

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

METOTREXATE TUTEUR

METOTREXATE

Solución Inyectable

COMPOSICIÓN
METOTREXATE TUTEUR Solución Inyectable

Cada ml de solución inyectable de concentración contiene:	2,5 mg/ml	25 mg/ml	100 mg/ml
Metotrexate	2,5 mg	25,0 mg	100,0 mg
Cloruro de sodio	8,6 mg	4,9 mg	4,9 mg
Hidróxido de sodio	0,6 mg	4,8 mg	21,7 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico, análogo del ácido fólico.
Clasificación ATC: L01BA01.

INDICACIONES
METOTREXATE TUTEUR está indicado en las siguientes patologías:
Psoriasis vulgar severa generalizada, resistente a la terapia, incluyendo la artritis psoriásica.
Leucemia linfocítica aguda (LLA).
Profilaxis y tratamiento de la leucemia meníngea (administración intratecal).
Linfomas No Hodgkin.
Cáncer de ovario.
Cáncer de cabeza y cuello.
Cáncer de mama.
Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares.
Cáncer de cuello uterino.
Carcinoma broncogénico.
Osteosarcoma.
Micosis fungoide.
Cáncer de vejiga.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Metotrexate es un antimetabolito que inhibe el metabolismo del ácido fólico debido a sus efectos sobre la enzima dihidrofolato reductasa, por lo cual disminuye las cantidades de folato disponible. El folato es un cofactor esencial, especialmente para la síntesis de ADN, pero también para la síntesis de purinas y proteínas, por lo tanto, la inhibición por Metotrexate interfiere con la reproducción celular. Los tejidos en proliferación activa, como las células malignas, son generalmente más sensibles al efecto de Metotrexate. Además, Metotrexate posee efectos inmunosupresores y antiinflamatorios.

