

en el resultado de las pruebas inmunológicas. No se debe administrar de forma concomitante una vacuna de microorganismos vivos atenuados.

Linfomas malignos

Pueden aparecer linfomas malignos en pacientes tratados con dosis bajas de Metotrexato; en cuyo caso, se debe interrumpir el tratamiento con Metotrexato. En caso de que los linfomas no se revertían espontáneamente, se debe iniciar un tratamiento citotóxico. Los derrames pleurales y la ascitis se deben drenar antes de iniciar el tratamiento con Metotrexato

Trastornos que producen deshidratación, como emesis, diarrea o estomatitis

Los trastornos que producen deshidratación, como emesis, diarrea o estomatitis, pueden aumentar la toxicidad como consecuencia del aumento de los niveles del principio activo. En estos casos, se debe interrumpir el uso de Metotrexato hasta que cesen los síntomas.

Interacciones con otros medicamentos

Se debe tener en cuenta el riesgo de interacción entre los AINE y Metotrexato en pacientes tratados con dosis bajas de Metotrexato, especialmente si presentan insuficiencia renal. En experimentos realizados en animales se demostró que la administración de AINE, incluido el ácido salicílico, reduce la secreción de Metotrexato tubular y, por consiguiente, potenciaba sus efectos tóxicos.

Los pacientes que toman medicamentos potencialmente hepatotóxicos durante el tratamiento con Metotrexato (p. ej., leflunomida, azatioprina, sulfasalazina y retinoides) se deben supervisar de cerca para detectar un posible aumento de la hepatotoxicidad. Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con Metotrexato. El consumo habitual de alcohol y la administración de medicamentos hepatotóxicos adicionales aumentan la probabilidad de reacciones adversas hepatotóxicas al Metotrexato.

La administración de medicamentos hematotóxicos adicionales (p. ej., metamizol) aumenta la probabilidad de reacciones adversas hematotóxicas graves del Metotrexato.

Se deben tener en cuenta las interacciones farmacocinéticas entre el Metotrexato, los medicamentos antiépilepticos (disminución de los niveles séricos de Metotrexato) y 5-fluorouracilo (aumento de la semivida de 5-fluorouracilo). Los salicilatos, la fenilbutazona, la difenilhidantoína (fenitoína), los barbitúricos, los tranquilizantes, los anticonceptivos orales, las tetraciclinas, los derivados de la amidopirina, las sulfamidas, los diuréticos tiazídicos, los hipoglucemiantes orales, la doxorubicina y el ácido p-aminobenzoico desplazan al Metotrexato en la unión de la albúmina sérica, por lo que aumenta la biodisponibilidad y, en consecuencia, su toxicidad (aumento indirecto de la dosis).

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

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

En la fase de (pre)tratamiento con medicamentos que pueden tener efectos adversos en la médula ósea (p. ej., sulfonamidas, trimetoprimasulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina), se debe considerar la posibilidad de trastornos hematopoyéticos. La administración conjunta de medicamentos que causan deficiencia de folatos (p. ej., sulfonamidas, trimetoprima/sulfametoxazol) puede aumentar la toxicidad del Metotrexato. Por ello, también se deben tomar precauciones especiales en pacientes con una deficiencia de ácido fólico ya existente.

Por otra parte, la administración concomitante de medicamentos que contengan ácido fólnico o preparados vitamínicos con ácido fólico o derivados puede afectar al Metotrexato. La combinación de Metotrexato y sulfasalazina puede potenciar el efecto del Metotrexato, puesto que la sulfasalazina inhibe la síntesis del ácido fólico y puede aumentar con ello el riesgo de reacciones adversas, si bien en algunos estudios esto se observó solo en algunos pacientes. La ciclosporina puede potenciar la eficacia y la toxicidad del Metotrexato. Existe riesgo de una excesiva inmunodepresión con riesgo de linfoproliferación cuando se utiliza la combinación.

