



# METOTREXATO LKM® 50 / 500

## METOTREXATO 50 y 500 mg



**POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE**  
Venta bajo receta archivada - Industria Argentina

### COMPOSICION

**METOTREXATO LKM® 50** Cada frasco ampolla contiene:

Metotrexato .....	50,0 mg
Excipientes: Manitol .....	300,0 mg
Hidróxido de sodio .....	8,80 mg

**METOTREXATO LKM® 500** Cada frasco ampolla contiene:

Metotrexato .....	500,0 mg
Excipientes: Manitol .....	300,0 mg
Hidróxido de sodio .....	88,0 mg

**CODIGO ATC:** L01B A01.

### ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico

### INDICACIONES

#### Enfermedades Neoplásicas

El **METOTREXATO LKM®** está indicado para en el tratamiento de coriocarcinoma gestacional, corioadenoma destructivo y mola hidatidiforme. También está indicado para casos de leucemia linfocítica aguda, en la profilaxis y tratamiento de leucemia meníngea y en el mantenimiento de la terapia en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

**METOTREXATO LKM®** es usado sólo o en combinación con otros agentes anticancerígenos en el tratamiento de cáncer de mama, osteosarcoma, cáncer epidermoide de la cabeza y cuello y micosis fungoide avanzada.

En combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de estadios avanzados de linfomas no-Hodgkin.

#### Psoriasis

**METOTREXATO LKM®** está indicado en el control sintomático de psoriasis severa recalcitrante e incapacitante que no responde adecuadamente a otras formas de terapia, pero sólo cuando el diagnóstico se haya establecido mediante biopsia y/o después de una consulta dermatológica.

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

#### Acción Farmacológica

El Metotrexato inhibe a la ácido dihidrofolato-reductasa.

El dihidrofolato debe ser reducido al tetrahidrofolato por esta enzima antes de que sea utilizado como transportador de grupos de un carbono en las síntesis de nucleótidos de purina y de timidilato. En consecuencia el Metotrexato interfiere con la síntesis, reparación de ADN y replicación celular. 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 malignos es mayor que en los tejidos normales, el Metotrexato puede perjudicar el crecimiento maligno sin daño irreversible a los tejidos normales. En la 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.

#### Farmacocinética

**Absorción:** En los adultos la absorción oral parece ser dependiente de la dosis. Los niveles séricos más altos se alcanzan dentro de las primeras dos horas.

Una dosis de 30,0 mg/m<sup>2</sup> o menos generalmente se absorbe bien, con una biodisponibilidad de alrededor del 60,0%. La absorción de dosis mayores a 80,0 mg/m<sup>2</sup> es significativamente menor, posiblemente debido a un efecto de saturación.

En los pacientes pediátricos con leucemia, la absorción oral varía en gran medida (23,0% a 95,0%). La diferencia entre el pico más alto y el más bajo fue de 20 veces este último (C<sub>máx</sub> 0,11 a 2,3 µm luego de una dosis de 20,0 mg/m<sup>2</sup>). También se ha notado una variabilidad interindividual significativa en los tiempos de las concentraciones pico (T<sub>max</sub> 0,67 a 4 horas luego de una dosis de 15,0 mg/m<sup>2</sup>) y en la fracción de droga absorbida.

Se ha demostrado que la comida retarda la absorción y reduce las concentraciones máximas. 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 a los 30 o 60 minutos.

**Distribución:** Luego de una administración intravenosa el volumen de distribución inicial es de aproximadamente 0,18 L/kg (18,0% del peso corporal) y el volumen de distribución en el estado estacionario de aproximadamente 0,4 a 0,8 L/kg (40,0% a 80,0% del peso corporal). El Metotrexato compete con los folatos reducidos por el transporte activo a través de la membrana celular mediante un único transportador. A concentraciones séricas mayores a 100,0 µm, 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 50,0%. 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 no atraviesa la barrera hematoencefálica, en concentraciones terapéuticas cuando se administra por vía oral o parenteral. Se pueden alcanzar concentraciones mayores de la droga en líquido cefalorraquídeo mediante una administración intratecal.

**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 duración de acción prolongada varían 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 sarcoma osteogénico. La solubilidad acuosa del 7-hidroximetotrexato es de 3 a 5 veces menor que la del compuesto original. El Metotrexato es metabolizado parcialmente por la flora intestinal luego de una administración oral.

**Vida Media:** La vida media terminal del Metotrexato es de aproximadamente 3 a 10 horas para los pacientes que reciben el tratamiento para la psoriasis o terapia antineoplásica leve (dosis menor a 30,0 mg/m<sup>2</sup>). Para pacientes que reciben una dosis elevada de Metotrexato, la vida media terminal es de 8 a 15 horas.