FARMACOCINÉTICA
Metotrexate se encuentra completamente disponible en forma sistémica luego de la administración por vía intravenosa, intramuscular o intratecal. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan dentro de 0,5 a 2 horas tras la administración intravenosa o intramuscular. Dosis convencionales de Metotrexate de 25–100 mg/m² resultaron en concentraciones plasmáticas máximas de 1–10 x 10³ M. Regímenes de infusión de dosis altas utilizando 1500 mg/m² o mayores resultaron en niveles máximos de 1–10 x 10⁴ M.
La droga es transportada activamente a través de las membranas celulares y se encuentra unida como conjugados de poliglutamato. La droga se distribuye ampliamente en los tejidos, con las más altas concentraciones en riñones, vesícula biliar, bazo, hígado, piel, colon e intestino delgado. La droga puede permanecer en el organismo durante varios meses, especialmente en el hígado. Como la droga penetra al líquido ascítico y efusiones, estos espacios pueden actuar como depósitos. Después de la administración por vía intravenosa el volumen inicial de distribución es aproximadamente 0,18 l/kg (18% de peso corporal) y el volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente 0,4 a 0,8 l/kg, que corresponden a 40% a 80% del peso corporal.
Metotrexate es transformado por metabolismo hepático e intracelular a poliglutamatos, que se pueden reconvertir a Metotrexate por enzimas hidrolasas. Pequeñas cantidades de estos metabolitos activos podrían ser convertidos en 7-hidroximetotrexate. La acumulación de este metabolito puede ser sustancial tras la administración de altas dosis. Se reportó un clearance sérico de Metotrexate con modo trifásico, y la semivida de eliminación terminal fue de 3 a 10 horas para pacientes que recibieron Metotrexate para el tratamiento de artritis reumatoide, psoriasis o que han recibido terapia antineoplásica con dosis bajas de Metotrexate. En los pacientes que recibieron altas dosis de Metotrexate, la semivida de eliminación resultó de 8 a 15 horas. La droga se elimina principalmente en la orina por filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de la administración intravenosa, alrededor de 80-90% se excreta en la orina como droga sin metabolizar dentro de las 24 horas. La excreción biliar se limita a alrededor del 10% y pequeñas cantidades (hasta el 10%) también pueden detectarse en heces (circulación enterohepática). Las tasas de clearance de Metotrexate varían ampliamente y generalmente disminuyen a dosis más altas, y dependen de la vía de administración. El clearance plasmático de Metotrexate en condiciones de función renal normal es de 103 ml/min/m². El clearance retardado de la droga se ha reportado como una de las principales razones de la toxicidad de Metotrexate. La excreción se ve perjudicada y la acumulación se produce más rápidamente en pacientes con deterioro de la función renal, derrame pleural o aquellos que presentan otros compartimentos de "tercer espacio" (por ejemplo, ascitis). Aproximadamente el 50% de la droga se encuentra unido a las proteínas del suero, y estudios de laboratorio demuestran que la droga puede ser desplazada de la albúmina plasmática por varios compuestos, incluyendo sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol y fenitoína. Metotrexate atraviesa la barrera fetoplacentaria y se distribuye en la leche materna. La droga no alcanza concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) luego de la administración parenteral de dosis bajas. Se pueden lograr altas concentraciones en LCR mediante la administración intratecal. Después de la administración de dosis extremadamente altas (15.000 a 30.000 mg/m²), las concentraciones en LCR que pueden lograrse corresponden a las concentraciones obtenidas por administración intratecal. Tras la administración intratecal existe un paso significativo a la circulación sistémica. La administración intratecal se asocia con un retraso en la eliminación corporal de Metotrexate debido a la liberación lenta del LCR (semivida de eliminación terminal de 52 a 78 horas).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Nota: Las presentaciones 5000 mg/200 ml, 1000 mg/40 ml y 500 mg/20 ml de **METOTREXATE TUTEUR Solución Inyectable** 25 mg/ml, y las presentaciones de **METOTREXATE TUTEUR Solución Inyectable** 100 mg/ml, son hipertónicas y por lo tanto, no son aptas para administración intratecal e intraventricular.
METOTREXATE TUTEUR puede aplicarse en forma de inyección intravenosa, intramuscular, intraventricular, intraarterial o intratecal, así como en perfusión intravenosa. En el ámbito de la terapia con altas dosis, **METOTREXATE TUTEUR** es administrado como una perfusión intravenosa continua (diluido en dextrosa o solución salina isotónica). La duración del tratamiento es determinada por el médico tratante, considerando el protocolo de terapia y la situación individual.
Las dosis normalmente están basadas en el peso corporal o la superficie corporal del paciente. Normalmente se administran dosis totales superiores a 100 mg por perfusión intravenosa. La función renal puede verse afectada por la administración de **METOTREXATE TUTEUR**. Las dosis altas pueden causar la precipitación de Metotrexate o sus metabolitos en los túbulos renales, con riesgo de causar daño renal (ver **ADVERTENCIAS**).
Antes de iniciar una terapia de combinación que requiera altas dosis de **METOTREXATE TUTEUR**, los recuentos de leucocitos y trombocitos deberán superar los valores mínimos respectivos (leucocitos 1.000 a 1.500/µl, trombocitos 50.000 a 100.000/µl). Al aplicar la terapia de altas dosis de **METOTREXATE TUTEUR**, se deberá chequear la concentración sérica de Metotrexate a intervalos regulares. Los tiempos de toma de muestras y los valores máximos para las concentraciones séricas tóxicas de Metotrexate, que requieren medidas tales como un aumento en la dosis de Leucovorina cálcica o el suministro de fluidos por vía intravenosa, pueden tomarse de los protocolos de cada terapia individual. Como medida profiláctica contra los efectos nefrotóxicos, al realizar un curso de terapia con altas dosis de **METOTREXATE TUTEUR**, es necesario el suministro de fluidos por vía intravenosa y la alcalinización de la orina. Durante la perfusión de **METOTREXATE TUTEUR** deberá monitorearse el flujo urinario y el pH de la orina. Después de altas dosis de tratamiento con **METOTREXATE TUTEUR**, deberá realizarse terapia de rescate con Leucovorina cálcica.
METOTREXATE TUTEUR debe ser administrado únicamente por médicos con experiencia en quimioterapia con antimetabolitos y en los otros rangos de indicación. Es útil separar el tratamiento con **METOTREXATE TUTEUR** según el siguiente régimen:

Terapia con baja dosis	Dosis única menor a 100 mg/m²
Terapia con dosis media	Dosis única entre 100 mg/m² y 1000 mg/m²
Terapia con dosis alta	Dosis única mayor a 1000 mg/m²
Para dosis de METOTREXATE TUTEUR superiores a aproximadamente 100 mg/ m² en una sola dosis, el tratamiento de METOTREXATE TUTEUR debe ser seguido por la administración de Leucovorina cálcica (ver rescate con leucovorina cálcica-SOBREDOSIFICACIÓN).	