El uso de óxido nítrico potencia el efecto del Metotrexato sobre el metabolismo del folato, lo que aumenta la toxicidad en forma de mielosupresión grave e impredecible y estomatitis y, en caso de administración intratecal, aumenta la neurotoxicidad grave e impredecible. Aunque este efecto puede reducirse con la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante de óxido nítrico y Metotrexato. La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o pantoprazol, puede dar lugar a interacciones: la administración concomitante de Metotrexato y omeprazol se ha asociado a una eliminación renal más lenta del Metotrexato. En un caso en el que se combinó Metotrexato con pantoprazol, se inhibió la eliminación renal del metabolito 7-hidroxiMetotrexato y aparecieron mialgia y temblores. El uso de procarbazina durante el tratamiento con altas dosis de Metotrexato aumenta el riesgo de deterioro de la función renal. Se debe evitar el consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, refrescos que contengan cafeína, té negro) durante el tratamiento con Metotrexato, puesto que la eficacia del Metotrexato puede verse reducida debido a una posible interacción entre el Metotrexato y las metilxantinas en los receptores de adenosina. El uso combinado de Metotrexato y leflunomida puede aumentar el riesgo de pancitopenia. Particularmente en el caso de la cirugía ortopédica, en la que la propensión a contraer infecciones es elevada, la combinación de Metotrexato con medicamentos inmunomoduladores debe utilizarse con precaución.

La colestiramina puede aumentar la eliminación no renal del Metotrexato al interferir con la circulación enterohepática. Se debe considerar la posibilidad de *clearance* retardado del Metotrexato en combinación con otros medicamentos citostáticos.

La radioterapia durante el uso de Metotrexato puede aumentar el riesgo de necrosis de huesos o tejidos blandos. El Metotrexato puede reducir el *clearance* de la teofilina. Por consiguiente, durante el tratamiento concomitante con Metotrexato se deben controlar los niveles sanguíneos de teofilina.

La administración conjunta de mercaptopurina y Metotrexato puede aumentar la biodisponibilidad de la mercaptopurina, posiblemente como resultado de la inhibición del metabolismo de la mercaptopurina. Debido a su posible efecto sobre el sistema inmunitario, el Metotrexato puede falsear los resultados de las vacunas y de las pruebas (procedimientos inmunológicos para evaluar la reacción inmunitaria). Durante el tratamiento con Metotrexato no se podrá efectuar la vacunación concomitante de microorganismos vivos atenuados.

Las preparaciones vitamínicas que contienen ácido fólico o sus derivados pueden alterar la respuesta al Metotrexato.

Utilizar el Metotrexato con extrema precaución cuando exista una infección y en los pacientes con ulcera péptica, colitis ulcerosa o debilidad general. Además, se deberá tener especial cuidado con el uso del Metotrexato en niños pequeños y en los ancianos.

La infección bacteriana puede ser una amenaza o puede aparecer en caso de que se produzca una leucemia durante la terapia. En este caso, se deberá discontinuar la droga y se deberá establecer una terapia antibiótica apropiada. Si se produce una depresión de plaquetas grave en la médula ósea, será necesario realizar transfusiones de sangre o plaquetas.

Metotrexato no se debe aplicar conjuntamente con drogas, tales como Salicilatos, Sulfonamidas, Difenilhidantoína y algunos antibacterianos tales como la tetraciclina, cloranfenicol y ácido paraminobenzoico. No utilizar con Metotrexate: óxido nítrico, ciprofloxacina, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), leflunomida, probenecid, penicilinas, citarabina, teofilina, mercaptoopurina, furosemida, vitaminas, tratamientos radioterápicos, inhibidores de la bomba de protones, antibióticos orales. Debido a la posibilidad de interacción de la droga, no se deberá suministrar corticosteroides en forma concurrente con el Metotrexato.