**Excreción:** La excreción renal es la principal ruta de eliminación y depende de la dosis y la vía de administración. Con una administración intravenosa, 80,0% a 90,0% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina dentro de las 24 horas. Hay una limitada excreción biliar de un valor igual o menor al 10,0% de la dosis administrada. Se cree que existe circulación enterohepática de Metotrexato. La excreción renal ocurre por filtración glomerular y secreción tubular activa. En pacientes psoriásicos se observó una eliminación no lineal debida a saturación de la reabsorción tubular a dosis entre 7,5 y 30,0 mg.

Una función renal dañada, tal como ocurre en el caso del uso concurrente de drogas con estructura de ácidos orgánicos débiles que también se eliminan por secreción tubular, puede incrementar marcadamente los niveles séricos de Metotrexato. Se ha reportado una excelente correlación entre el clearance de Metotrexato y el clearance de Creatinina endógena. El clearance de Metotrexato varía en gran medida, y generalmente disminuye a altas dosis. Uno de los principales factores responsables de la toxicidad del Metotrexato es el clearance retardado de la droga. Se ha postulado que la toxicidad del Metotrexato para los tejidos normales depende más de la duración de la exposición a la droga que del nivel máximo alcanzado. Cuando un paciente tiene un retraso en la eliminación de la droga debido a una función renal comprometida o a otras causas, las concentraciones séricas de Metotrexato pueden permanecer elevadas por períodos prolongados. El potencial de toxicidad de regímenes de altas dosis o excreción renal retardada, se reduce con la administración de Leucovorina Cálcica durante la fase final de la eliminación plasmática de Metotrexato. El monitoreo farmacocinético de las concentraciones séricas de Metotrexato puede ayudar a la identificación de estos pacientes con alto riesgo de toxicidad y así hacer ajustes adecuados de la dosificación de Leucovorina. El Metotrexato ha sido detectado en la leche materna. La mayor relación entre la concentración en leche materna y en plasma alcanzó un valor de 0,08:1.

### DOSIS Y ADMINISTRACION

La inyección de Metotrexato puede ser administrada mediante la ruta intramuscular, intravenosa, intra-arterial o intratecal. La formulación con conservantes no debe ser usada para terapia intratecal o de altas dosis.

Antes de su administración los productos de drogas parenterales deben ser seccionados visualmente por la presencia de partículas y decoloración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan.

Vía de administración: Preferentemente intravenosa.

Otras vías: Intramuscular, intraarterial, o intratecal.

#### Coriocarcinomas, Mola Hidatiforme y enfermedades trofoblásticas similares

Por lo general se la emplea asociado a otras drogas.

15,0 a 30,0 mg por día por curso de 5 días. La efectividad de la terapia es evaluada mediante un análisis cuantitativo de la gonadotropina coriónica urinaria (hCG), la cual usualmente retorna a la normalidad a menos a 50 IU/ 24 horas después del tercer o cuarto ciclo por lo general seguido de una resolución completa de las lesiones sensibles en 4 a 6 semanas.

#### Cáncer de mama

Un seguimiento a 5 años en pacientes con cáncer de mama, con ganglios axilares histológicamente positivos que efectuaron mastectomía, mostró una sobrevida libre de recaída en tratamiento adyuvante con 6 ciclos de CMF (Ciclofosfamida 100 mg/m<sup>2</sup>/d oral día 1-14; Metotrexato 40 mg/m<sup>2</sup> ev días 1 y 8; 5-Fluorouracilo 600 mg/m<sup>2</sup> ev días 1 y 8 cada 28 días), del 65,6% y sobrevida total del 76,9%. Las manifestaciones tóxicas agudas fueron moderadas y reversibles.

#### Cáncer escamoso de Cabeza y Cuello

Se llevó a cabo un estudio randomizado (n=104), comparando radioterapia sola vs. quimioterapia combinada con radioterapia, en cáncer escamoso de cabeza y cuello estadios III y IV inoperable y sin metástasis a distancia.

La quimioterapia durante el tratamiento radiante, consistió en Bleomicina 5 U (IV), administradas dos veces por semana, (con una separación mínima de 24 hs. pero no mayor de 72 hs.). La quimioterapia posterior a la radioterapia, comenzó entre 2 a 4 semanas de finalizada esta última y consistió en Bleomicina 15 U (IV) y Metotrexato 25 mg/m<sup>2</sup> (IV), semanales por 16 semanas, ajustadas según toxicidad. La Respuesta Completa local/regional fue del 45% para el grupo de radioterapia y del 67% para el grupo de modalidad combinada. La toxicidad aguda fue superior en la modalidad combinada.

#### Osteosarcoma

En un estudio randomizado y prospectivo (n=59), comparó pacientes con diagnóstico de osteosarcoma no metastásico, en terapia adyuvante, empleando modalidades de tratamiento que incluían radioterapia y quimioterapia en esquemas de combinación, comparado contra el grupo control que no recibía tratamiento post quirúrgico.