Las recomendaciones de aplicación y dosis de administración de **METOTREXATE TUTEUR** (terapia con baja dosis, principalmente como parte de una poliquimioterapia) para diferentes indicaciones varían considerablemente. A continuación, se mencionan algunas dosis y protocolos de terapia comunes, que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad en cada caso. Además, varias poliquimioterapias diferentes que incluyen **METOTREXATE TUTEUR** han demostrado ser eficaces para las diversas indicaciones de la terapia con dosis altas de **METOTREXATE TUTEUR**. Ninguno de estos protocolos de tratamiento puede describirse actualmente como terapia estándar. Dado que las recomendaciones de administración y dosis para la terapia con **METOTREXATE TUTEUR** en alta y baja dosis varían, sólo se presentan las más comúnmente usadas a modo de ejemplo. La terapia con dosis alta de **METOTREXATE TUTEUR** sólo se podrá llevar a cabo si la concentración de creatinina está dentro del rango normal. Si hay evidencias que indiquen deterioro de la función renal (por ejemplo, marcados efectos secundarios de la terapia previa con **METOTREXATE TUTEUR** o dete-

rioro del flujo urinario), deberá determinarse el clearance de creatinina. Deberán consultarse los protocolos publicados actuales para la dosis, y el método y secuencia de administración.

Uso en Adultos y Niños
Psoriasis vulgar severa generalizada, resistente a la terapia, incluyendo la artritis psoriásica:
Artritis psoriásica: La dosis inicial recomendada de **METOTREXATE TUTEUR** es 7,5 mg una vez por semana por vía intravenosa o intramuscular. De acuerdo a la actividad de la enfermedad, la dosis inicial puede incrementarse progresivamente con 2,5 mg de **METOTREXATE TUTEUR**. No debe superarse una dosis semanal de 20 mg de **METOTREXATE TUTEUR**. Después de alcanzar los resultados de terapia deseados, la dosis debe disminuirse de a poco a la dosis efectiva de mantenimiento más baja posible.
Psoriasis: La dosis inicial recomendada es 5-10 mg y la dosis máxima es 25 mg de **METOTREXATE TUTEUR** una vez por semana por vía intravenosa o intramuscular. La dosis inicial puede aumentarse progresivamente, hasta que se llegue a un resultado óptimo de terapia, pero no debe superarse una dosis semanal de 25 mg. Después de alcanzar los resultados de terapia deseados, la dosis debe disminuirse de a poco a la dosis efectiva de mantenimiento más baja posible.
Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)
En bajas dosis, **METOTREXATE TUTEUR** se aplica dentro del ámbito de los protocolos complejos de terapia, para mantener la remisión en niños y adultos con leucemia linfocítica aguda. La dosis única normal se encuentra dentro del rango de 20-40 mg/m² de **METOTREXATE TUTEUR**. La dosis de mantenimiento para todos los casos es de 15-30 mg/m², una vez o dos veces por semana.

Profilaxis y Tratamiento de la Leucemia Meningea (Administración Intratecal)
Nota: Esta indicación se aplica solamente para la presentación de 50 mg/2 ml. Algunos pacientes con leucemia están sujetos a invasión leucémica del sistema nervioso central, y deberá examinarse el líquido cefalorraquídeo (LCR) en todos los pacientes de leucemia. El pasaje de **METOTREXATE TUTEUR** de la sangre al líquido cefalorraquídeo es mínimo, y para una terapia adecuada el medicamento debe ser administrado por vía intratecal. **METOTREXATE TUTEUR** puede administrarse en un régimen profiláctico en todos los casos de leucemia linfocítica. **METOTREXATE TUTEUR** se administra por inyección intratecal en dosis de 200 a 500 µg/kg de peso corporal. La administración debe ser a intervalos de 2 a 5 días y generalmente se repite hasta que el conteo de células en el líquido cefalorraquídeo retorna a la normalidad. En este punto, se recomienda una dosis adicional. Como alternativa, puede administrarse una dosis de **METOTREXATE TUTEUR** de 12 mg/m², una vez por semana durante dos semanas y, a continuación, una vez por mes. Dosis grandes pueden causar convulsiones, y pueden ocurrir efectos secundarios adversos al igual que con cualquier inyección intratecal, los cuales son comúnmente de carácter neurológico.