Insuficiencia renal o hepática

Debido a que el Metotrexato se excreta principalmente a través de los riñones, el deterioro de la función renal puede conducir a una acumulación de la droga con la toxicidad resultante o incluso con daños renales adicionales. Por lo tanto, se considera a la enfermedad renal previa como una contraindicación a la terapia con Metotrexato. Se recomienda determinar la función renal de los pacientes propuestos para la terapia con Metotrexato, con anterioridad al inicio de la terapia, como así también realizar dicho estudio en forma periódica durante la terapia. Se deberá tener precaución si existe daño renal importante, se deberá reducir la dosis de la droga o discontinuarse hasta que la función renal mejore o se restaure. Del mismo modo se sugiere realizar una biopsia hepática previo al tratamiento con Metotrexato así como controlar la función hepática durante la terapia.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la fertilidad

No se concluyeron los estudios en animales. Existe evidencia de que Metotrexato causa daño en cromosomas de células somáticas animales y en las células de la médula ósea humana. La significancia clínica es aún incierta.

Asegurar el potencial carcinogénico de Metotrexato es complicado, debido a evidencias conflictivas del incremento de los riesgos de ciertos tumores en Artritis Reumatoidea. Se debe sopesar estos riesgos potenciales antes del uso de Metotrexato sólo, o en combinación con otras drogas, especialmente en niños y adultos jóvenes. El Metotrexato causa embriotoxicidad, abortos y defectos fetales. También causó dificultad en la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en las mujeres durante y después de terminada la terapia, por un corto tiempo.

Embarazo

Se ha producido aborto, muerte fetal o anomalías congénitas, en mujeres embarazadas que recibieron Metotrexate, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. Metotrexate está contraindicado en el manejo de la psoriasis en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil no deben recibir Metotrexate hasta que se excluya el embarazo. Para el manejo de la psoriasis el tratamiento con Metotrexate en mujeres se debe iniciar inmediatamente después de un período menstrual y deben tomarse medidas apropiadas en hombres o mujeres para evitar la concepción durante y por al menos 6 meses después de la finalización de la terapia con Metotrexate. Tanto los hombres como las mujeres que reciben Metotrexate deberán estar informados sobre el riesgo potencial de efectos adversos sobre la reproducción. Las mujeres en edad fértil deben estar plenamente informadas de los posibles riesgos para el feto si quedan embarazadas durante el tratamiento con Metotrexate. En la quimioterapia para el cáncer, Metotrexate no debe utilizarse en mujeres embarazadas, o mujeres en edad fértil que podrían quedar embarazadas, a menos que los beneficios potenciales para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Se han reportado casos de ovogénesis o espermatogénesis defectuosa, oligospermia transitoria, disfunción menstrual e infertilidad en pacientes que recibieron Metotrexate.

Lactancia

Metotrexate se distribuye en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves causadas por Metotrexate en lactantes, se deberá tomar una decisión respecto a interrumpir la lactancia o la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más graves del Metotrexato son supresión de la médula ósea, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, toxicidad renal, neurotoxicidad, acontecimientos tromboembólicos, choque anafiláctico y síndrome de *Stevens Johnson*. Las reacciones adversas del Metotrexato observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) son trastornos gastrointestinales (p. ej., estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida del apetito) y anomalías en las pruebas de la función hepática (p. ej., aumento de alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), bilirrubina, fosfatasa alcalina). Otras reacciones adversas que se producen con frecuencia (frecuentes) son leucopenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, cansancio, somnolencia, neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial asociadas con trombocitopenia, úlceras bucales, diarrea, exantema, eritema y prurito. Aunque no se ha explicado hasta el momento en forma completa, la muerte súbita puede estar relacionada con reacciones de hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: herpes zóster; muy raros: septicemia, infecciones oportunistas (pueden ser mortales en algunos casos), infecciones causadas por el citomegalovirus

Trastornos cardíacos: raros: pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico

Trastornos de la piel: frecuentes: exantema, eritema, picor; poco frecuentes: 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*); raros: aumento de cambios pigmentarios en las uñas, acné, ptequias, equimosis, eritema multiforme, erupciones eritematosas cutáneas; muy raros: forunculosis, telangiectasia, paroniquia aguda. Además, se ha descrito nocardiosis, histoplasmosos y micosis por *Cryptococcus* y herpes simple diseminado. Vasculitis alérgica, hidrosadenitis; desconocidos: dermatitis exfoliante, necrosis cutánea

Trastornos hematológicos: frecuentes: leucocitopenia, trombocitopenia y anemia; poco frecuentes: pancitopenia, agranulocitosis, trastornos hematopoyéticos; raros: anemia megaloblástica; muy raros: evoluciones graves de mielosupresión aplástica. Linfadenopatía, eosinofilia y neutropenia, trastornos linfoproliferativos; desconocidos: hemorragias, hematomas.

