusión), intramuscular, intratecal y los programas de administración varían según la enfermedad que se esté tratando, los tratamientos citotóxicos concomitantes que se empleen (medicamentos y radiación), el estado del paciente y la disponibilidad de medidas quimio protectoras/de apoyo adecuadas.

En general, las dosis deben reducirse debido a deficiencias hematológicas e insuficiencia renal o hepática. Las dosis grandes (más de 100 mg) generalmente se administran como infusión intravenosa lenta durante períodos que no superan las 24 horas, y parte de la dosis se inyecta inicialmente por vía intravenosa rápida. La solución de perfusión final debe diluirse en un medio adecuado, estéril y sin conservantes (como una solución salina o de glucosa al 5 %). Las dosis intravenosas (IV) de metotrexato generalmente oscilan entre 30 y 120 mg/m2/ciclo en pacientes con función renal normal. Se pueden administrar dosis de metotrexato de hasta 12-15 g/m2 una vez a la semana (por ejemplo, en el tratamiento del osteosarcoma), que siempre se debe administrar con ácido fólnico (folinato de calcio) para proteger contra la toxicidad excesiva.

Además, las dosis altas no deben administrarse por vía intravenosa y requieren hidratación previa y alcalinización de la orina. La dosis de metotrexato debe ajustarse a el medicamento se usa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos con toxicidades superpuestas. Se debe tener especial cuidado en el caso de combinaciones con otros fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, cisplatino).

Los siguientes ejemplos de dosis se han empleado en las siguientes indicaciones:

Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares

15 a 30 mg/día en ciclos terapéuticos de 5 días. Los ciclos se suelen repetir de 3 a 5 veces, si es necesario con intervalos de descanso de una o dos semanas (6 - 12 días, en promedio), hasta que desaparezcan los efectos tóxicos que pudieran manifestarse. La eficacia se evalúa midiendo las gonadotropinas coriónicas (UCG) en orina de 24 horas, que deben volver a la normalidad, o menos de 50 UI/24 h, después del 3er o 4° ciclo.

Se recomiendan uno o dos ciclos adicionales después de la normalización de las GCU. Antes de cada ciclo, es esencial una cuidadosa evaluación clínica. También se han utilizado dosis similares de metotrexato en el tratamiento de la mola hidatiforme y el corioadenoma destruens.

Leucemia linfocítica aguda (linfoblástica)

En uso aislado, la dosis de fase aguda es de 20 - 40 mg/m2 IM o IV, dos veces por semana, y la dosis de mantenimiento es de 15 - 30 mg/m2 IM, una o dos veces por semana, generalmente asociada a otros fármacos quimioterápicos. En caso de recaída, se puede lograr nuevamente la remisión con la administración del régimen inicial. Cuando se usa en asociación con la terapia con corticosteroides, se debe reducir la dosis de metotrexato en relación con su uso solo.

Leucemia meningea

Debido a que los pacientes con leucemia están sujetos a la invasión leucémica del sistema nervioso central, que pueden o no tener síntomas, se recomienda el análisis de rutina del líquido cefalorraquídeo (LCR) en dichos pacientes. Debido a la marcada frecuencia de leucemia meningea, actualmente es una práctica común administrar metotrexato por vía intratecal como profilaxis, ya que el paso del fármaco de la sangre al líquido cefalorraquídeo es mínimo. Por vía IT, la administración es en forma de solución, a una dosis de 12 mg/m2 (se recomienda 15 mg como dosis máxima), a intervalos de 2 a 5 días. La solución de perfusión final debe tener una concentración de 1 mg/ml en un medio adecuado, estéril y sin conservantes (como una solución salina o de glucosa al 5 %). El metotrexato se administra hasta que el recuento de células del LCR vuelve a la normalidad, momento en el que se recomienda una dosis adicional. Dosis altas pueden causar convulsiones, sin embargo, cualquier dosis inyectada por vía IT puede desencadenar efectos indeseables, principalmente de carácter neurológico. Tras la administración IT, el fármaco aparece en concentraciones significativas en la circulación, pudiendo dar lugar a toxicidad sistémica. Por lo tanto, la terapia antileucémica sistémica con el fármaco debe ajustarse, reducirse o interrumpirse adecuadamente. La afectación focal del SNC puede no responder a la quimioterapia IT.