Linfoma no Hodgkin
Los estadios I o II del linfoma de Burkitt han sido tratados con **METOTREXATE TUTEUR** (por vía oral). Los linfomas en estadio III y linfosarcomas pueden responder a **METOTREXATE TUTEUR** administrado en dosis diarias de 0,625 a 2,5 mg/kg peso de corporal, como parte de la poliquimioterapia, y en dosis de 90 a 900 mg/m² en perfusión intravenosa, seguido de administración de Leucovorina cálcica.
En los linfomas no Hodgkin en niños, **METOTREXATE TUTEUR** se administra en función de la fase de la enfermedad y el tipo histológico dentro del ámbito de varias poliquimioterapias en las dosis adecuadas. El rango de dosificación para terapia con **METOTREXATE TUTEUR** en dosis media o alta es de 300 a 5.000 mg/m² para una única dosis, como perfusión intravenosa.

Cáncer de Ovario
Se han reportado dosis únicas de 40 a 1.000 mg/m². Uno de los regímenes de poliquimioterapia informados (dosis bajas de **METOTREXATE TUTEUR**) incluye **METOTREXATE TUTEUR** (40 mg/m² por vía intravenosa en los días 1 y 8), altretramina (150 mg/día por vía oral durante 14 días), ciclofosfamida (150 mg/día por vía oral durante 14 días) y 5-fluorouracilo (600 mg/m² por vía intravenosa en los días 1 y 8), con repetición cada 28 días. Regímenes de dosis alta incluyen 1.000 mg/m² como perfusión intravenosa cada 4 semanas.
Cáncer de Cabeza y Cuello
Se han utilizado perfusiones de 240 a 1.080 mg/m² por vía intravenosa con rescate de Leucovorina cálcica como terapia adyuvante preoperatoria y en el tratamiento de tumores avanzados. Perfusiones intraarteriales de **METOTREXATE TUTEUR** también han sido utilizadas.

Cáncer de Mama
La terapia prolongada cíclica en combinación con ciclofosfamida, **METOTREXATE TUTEUR** y Fluorouracilo ha dado buenos resultados cuando se utiliza como tratamiento adyuvante después de una mastectomía radical en cáncer de mama primario con ganglios linfáticos axilares positivos. La dosis de **METOTREXATE TUTEUR** es 40 mg/m² por vía intravenosa en el primer y octavo día del ciclo. **METOTREXATE TUTEUR** en dosis intravenosa de 10-60 mg/m², también se incluye comúnmente en los regímenes de combinación cíclicos con otros fármacos citotóxicos en el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

Coriocarcinoma y Enfermedades Trofoblásticas similares (por ejemplo, Mola hidatiforme y Corioadenoma destruens)
Se recomienda una dosis de 15-30 mg/m² por vía intramuscular durante cinco días. Normalmente pueden repetirse dichos cursos de 3 a 5 veces, según sea necesario, con periodos de descanso de una o más semanas interpuestas entre los cursos, hasta la desaparición de cualquier manifestación de síntomas tóxicos.

Cáncer de Cuello Uterino
Se recomienda una dosis de 5 mg/m² por vía intravenosa durante cinco días (se informaron también dosis únicas de 3 a 20 mg/m²). Un régimen de poliquimioterapia informado incluyó **METOTREXATE TUTEUR** (30 mg/m² por vía intravenosa en los días 1, 15 y 22), Vinblastina (3 mg/m² por vía intravenosa en días 2, 15 y 22), Doxorubicina (30 mg/m² por vía intravenosa en el día 2) y Cisplatino (70 mg/m² por vía intravenosa en el día 2), con repetición cada 28 días.
Carcinoma Broncogénico
Perfusiones de 20-100 mg/m² de **METOTREXATE TUTEUR** por vía intravenosa han sido incluidas en regímenes cíclicos de combinación para el tratamiento de tumores avanzados. Dosis altas de rescate con Leucovorina cálcica también han sido utilizadas como único tratamiento.

Osteosarcoma
La quimioterapia adyuvante efectiva requiere la administración de varias drogas quimioterapéuticas citotóxicas. **METOTREXATE TUTEUR** es utilizado en dosis altas (8.000-12.000 mg/m²) una vez a la semana. Es necesario el rescate con Leucovorina cálcica. **METOTREXATE TUTEUR** también ha sido usado como único tratamiento en casos metastásicos de osteosarcoma.
Micosis Fungoides
Se recomienda una dosis de 50 mg una vez por semana, o 25 mg 2 veces por semana, por vía intramuscular. Los niveles de dosis de la droga y el ajuste del régimen de dosis por reducción o interrupción de la droga deberán estar guiados por la respuesta de paciente y la supervisión hematológica.