Trastornos del sistema inmunitario: poco frecuentes: reacciones anafilactoides, vasculitis alérgica; muy raros: inmunosupresión, hipogammaglobulinemia

Trastornos psiquiátricos: muy raros: insomnio; desconocidos: psicosis

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: 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; frecuentes: diarrea (especialmente durante las primeras 24-48 horas después de la administración de Metotrexato); poco frecuentes: hemorragia y úlceras gastrointestinales, pancreatitis; raros: gingivitis, enteritis, melenas (heces sanguinolentas), hipobсорción; muy raros: hematemesis (sangre en el vómito), megacolon tóxico; desconocidos: megacolon

Trastornos oculares: raros: trastornos visuales, visión borrosa; muy raros: conjuntivitis, retinopatía, ceguera/pérdida de la visión transitoria, edema periorbital, blefaritis, epifora y fotofobia.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos): poco frecuentes: casos individuales de linfoma que se mitigaron en una serie de casos tras la supresión del tratamiento con Metotrexato; muy raros: síndrome de lisis tumoral

Trastornos vasculares: poco frecuente: vasculitis; raros: hipotensión, reacciones de episodios de tromboembolia (incl. trombosis arterial, trombosis cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)

Trastornos hepáticos: muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina y bilirrubina); poco frecuentes: aparición de esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis (se produce con frecuencia a pesar de los valores normales y periódicamente controlados de las enzimas hepáticas), metabolismo o diabético, reducción de la albúmina sérica; raros: hepatitis aguda y hepatotoxicidad; muy raros: reactivación de la hepatitis crónica, degeneración hepática aguda. Además, se han observado herpes simple, hepatitis e insuficiencia hepática; Desconocidos: trastorno metabólico.

Trastornos renales y urinarios: poco fecuentes: inflamación y ulceración de la vejiga urinaria (posiblemente con hematuria), disuria; raros: insuficiencia renal, oliguria, anuria, azoemia, aumento de la creatinina sérica y de la concentración de urea; muy raros: proteinuria

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos: poco frecuentes: osteoporosis, artralgia, mialgia; raros: fractura por sobrecarga; desconocidos: osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)

Trastornos pulmonares: Puede ocurrir neumonitis intersticial aguda o crónica, a menudo asociada con eosinofilia sanguínea, y se han reportado muertes. También se ha reportado edema pulmonar agudo después del uso oral e

intratecal. La fibrosis pulmonar es rara. Se ha reportado un síndrome que consiste en dolor pleurítico y espesamiento pleural después de altas dosis. 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); poco frecuentes: fibrosis pulmonar; raros: faringitis, apnea, asma bronquial; muy raros: neumonía por *Pneumocystis carinii*, dificultad para respirar, enfermedad pulmonar y obstructiva crónica. También se han observado infecciones como neumonía. Derrame pleural; desconocidos: edema pulmonar agudo.

Trastornos del sistema nervioso central: frecuentes: cefalea, fatiga, mareos; poco frecuentes: vértigo, confusión, depresión, crisis, convulsión, encefalopatía; raros: alteración grave de la visión, alteraciones del estado de ánimo, parestia, afectación del habla, incluidos disartria y afasia, mielopatía; muy raros: dolor, astenia muscular o parestesia de las extremidades, miastenia, alteración del sentido del gusto, (sabor metálico), meningismo (parálisis, vómitos), aséptica aguda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: poco frecuentes: inflamación y ulceración de la vagina; muy raros: pérdida de la libido, impotencia, oligospermia, alteración de la menstruación, leucorrea, en el lugar infertilidad y ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: poco frecuentes: reacciones alérgicas graves que progresan hacia choque anafiláctico; muy raros: fiebre, alteración de la cicatrización de heridas. También se han descrito las reacciones adversas siguientes, si bien no se ha establecido su frecuencia: neumonía por *Pneumocystis carinii* (incluidos los casos reversible), muerte fetal, daño fetal y aborto; toxicidad orgánica sistémica; linfoma.