Alternativamente, se ha sugerido un régimen basado en la edad, con niños menores de 1 año que reciben 6 mg, 8 mg para niños de 1 año, 10 mg para niños de 2 años y 12 mg para niños de 3 años en adelante.

La radioterapia que involucre el sistema nervioso central no debe realizarse concomitantemente con metotrexato IT.

Cáncer de mama

El metotrexato, en dosis IV de 10-60 mg/m2, se incluye comúnmente en regímenes combinados cíclicos con otros agentes citotóxicos en el tratamiento del cáncer de mama avanzado. También se han utilizado regímenes similares como terapia adyuvante en casos tempranos después de mastectomía y/o radioterapia.

Terapia paliativa de tumores sólidos inoperables

Se han recomendado dosis de 25 a 50 mg por semana, por vía intramuscular. Se infundieron dosis de 30 mg a 50 mg, se diluyeron en solución salina y se instilaron en las cavidades corporales relacionadas con el tumor.

Indicaciones no oncológicas

En el tratamiento de indicaciones no oncológicas, se suelen utilizar dosis bajas (administradas mediante inyección IM).

Psoriasis severa (ver *Advertencias y Precauciones*)

Dosis única de 10 a 25 mg por semana, IM o IV, hasta lograr una respuesta adecuada. Al decidir sobre la quimioterapia con metotrexato para la psoriasis, se recomienda la evaluación de la funcionalidad renal, hepática y hematopoyética antes de la terapia, periódicamente, durante el transcurso de ésta y antes de su restitución. Se debe recomendar a las pacientes que eviten la concepción durante al menos 8 semanas después del tratamiento con metotrexato. Una vez que se haya obtenido una respuesta clínica, la dosis debe reducirse al mínimo posible y administrarse a intervalos más prolongados.

Dosis olvidada

Como Metotrexato 100mg/mL Bioethic es un medicamento de uso hospitalario únicamente, el plan de tratamiento lo define el médico que sigue el caso. Si el paciente no recibe una dosis de este medicamento, el médico debe restablecer el programa de tratamiento. Omitir la dosis puede comprometer la eficacia del tratamiento.

Instrucciones de uso

Las personas que entran en contacto con medicamentos contra el cáncer o que trabajan en áreas donde se usan estos medicamentos pueden estar expuestas a estos agentes en el aire o por contacto directo con objetos contaminados. Los efectos potenciales sobre la salud se pueden reducir si se cumplen los procedimientos institucionales, las pautas publicadas y las reglamentaciones locales para la preparación, administración, transporte y eliminación de medicamentos peligrosos. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en las guías sean necesarios o apropiados.

REACCIONES ADVERSAS

En general, la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas a los medicamentos están relacionadas con la dosis y la frecuencia de administración. Se deben consultar las secciones pertinentes al buscar información sobre reacciones adversas con Metotrexato 100mg/mL Bioethic. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y molestias abdominales. Otras reacciones adversas notificadas con frecuencia son malestar general, fatiga indebida, escalofríos y fiebre, mareos y reducción de la resistencia a las infecciones. Las ulceraciones de la mucosa oral suelen ser los primeros signos de toxicidad.

Otras reacciones adversas que se han informado con metotrexato se enumeran a continuación por sistema de órganos y por frecuencia. En el contexto oncológico, el tratamiento concomitante y la enfermedad de base dificultan la atribución específica de una reacción a Metotrexato 100mg/mL Bioethic. Ver advertencias y precauciones para referencia específica a eventos clínicamente importantes ya largo plazo, incluidos los que ocurren después de un tratamiento a largo plazo o altas dosis acumulativas (p. ej., toxicidad hepática).

Las categorías de frecuencia se definen como: muy común (≥1/10), común (≥1/100 a <1/10), poco común (≥1/1000 a <1/100), raro (≥1/10.000 a <1/1000), muy raro (<1/10.000), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponible).