Cáncer de Vejiga
Se han utilizado inyecciones por vía intravenosa o perfusiones de **METOTREXATE TUTEUR** en dosis de hasta 100 mg cada una o dos semanas en el tratamiento del cáncer de vejiga con resultados prometedores, variando desde alivio sintomático hasta regresión completa pero no sostenida.

Uso en Ancianos
METOTREXATE TUTEUR debe utilizarse con extrema precaución en pacientes de edad avanzada. Se debe considerar una reducción de la dosis.

Preparación de la Solución para Administración
Las preparaciones de **METOTREXATE TUTEUR** deben ser conservadas a temperatura ambiente protegidas de la luz solar directa. No deben mezclarse otras drogas con **METOTREXATE TUTEUR** en el mismo recipiente de perfusión.
Debe inspeccionarse visualmente la presencia de partículas y la decoloración, previo a la administración de drogas parenterales, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.
Dilución de METOTREXATE TUTEUR Solución Inyectable
METOTREXATE TUTEUR Solución Inyectable puede diluirse con un medio apropiado, libre de conservante, como solución de dextrosa (5%) o solución de cloruro de sodio (0,9%) para inyección. La solución es estable durante 24 horas. Cualquier solución no utilizada debe ser desechada.

CONTRAINDICACIONES
Metotrexate está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Metotrexate, insuficiencia renal y/o hepática severa, deterioro funcional pronunciado del sistema hematopoyético, tal como anemia, leucopenia y trombocitopenia (por ejemplo, radio o quimioterapia previa), supresión de médula ósea, infecciones activas, evidencias manifestas o de laboratorio de síndrome(s) de inmunodeficiencia, y en embarazadas o mujeres en período de lactancia.

ADVERTENCIAS
Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas fatales o graves, el paciente debe estar plenamente informado por el médico de los riesgos, y deberá estar bajo su constante supervisión. Puede producirse neumonitis intersticial aguda o crónica, a menudo asociada con eosinofilia en sangre, y se han reportado muertes. Los síntomas usualmente incluyen disnea, tos (especialmente tos seca no productiva) y fiebre, por lo cual los pacientes deben ser monitoreados en cada visita de seguimiento. Los pacientes deben ser informados del riesgo de neumonitis y se les debe indicar que se contacten con su médico inmediatamente si desarrollan tos persistente o disnea.
Metotrexate debe ser interrumpido en pacientes con síntomas pulmonares y debe hacerse una investigación a fondo para excluir infección. Si se sospecha enfermedad pulmonar inducida por Metotrexate, debe iniciarse tratamiento con corticosteroides, y el tratamiento con Metotrexate no debe reiniciarse.
Se han reportado casos de muerte con el uso de Metotrexate en el tratamiento de la psoriasis. En el tratamiento de la psoriasis, Metotrexate debe restringirse a los casos de psoriasis severa recalcitrante, inhabilitante, no suficientemente sensible a otras formas de terapia, pero sólo cuando se ha establecido el diagnóstico por biopsia y/o previa consulta dermatológica. Deben monitorearse estrechamente los recuentos sanguíneos completos antes, durante y después del tratamiento. Si se desarrolla una caída clínicamente significativa en el recuento de glóbulos blancos o plaquetas, Metotrexate debe interrumpirse inmediatamente. Se les debe indicar a los pacientes que informen todos los síntomas o signos que sugieran la presencia de infección.
Metotrexate puede ser hepatotóxico, especialmente en dosis alta o con una terapia prolongada. Se han reportado casos de atrofia hepática, necrosis, cirrosis, cambios grasos y fibrosis periportal. Dado que los cambios pueden ocurrir sin signos previos de toxicidad gastrointestinal o hematológica, resulta imperativo que la función hepática se determine antes de la iniciación del tratamiento y se monitoree periódicamente a lo largo de la terapia. Si se presentan anomalías sustanciales de la función hepática, la dosis de Metotrexate debe suspenderse durante al menos 2 semanas. Se recomienda precaución especial en casos de daño hepático preexistente o función hepática disminuida. Debe evitarse el uso concomitante de otras drogas con potencial hepatotóxico (incluido el alcohol).
Metotrexate ha demostrado ser teratogénico; se ha observado muerte fetal o anomalías con-