Reacciones adversas tras administración intratecal: Generalmente se clasifican en tres grupos: agudas, subagudas y crónicas. La forma aguda es una aracnoiditis química manifestada por fiebre, cefalea, dolor en el hombro o la espalda y rigidez de nuca. La forma subaguda puede incluir parestia, usualmente transitoria, paraplejía, parálisis nerviosas y disfunción cerebelosa. La forma crónica es una leucoencefalopatía manifestada por irritabilidad, confusión, ataxia, espasticidad, ocasionalmente convulsiones, demencia, somnolencia, coma y en raras ocasiones, muerte. Existen evidencias de que el uso combinado de Metotrexate intratecal y radiación craneal aumenta la incidencia de leucoencefalopatía.

Otras reacciones adversas: Otras reacciones relacionadas con, o atribuidas al uso de Metotrexate, como neumonitis, cambios metabólicos, precipitación de la diabetes, efectos osteoporósicos, cambios anormales en las células tisulares e incluso muerte súbita se han reportado. Han existido informes de leucoencefalopatía después de la administración de Metotrexate por vía intravenosa en dosis altas, o en dosis bajas luego de radiación craneal y de médula espinal.

Reacciones adicionales relacionadas con o atribuidas al uso de Metotrexate, como osteoporosis, morfología anormal de glóbulos rojos (generalmente megaloblástica), precipitación de la diabetes, otros cambios metabólicos y muerte súbita han sido comunicados.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Metotrexato inhibe a la enzima reductasa del ácido dihidrofólico. El dihidrofolato debe ser reducido al tetrahidrofolato por esta enzima antes de ser utilizado como transportador de grupos de un carbono en la síntesis de nucleótidos de purina y de timidilato. En consecuencia, el Metotrexato interfiere con la síntesis, reparación y replicación celular del ADN. Los tejidos altamente proliferativos como las células malignas, médula ósea, células fetales, mucosa intestinal y bucal y células de la vejiga urinaria son en general más sensibles a este efecto del Metotrexato. Cuando la proliferación celular en los tejidos neoplásicos es mayor que en los tejidos normales, Metotrexato puede alterar el crecimiento neoplásico sin dañar en forma irreversible a los tejidos.

En Psoriasis, la producción de células epiteliales está muy incrementada por sobre el valor de la piel normal. Esta diferencia en el grado de proliferación es la base para el uso de Metotrexato como control del proceso psoriásico. Metotrexato en altas dosis, seguido de rescate con leucovorina, es utilizado como parte del tratamiento de pacientes con osteosarcoma metastático. La razón original para la terapia con altas dosis de Metotrexato se basa en el concepto del rescate selectivo de tejidos normales por leucovorina. La evidencia más reciente sugiere que altas dosis de Metotrexato pueden también vencer la resistencia a Metotrexato causada por el deterioro del transporte activo, la actividad disminuida de la enzima reductasa del ácido dihidrofólico para Metotrexato, los niveles aumentados de la enzima reductasa del ácido dihidrofólico resultantes de la amplificación de genes, o la poliglutamación disminuida de Metotrexato. El mecanismo actual de acción se desconoce.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

El Metotrexato por lo general es completamente absorbido cuando se administra por vía parenteral. Luego de una inyección intramuscular las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 30 a 60 minutos.