Clase de sistema de órganos	Rección adversa
Infecciones e infestaciones	
Raras	Septicemia
Desconocidas	Infecciones (incluyendo sepsis fatal); neumonía; neumonía por Pneumocystis carinii; nocardiosis; histoplasmosis; criptococosis; herpes; Hepatitis por herpes simple; Herpes simple diseminado; infección por citomegalovirus (incluida la neumonía por citomegalovirus); reactivación de la infección por hepatitis B; empeoramiento de la infección por hepatitis C
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)	
Poco común	Linfoma (incluido el linfoma reversible)
Muy raras	Síndrome de lisis tumoral*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco común	Insuficiencia de la médula ósea; anemia; trombocitopenia.
Muy raras	Anemia aplásica
Desconocidas	Agranulocitosis; pancitopenia; leucopenia; neutropenia; linfadenopatía y trastornos linfoproliferativos (incluidos los reversibles); eosinofilia; anemia megaloblástico
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco común	Reacciones anafilácticas
Muy raras	Hipogammaglobulinemia
Trastornos del metabolismo y la nutrición.	
Raras	Diabetes
Disturbios psiquiátricos	
Raras	Estado de ánimo alterado; disfunción cognitiva temporal
Disturbios del sistema nervioso	
Común	Parestesia
Poco común	Hemiparesia; encefalopatía/leucoencefalopatía*; convulsiones;* dolor de cabeza
Raras	Paresia; disartría; afasia; somnolencia
Muy raras	Trastornos de los nervios craneales
Desconocidas	Aumento de la presión del LCR; neurotoxicidad, aracnoiditis; paraplejía; estupor; ataxia; locura; mareo
Disturbios oculares	
Raras	Visión borrosa; cambios visuales severos
Muy raras	Ceguera temporal/pérdida de la visión; conjuntivitis
Disturbios cardiacos	
Raras	Hipotensión

Muy raras	Derrame pericárdico; pericarditis
Disturbios vasculares	
Raras	Eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis cerebral, trombosis arterial, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, trombosis de vena retinal)
Muy raras	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco común	Neumonitis intersticial (incluidas las muertes); Derrame pleural
Raras	Fibrosis respiratoria; faringitis
Desconocidas	Enfermedad pulmonar intersticial crónica; alveolitis, disnea; Dolor de pecho; hipoxia; tos
Trastornos gastrointestinales	
Poco común	Pancreatitis; reducción del apetito; vómitos; Diarrea; estomatitis
Raras	Ulceración y sangrado gastrointestinal; melena; enteritis; gingivitis
Muy raras	Hematemesis
Desconocidas	Perforación intestinal; peritonitis no infecciosa; glositis; náuseas;
Trastornos hepatobiliares	
Poco común	Enzimas hepáticas elevadas
Raras	Fibrosis crónica y cirrosis; hepatitis actuada; hepatotoxicidad
Muy raras	Albúmina sérica disminuida
Desconocidas	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco común	Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell); Síndrome de Stevens Johnson; alopecia
Raras	Eritema multiforme; erupciones eritematosas; erosión dolorosa de las placas psoriásico; fotosensibilidad; ulceración de la piel; urticaria; acné; equimosis; trastornos pigmentarios; Comezón
Muy raras	Furunculosis, telangiectasias
Desconocidas	Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos; dermatitis, petequias
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	
Raras	Artralgia/mialgia; osteoporosis, fracturas por estrés
Desconocidas	Osteonecrosis
Trastornos renales y urinarios	
Poco común	Insuficiencia renal, nefropatía
Raras	Disuria
Muy raras	Hematuria; azotemia; cistitis
Desconocidas	Proteinuria
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	
Poco común	Defectos fetales
Raras	Aborto
Desconocidas	Muerte fetal
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Raras	Disfunción menstrual
Muy raras	Ovogénesis/espermatogénesis comprometida; impotencia; esterilidad; pérdida de la libido; oligospermia temporal; flujo vaginal
Desconocidas	Disfunción urogenital
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	
Raras	Nódulo
Muy raras	Muerte súbta
Desconocidas	Pirexia; escalofríos; indisposición; fatiga

*Solo parenteral

SOBREDOSIS

En la experiencia posterior a la comercialización, la sobredosis de metotrexato generalmente ocurrió con la administración intratecal, aunque también se informaron sobredosis intravenosa e intramuscular.