génitas. Por lo tanto, no se recomienda en mujeres en edad fértil, a menos que existan evidencias médicas apropiadas de los beneficios esperados que superen los riesgos considerados. Las pacientes psoriásicas embarazadas no deben recibir Metotrexate. Debe monitorearse estrechamente la función renal antes, durante y después del tratamiento. Se debe tener precaución si se desarrollo deterioro renal significativo. En pacientes con insuficiencia renal debe reducirse la dosis de Metotrexate. Las dosis altas pueden causar la precipitación de Metotrexate o sus metabolitos en los túbulos renales. Como medida preventiva, se recomienda pasaje de gran cantidad de fluidos y alcalinización de la orina a pH 6,5 – 7,0 por administración oral o intravenosa de bicarbonato de sodio (por ejemplo, comprimidos de 625 mg cada tres horas por 5 veces) o acetazolamida (por ejemplo, 500 mg por vía oral cuatro veces al día). Metotrexate se excreta principalmente por vía renal. Su uso en presencia de función renal disminuida puede resultar en la acumulación de cantidades tóxicas o incluso daño renal adicional. En pacientes con función renal disminuida, los regímenes de dosis deberán ajustarse de acuerdo al clearance de creatinina y las concentraciones séricas de Metotrexate. Diarrea y estomatitis ulcerosa son efectos tóxicos frecuentes y requieren la interrupción del tratamiento, de lo contrario podría ocurrir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal. Metotrexate afecta a la gametogénesis durante el período de su administración y puede resultar en disminución de la fertilidad, la cual se cree que es reversible al discontinuar la terapia. Debe evitarse la concepción durante el período de administración de Metotrexate y durante al menos 6 meses después. Se les debe advertir de este efecto a los pacientes y a sus parejas. Los derrames pleurales y ascitis deberán ser drenados previamente a la iniciación de la terapia con Metotrexate. Se han reportado muertes con el uso de Metotrexate. Se han informado reacciones adversas graves, incluyendo muertes, con administración concomitante de Metotrexate (generalmente en dosis altas) junto con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs). La administración concomitante de antagonistas del folato, tales como trimetoprima/ sulfametoxazol ha ocasionado pancitopenia megaloblástica aguda en raras ocasiones. Puede ocurrir toxicidad sistémica tras la administración intratecal. Deben monitorearse los recuentos sanguíneos cuidadosamente. Se recomienda realizar una radiografía de tórax previamente a la iniciación del tratamiento con Metotrexate. Si se produce alguna toxicidad aguda causada por Metotrexate, los pacientes pueden requerir tratamiento con Leucovorina cálcica.

PRECAUCIONES

Generales

Metotrexate tiene un alto potencial de toxicidad, generalmente relacionado con la dosis, y debe ser utilizado únicamente por médicos experimentados en quimioterapias con antimetabolitos, en pacientes bajo su supervisión constante. El médico debe estar familiarizado con las diversas características de la droga y su uso clínico establecido. Antes de comenzar el tratamiento de Metotrexate, o reinstaurar Metotrexate tras un período de descanso, debe realizarse una evaluación de la función renal, la función hepática y las células sanguíneas, por medio del examen físico y pruebas laboratorio. Debe señalarse que la dosis intratecal es transportada al sistema cardiovascular y puede dar lugar a toxicidad sistémica. La toxicidad sistémica de Metotrexate también puede exacerbarse en pacientes con disfunción renal, ascitis u otros derrames, debido a la prolongación de la vida media sérica. Los pacientes sometidos a terapia deben ser sujetos a supervisión adecuada para que los signos o síntomas de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan ser detectados y evaluados con lo antes posible. El pretratamiento y los estudios hematológicos periódicos son esenciales para el uso del Metotrexate como quimioterapia, debido a su efecto común de supresión de células hematopoyéticas. Esto puede ocurrir abruptamente y a dosis aparentemente seguras, y cualquier caída profunda en el recuento de células sanguíneas requiere interrupción inmediata de la droga y terapia apropiada. En pacientes con enfermedad maligna que tienen aplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia preexistentes, Metotrexate debe utilizarse con precaución, o no debe utilizarse en absoluto. En general, se recomiendan los siguientes exámenes de laboratorio como parte de una evaluación clínica esencial y monitoreo adecuado de los pacientes seleccionados para recibir o que reciben terapia con Metotrexate: hemograma completo; hematocrito; análisis de orina; pruebas de función renal; pruebas de función hepática y radiografía de tórax. El objetivo es determinar cualquier disfunción existente en un órgano o insuficiencia de un sistema. Las pruebas deben realizarse antes a la terapia, a intervalos apropiados durante la terapia y luego de la terminación de la terapia. Si se sospecha de insuficiencia hepática, puede considerarse una biopsia del hígado después de la administración de dosis acumulativas mayores a 1,5 g. Metotrexate debe utilizarse con precaución extrema en la presencia de infección, úlcera péptica, colitis ulcerosa, debilidad y en extrema juventud y vejez. Si se produce leucopenia profunda durante la terapia, puede ocurrir infección bacteriana o convertirse en una amenaza. Se recomienda interrumpir la droga y establecer una terapia con antibióticos adecuada. En la depresión severa de médula ósea, pueden ser necesarias transfusiones de sangre o de plaquetas. Dado que se ha informado que Metotrexate puede tener una acción inmunosupresora, puede disminuir las respuestas inmunológicas a la vacunación simultánea. El efecto inmunosupresor de Metotrexate debe tenerse en cuenta cuando la respuesta inmunológica del paciente sea importante o esencial.