Distribución

Luego de una administración intravenosa el volumen de distribución inicial es de aproximadamente 0,18 l/kg (18 % del peso corporal) y el volumen de distribución estacionario es de 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 la membrana celular mediante un único transportador. A concentraciones séricas mayores a 100 um, la difusión pasiva se convierte en el principal camino por el cual se alcanzan las concentraciones intracelulares efectivas. El Metotrexato se une a proteínas plasmáticas en alrededor del 50 %. Estudios de laboratorio demuestran que puede ser desplazado de la albúmina plasmática por varios compuestos que incluyen sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol y fenitoína. El Metotrexato en concentraciones terapéuticas por vía oral o parenteral, no atraviesa la barrera hematoencefálica. Se pueden alcanzar concentraciones adecuadas de la droga en líquido cefalorraquídeo mediante una administración intratecal. En perros, las concentraciones en el líquido sinovial luego de una dosis oral fueron mayores en las articulaciones inflamadas que en las no inflamadas. Los salicilatos no interfieren con esta penetración, pero un tratamiento previo con prednisona redujo la penetración en las articulaciones inflamadas a los niveles de las articulaciones normales.

Metabolismo

Luego de la absorción, el Metotrexato sufre metabolismo hepático e intracelular a compuestos derivados del poliglutamato, los cuales pueden ser convertidos nuevamente a Metotrexato por hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y de la timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de poliglutamatos derivados del Metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante largos períodos. La retención de los metabolitos activos y su acción prolongada varía según las diferentes células, tejidos y tumores.

A las dosis comúnmente prescritas, puede ocurrir que una pequeña cantidad de la droga se metabolice a 7-hidroxiMetotrexato. La acumulación de este metabolito puede ser significativa a las dosis elevadas usadas en el osteosarcoma. La solubilidad acuosa del 7- hidroximetotrexato es 3 a 5 veces menor que la del compuesto original. *Vida media:* La vida media terminal informada para Metotrexato es de aproximadamente 3 a 10 horas, en pacientes que reciben tratamiento para la Psoriasis o terapia antineoplásica de 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.

Excreción: La excreción renal es la principal vía de eliminación y es dependiente de la dosis y vía de administración. Con la administración intravenosa, el 80 a 90 % de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina dentro de las 24 horas. Hay limitada excreción biliar que llega 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 psoriásicos que reciben dosis entre 7,5 y 30 mg. La función renal deteriorada, así como también el uso concurrente de drogas tales como ácidos orgánicos débiles, que también sufren secreción tubular, pueden aumentar los niveles de Metotrexato en suero. Se ha informado una excelente correlación entre la depuración de Metotrexato y la depuración de creatinina endógena. Los porcentajes de depuración de Metotrexato varían ampliamente y en general están disminuidos con dosis más elevadas. Se ha identificado, como uno de los factores responsables de la toxicidad de Metotrexato, retraso en la depuración de la droga. Se ha postulado que la toxicidad del Metotrexato para los tejidos normales depende más de la depuración de la droga que del nivel pico alcanzado. Cuando un paciente presenta retraso en la eliminación de la droga debido a una función renal comprometida, u otras causas, las concentraciones de Metotrexato en suero pueden permanecer elevadas durante períodos prolongados. El potencial de toxicidad de regímenes de altas dosis o el retraso en la excreción, son reducidos por la administración de leucovorina cálcica durante la fase inicial de eliminación de Metotrexato en el plasma. El control farmacocinético de las concentraciones de Metotrexato en suero, puede ayudar a identificar a aquellos pacientes que presentan alto riesgo de toxicidad por Metotrexato y ayudar al ajuste adecuado de la dosis de leucovorina. Se ha detectado Metotrexato en la leche materna. La relación más alta de la concentración leche/plasma fue de 0,08: 1.