En ese estudio se emplearon altas dosis de Metotrexato, (200 mg/kg IV), por lo cual los pacientes fueron hidratados adecuadamente, efectuándose el correspondiente rescate con Leucovorina y los niveles séricos de Metotrexato, medidos cada 24 hs.

A los 2 años de seguimiento, el 80% de los pacientes que recibieron adyuvancia permanecían vivos vs. el 48% de los que efectuaron solo cirugía.

#### Leucemia Linfoblástica Aguda (Niños)

En combinación con otras drogas quimioterapéuticas.

Metotrexato: 1 a 2 g/m<sup>2</sup> IV (en 24 hs.), en protocolo de inducción y consolidación.

#### Leucemia meníngea

Administrar por vía intratecal, diluido con soluciones parenterales libres de conservantes. Dosis 12,0 mg

### Tabla dosis/edad

Edad en años	Dosis en mg/m <sup>2</sup>
<1	6,0
1	8,0
2	10,0
3 o más	12,0

Pueden aparecer síntomas de toxicidad aguda.

#### Linfomas No Hodgkin

Esquemas de combinación emplean metotrexato IV a dosis de 120 mg/m<sup>2</sup>, para el tratamiento de los estadios II, III o IV de linfoma folicular de células grandes, linfoma difuso de células grandes, difuso mixto, inmunoblástico o linfoma no Burkitt. El Metotrexato, en esquemas de combinación y a distintas dosis, es empleado en infusión

IV e intratecal en el tratamiento de linfomas indiferenciados, incluyendo Burkitt, y linfomas linfoblásticos en niños y adultos jóvenes.

#### Micosis Fungoides

La terapia de Metotrexato produce remisiones clínicas en la mitad de los casos tratados. Los niveles de la droga y los ajustes en el cronograma de dosificación, ya sea reducción o cese de la administración de la droga, se basan en la respuesta del paciente y en el monitoreo hematológico. El Metotrexato es administrado por vía intramuscular en dosis de 50,0 mg una vez a la semana o 25,0 mg dos veces por semana.

#### Psoriasis

El paciente debe estar completamente informado de los riesgos y debe estar bajo constante supervisión médica. Antes de comenzar el tratamiento con Metotrexato, periódicamente durante el mismo y antes de reiniciarlo se deben realizar exámenes de las funciones hematológica, hepática, renal y pulmonar del estado físico y pruebas de laboratorio. Es importante asegurarse que la psoriasis no se deba a una enfermedad concomitante sin diagnóstico que afecte a las respuestas inmunes.

#### Cronograma de dosis inicial recomendada:

Una dosis única semanal intramuscular o intravenosa de 10,0 a 25,0 mg por semana hasta obtener una respuesta adecuada.

Las dosis en el cronograma pueden ser gradualmente ajustadas a fin de obtener una óptima respuesta clínica; no deben excederse los 30,0 mg/semana.

Una vez que se ha obtenido una respuesta clínica adecuada, debe reducirse la dosis a la cantidad más baja posible y a un período de descanso lo más largo posible. El uso de Metotrexato puede permitir volver a emplear la terapia tópica convencional, lo que debe fomentarse.

#### Preparación de la solución a inyectar

Reconstituir inmediatamente con medio estéril libre de conservante, tal como Dextrosa 5,0% o solución fisiológica, hasta una concentración no mayor de 25,0 mg/mL.

Metotrexato 50,0 mg: Utilizar 2,0 mL de Dextrosa 5,0% o solución fisiológica para reconstituir.

Metotrexato 500,0 mg: Utilizar 20,0 mL de Dextrosa 5,0% o solución fisiológica para reconstituir.

Para uso intravenoso de altas dosis de Metotrexato: reconstituir con Dextrosa 5,0%. Para uso intratecal: Reconstituir con solución fisiológica libre de conservantes a concentración de 1,0 mg/mL.

Metotrexato 50,0 mg: Utilizar 50,0 mL solución fisiológica para reconstituir.

Metotrexato 500,0 mg: Utilizar 500,0 mL de solución fisiológica para reconstituir.

Descartar las porciones no utilizadas, ya que no tienen conservantes.

#### Manipulación y eliminación

Como todas las preparaciones citotóxicas deben tomarse precauciones para su preparación, manipulación y eliminación seguras.

1- Solamente el personal entrenado debe manipular la droga. Esta operación debe excluir mujeres embarazadas.

2- La manipulación debe ser realizada en un área especialmente designada. La superficie de trabajo debe estar cubierta con papel absorbente laminado sobre plástico descartable.