En todos los casos donde se considera el uso de Metotrexate para quimioterapia, el médico deberá evaluar la necesidad y la utilidad de la droga respecto a los riesgos de efectos tóxicos o reacciones adversas. La mayoría de tales reacciones adversas son reversibles si se detectan a tiempo. Cuando se produzcan tales efectos o reacciones, la dosis de la droga debe ser reducida o suspendida y deben tomarse medidas correctivas apropiadas de acuerdo con el juicio clínico del médico. La reinstauración de la terapia con Metotrexate debe llevarse a cabo con precaución, considerando adecuadamente la necesidad posterior de la droga y permaneciendo alerta a la posible repetición de la toxicidad.

Interacciones con otras Drogas y otras Formas de Interacción

Metotrexate se une ampliamente a proteínas, y la toxicidad puede incrementarse a causa de desplazamientos por ciertos medicamentos como salicilatos, sulfonamidas, fenitoína y algunos antibióticos como tetraciclina, cloranfenicol y ácido paraaminobenzoico. Estos medicamentos, especialmente los salicilatos y sulfonamidas, tanto antibacterianos, hipoglucemiantes o diuréticos, no se deben administrar simultáneamente con Metotrexate. Debe evitarse el uso concomitante de otras drogas nefrotóxicas o con potencial hepatotóxico (incluido el alcohol). Los preparados vitamínicos que contengan ácido fólico o sus derivados pueden disminuir la efectividad de Metotrexate. Se debe tener precaución cuando se administra AINE y salicilatos de forma concomitante con Metotrexate. Se ha reportado que estos medicamentos reducen la secreción tubular de Metotrexate, por lo cual podrían exacerbar su toxicidad. El uso concomitante de AINE y salicilatos se ha asociado con toxicidad fatal de Metotrexate. Sin embargo, los pacientes que reciben regímenes de dosis constante de AINE han recibido dosis simultáneas de Metotrexate sin problemas observados. El transporte tubular renal también se ve disminuido por probenecid y penicilinas; el uso de éstos con Metotrexate debe vigilarse cuidadosamente. Se ha reportado depresión severa de médula ósea tras el uso concurrente de Metotrexate y cotrimoxazol o trimetoprima. Debe evitarse el uso concurrente. La ocurrencia de estomatitis inducida por Metotrexate y otros efectos tóxicos pueden incrementarse por el uso de óxido nítrico. Se reportó un aumento del riesgo de hepatitis tras el uso de Metotrexate y el metabolito de la acitretina, etretinato. En consecuencia, debe evitarse el uso concomitante de Metotrexate y acitretina. Metotrexate administrado de forma concomitante con radioterapia puede aumentar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la fertilidad

Estudios de carcinogénesis en animales han demostrado que Metotrexate está libre de potencial carcinógeno. Aunque se reportado que Metotrexate causó daño cromosómico a células somáticas animales y células de médula ósea en humanos, estos efectos son transitorios y reversibles. En los pacientes tratados con Metotrexate, la evidencia es insuficiente para permitir una evaluación concluyente de cualquier aumento del riesgo de neoplasia. Se ha reportado que Metotrexate causa deterioro de la fertilidad, oligospermia, disfunción menstrual y amenorrea en humanos, durante y por un breve período después del cese de la terapia. Además, Metotrexate causó embriotoxicidad, aborto y defectos fetales en humanos. Por lo tanto, se deben discutir los posibles riesgos de efectos sobre la reproducción con los pacientes en edad fértil (ver **ADVERTENCIAS**).