SOBREDOSIFICACIÓN

En el caso de la terapia a altas dosis de Metotrexate, así como en casos de sobredosificación inadvertida de Metotrexate, se indica leucovorina cálcica para disminuir la toxicidad y contrarrestar los efectos del Metotrexate. No existen recomendaciones estándar generalmente válidas para la dosis y el modo de aplicación de leucovorina cálcica como antídoto. Los regímenes de dosificación de leucovorina cálcica varían dependiendo de la dosis de Metotrexate administrada. En general, deben administrarse 10 dosis de 15 mg (aproximadamente 10 mg/m²) cada 6 horas, por vía parenteral mediante inyección intramuscular, inyección intravenosa en bolo o perfusión intravenosa. Cuando se sospecha una sobredosificación de Metotrexate, la dosis debe ser igual o mayor a la dosis recibida de Metotrexate y debe administrarse dentro de la primera hora.

En casos de sobredosis masiva con Metotrexate, puede ser necesaria la hidratación y diuresis alcalina para impedir la precipitación de Metotrexate o sus metabolitos en los túbulos renales. No se ha demostrado que se mejore la eliminación de Metotrexate con la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal.

La sobredosificación por vía intratecal (superior a 100 mg) resultó en neurotoxicidad grave, que se manifiesta como ardor o entumecimiento repentino en las extremidades inferiores, estupor, agitación, convulsiones y/o insuficiencia respiratoria, y en algunos casos daño cerebral o leucoencefalopatía necrotizante fatal. Ante estos casos son necesarios un apoyo sistémico intensivo, leucovorina cálcica sistémica a altas dosis, diuresis alcalina y rápido drenaje de LCR y perfusión ventriculolumbar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con el hospital más cercano, o consultar a los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-2247/6666

Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655 / 4801-7767

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Como con todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones especiales para la manipulación y eliminación seguras de Metotrexate.

- Solamente el personal entrenado debe manipular la droga. Las mujeres embarazadas no deben estar involucradas en el proceso de manipulación.
- La manipulación debe ser realizada en un área designada, idealmente en un flujo laminar vertical (Gabinete de Seguridad Biológico - Clase II). La superficie de trabajo debe estar cubierta con un papel absorbente apoyado sobre un plástico desechable.
- Debe llevarse una vestimenta protectora adecuada, p. ej., guantes de PVC, anteojos de seguridad, túnicas y barbijos descartables. En caso de contacto con los ojos, lavar con cantidades copiosas de agua o solución salina.
- Se deben utilizar jeringas y equipos con ajuste Luer-Lock. La posible formación de aerosoles puede reducirse utilizando agujas de gran calibre y agujas con salida de aire.
- Todo el material utilizado, agujas, jeringas, frascos ampolla y otros ítems que hayan estado en contacto con drogas citotóxicas, deben ser separados, puestos en bolsas de polietileno con doble sello e incinerados a 1000º C o más. Los desechos deben recibir un tratamiento similar. Los residuos líquidos pueden arrojarse por las cañerías con cantidades copiosas de agua.

PRESENTACIÓN

METOTREXATE TUTEUR Solución Inyectable 2,5 mg/ml

Ampollas de 2 ml: envases conteniendo 1, 5 y 10 ampollas.

Frascos ampolla de 2 ml: envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla.

METOTREXATE TUTEUR Solución Inyectable 25 mg/ml

Ampollas de 2 ml: envases conteniendo 1, 5 y 10 ampollas.

Frascos ampolla de 2 ml: envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla.

Frascos de Perfusión de 40 ml y 200 ml: envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Frascos de Perfusión de 40 ml y 200 ml: envases conteniendo 1 frasco de perfusión.

METOTREXATE TUTEUR Solución Inyectable 100 mg/ml

Frascos ampolla de 10 ml y 50 ml: envases conteniendo 1 frasco ampolla.

METOTREXATE TUTEUR Polvo liofilizado 50 mg

Envases conteniendo 1, 5 o 10 frascos ampolla

CONSERVACIÓN

METOTREXATE TUTEUR debe conservarse a temperatura ambiente entre 15° y 25°C, en el estuche cerrado, y protegido de la luz.

METOTREXATE TUTEUR Solución Inyectable diluida con solución inyectable de cloruro de sodio 0,9 % o dextrosa 5 % es estable durante 24 horas a temperatura ambiente. Cualquier solución remanente debe ser descartada.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 42.101

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión: Agosto 2025