Los síntomas de sobredosis intratecal suelen ser síntomas del sistema nervioso central (SNC), que incluyen dolor de cabeza, náuseas y vómitos, convulsiones y encefalopatía tóxica aguda. En algunos casos, no se informaron síntomas. Hay informes de muerte después de una sobredosis intratecal. En estos casos, también se han informado hernias cerebelosas asociadas con aumento de la presión intracraneal y encefalopatía tóxica aguda.

Tratamiento recomendado

El ácido fólnico está indicado para disminuir la toxicidad y contrarrestar el efecto de sobredosis de metotrexato administradas inadvertidamente. La administración de ácido fólnico debe comenzar lo antes posible. A medida que aumenta el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y el inicio del ácido fólnico, disminuye la eficacia del ácido fólnico para neutralizar la toxicidad. El control de la concentración sérica de metotrexato es esencial para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con ácido fólnico.

En casos de sobredosis masiva, puede ser necesaria la hidratación y alcalinización urinaria para evitar la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodilísis estándar ni la diálisis peritoneal mostraron mejorar el aclaramiento de metotrexato. Sin embargo, se ha informado una depuración efectiva de metotrexato con hemodilísis aguda e intermitente utilizando un dializador de alto flujo.

La sobredosis intratecal accidental puede requerir soporte sistémico intensivo, dosis altas de ácido fólnico sistémico (intravenoso), diuresis alcalina, drenaje rápido de LCR y perfusión ventricular-lumbar.

Hay informes de casos publicados de tratamiento con carboxipeptidasa G2 intravenosa e intratecal para anticipar el aclaramiento de metotrexato en casos de sobredosis.

La sobredosis aguda con metotrexato puede provocar mielosupresión grave y toxicidad gastrointestinal, con anorexia, pérdida progresiva de peso y diarrea sanguinolenta. El ácido fólnico (folinato de calcio) es un agente potente para neutralizar los efectos tóxicos inmediatos de las sobredosis de metotrexato administradas inadvertidamente. La administración de ácido fólnico debe iniciarse lo antes posible, preferiblemente dentro de la primera hora, mediante infusión IV en dosis de hasta 75 mg durante 12 horas, seguida de cuatro dosis de 12 mg IM cada 6 horas. Ante un efecto adverso con dosis medias de metotrexato, se puede administrar ácido folínico a dosis de 6 a 12 mg IM, cada 6 horas (cuatro dosis). En general, cuando se sospecha una sobredosis, la dosis del antídoto debe ser igual o superior a la dosis deletérea de metotrexato y debe inyectarse dentro de la hora siguiente a la administración de la quimioterapia. Ocasionalmente, pueden ser necesarios otros medios terapéuticos de apoyo, como transfusiones de sangre y diálisis renal.

En caso de sobredosis masiva, puede ser necesaria la hidratación y alcalinización urinaria para evitar la precipitación del fármaco y/o sus metabolitos en los túbulos renales. La sobredosis intratecal inadvertida se puede tratar con otra punción lumbar realizada inmediatamente después de reconocer la sobredosis para permitir que el líquido cefalorraquídeo drene por gravedad. Si la dosis supera los 100 mg, se debe considerar la intervención neuroquirúrgica inmediata, con infusión ventriculolumbar después del drenaje inmediato del líquido cefalorraquídeo; También se puede considerar el drenaje continuo o múltiples intercambios de líquido cefalorraquídeo, pero es poco probable que sean tan efectivos.

En caso de sobredosis acudir al Centro Paraguayo de Toxicología. Avda. Gral. Santos y F.R Moreno. Tel. 021 204 800.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 °C y 30 °C).

Mantener fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIONES

Caja conteniendo 1 frasco ampolla con 5mL.

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Plot no. 457, 458 - Matoda 382 210, Dist. Ahmedabad – India

Para: Juvencia Lifesciences, India

Importado y distribuido por: **BIOETHIC PHARMA S.A**

Tacuary 221 esq. Eligio Ayala. Tel. : 021 492 032/4

D.T.Q.F Andrea J. Paciello R. REG. Prof. N° 4637

Venta autorizada por DINAVISA.

Certificado de registro sanitario N°: EF-000982-01