Uso en 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 o la artritis reumatoide en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil no deben recibir Metotrexate hasta que se excluya el embarazo. Para el manejo de la psoriasis o la artritis reumatoide, 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.

Uso en 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 comunes incluyen: estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Aunque muy rara vez, se han producido reacciones anafilácticas a Metotrexate. Otras reacciones adversas informadas son: malestar general, fatiga excesiva, escalofríos y fiebre, mareos y disminución de la resistencia a la infección. En general, la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios se consideran relacionados con la dosis. Las reacciones adversas informadas según los diversos sistemas se mencionan a continuación:

Trastornos de la Piel: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, erupciones cutáneas eritematosas, prurito, urticaria, fotosensibilidad, cambios de pigmentación, alopecia,

equimosis, telangiectasia, acné, furunculosis. Las lesiones de la psoriasis pueden verse agravadas por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta. Se han reportado casos de ulceración de la piel en pacientes psoriásicos y rara vez erosión de placas psoriásicas dolorosa. El fenómeno de recall se ha reportado en la piel dañada tanto por radiación como por exposición solar.

Trastornos Hematológicos: Depresión de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipogammaglobulinemia, hemorragia en varios sitios, septicemia.

Trastornos Gastrointestinales: Gingivitis, faringitis, estomatitis, anorexia, vómitos, diarrea, hematemesis, melena, ulceración y hemorragia gastrointestinal, enteritis, toxicidad hepática resultando en atrofia hepática activa, necrosis, metamorfosis grasa, fibrosis periportal o cirrosis hepática. En casos raros, el efecto del Metotrexate sobre la mucosa intestinal ha conducido a cuadros de malabsorción o megacolon tóxico.

Trastornos Hepáticos: Toxicidad hepática resultando en elevaciones significativas de las enzimas hepáticas, atrofia hepática aguda, necrosis, metamorfosis grasa, fibrosis periportal o cirrosis. Puede ocurrir la muerte, por lo general tras la administración crónica.

Trastornos Urogenitales: Insuficiencia renal, azoemia, cistitis, hematuria, ovogénesis o espermatogénesis defectuosa, oligospermia transitoria, disfunción menstrual, infertilidad, aborto, defectos fetales, nefropatía severa. También se han reportado casos de vaginitis, úlceras vaginales, cistitis, hematuria y nefropatía.

Trastornos Pulmonares: Puede ocurrir neumonitis intersticial aguda o crónica, a menudo asociada con eosinofilia sanguínea, y se han reportado muertes (ver **ADVERTENCIAS**). 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.

Trastornos del Sistema Nervioso Central: Se han producido cefaleas, somnolencia, visión borrosa, afasia, hemiparesia y convulsiones, posiblemente relacionados con hemorragias o complicaciones de la cateterización intraarterial. Tras la administración intratecal se ha observado convulsión, paresia, síndrome de Guillain-Barré y aumento de presión del líquido cefalorraquídeo.

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 paresia, usualmente transitoria, parapleja, 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 osteoporóticos, 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.

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 hemodíálisis 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, por ejemplo, guantes de PVC, anteojos de seguridad, tónicas 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 1000°C o más. Los desechos deben recibir un tratamiento similar.

PRESENTACIÓN

METOTREXATE TUTEUR Solución Inyectable 2,5 mg/ml:
Ampollas de 2 ml. Envases conteniendo: 1, 5 y 10 ampollas.
Fracos 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.
Fracos ampolla de 2 ml. Envases conteniendo: 1, 5 y 10 frascos ampolla.
Fracos ampolla de 4 ml, 8 ml y 20 ml. Envases conteniendo: 1 frasco ampolla.
Fracos de Perfusión de 40 ml y 200 ml. Envases conteniendo: 1 frasco de perfusión.
METOTREXATE TUTEUR Solución Inyectable 100 mg/ml:
Fracos ampolla de 10 ml y 50 ml. Envases conteniendo: 1 frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

METOTREXATE TUTEUR debe conservarse a temperatura ambiente entre 15°C–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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 42.101
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.