3- Debe llevarse vestimenta protectora adecuada, es decir: guantes de PVC, anteojos de seguridad, tónicas y mascarás desechables.

En caso de contacto con los ojos o mucosas se debe lavar con abundante cantidad de agua o solución salina.

4- Utilizar jeringas y equipos con ajuste LUER LOCK.

5- Todo el material no utilizado, agujas, jeringas, ampollas y otros elementos que hayan estado en contacto con drogas citotóxicas deben ser separados, puestos en bolsa de polietileno con doble sello e incinerador a 1000°C o más. Los desechos deben recibir un tratamiento similar.

6- Conservación de la solución reconstituida.

Si bien la solución reconstituida se mantiene estable durante 48 hs en heladera, se recomienda usarla inmediatamente.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes del producto o hacia las sustancias correlacionadas desde el punto de vista químico.

El Metotrexato puede causar muerte fetal o efectos teratogénicos cuando es administrado a embarazadas.

Metotrexato está contraindicado en embarazadas con psoriasis y sólo debe ser utilizado en el tratamiento de enfermedades neoplásicas cuando el potencial beneficio sobrepase los riesgos para el feto. Las mujeres con posibilidad de embarazarse no deben iniciar la terapia con Metotrexato hasta que la posibilidad de embarazo se descarte y deben ser advertidas sobre los serios riesgos para el feto si quedan embarazadas durante el tratamiento. Incluso debe evitarse el embarazo si el cónyuge está recibiendo Metotrexato; durante y por un mínimo de 3 meses después de la terapia para pacientes masculinos, y durante por lo menos un ciclo ovulatorio después de la terapia para pacientes femeninas. Debido al potencial de las serias reacciones adversas del Metotrexato en niños lactantes está contraindicado en madres en período de lactancia.

Los pacientes con psoriasis con alcoholismo o hepatopatía alcohólica u otras enfermedades crónicas del hígado no deben recibir Metotrexato.

Los pacientes con psoriasis que hayan tenido evidencia de laboratorio de síndrome de inmunodeficiencia no deben recibir Metotrexato.

Los pacientes con psoriasis que tengan discrasias sanguíneas preexistentes tales como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa no deben recibir Metotrexato.

### ADVERTENCIAS

El Metotrexato debe ser usado sólo por médicos experimentados en el uso de la terapia antimetabolito. Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas serias (que pueden ser fatales) el Metotrexato debe ser usado sólo en tratamientos de enfermedades neoplásicas que amenacen la vida, o en pacientes con psoriasis recalcitrante e incapacitante que no responden adecuadamente a otras formas de terapia.

Se han reportado muertes con el uso de Metotrexato en el tratamiento de psoriasis. Los pacientes deben ser monitoreados por supresión de la médula ósea, toxicidades del





hígado, pulmón y riñón. Los pacientes deben estar informados de los riesgos involucrados y deben estar bajo cuidado médico durante la terapia. El uso de Metotrexato en regímenes recomendados de altas dosis para tratar osteosarcoma requiere un meticuloso cuidado.

Las formulaciones de Metotrexato y diluyentes que contengan conservantes no deben ser usadas para dosis altas o intratecales.

Es recomendable descartar la solución de Metotrexato 5,0 mg-50,0 mg y 500,0 mg reconstituida una vez utilizada.

#### Embarazo

Categoría X. Metotrexato puede causar muerte fetal y/o anomalías congénitas. No es recomendado para mujeres con posibilidad de embarazo, a menos que exista clara evidencia clínica de que el beneficio superaría los riesgos. Las mujeres embarazadas con psoriasis no deben recibir Metotrexato.

#### Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño en la Fertilidad

No existen datos en humanos con respecto al riesgo de neoplasia con Metotrexato. El potencial carcinogénico de Metotrexato ha sido evaluado en un número de animales de estudio con datos no concluyentes. De cualquier manera, existe evidencia de que el Metotrexato causa daño cromosomal a células somáticas animales y supresión de las células de la médula ósea. Se reportaron linfoma No-Hodgkin y otros tumores en pacientes que recibieron dosis orales bajas de Metotrexato. Los beneficios deben ser evaluados contra los potenciales riesgos antes de usar Metotrexato, sólo o en combinación con otras drogas, especialmente en pacientes pediátricos o adultos jóvenes.

Metotrexato causó embriotoxicidad, aborto, y defectos fetales en humanos. También provocó daño en la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en humanos, durante un corto periodo después de terminada la terapia.

#### Uso Pediátrico

La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

#### PRECAUCIONES

##### General

El Metotrexato tiene potencial para toxicidades serias. Los efectos tóxicos pueden estar relacionados con la frecuencia y severidad de la dosis o con la frecuencia de administración, pero han sido observados con todas las dosis. Debido a que pueden presentarse en cualquier momento durante la terapia, es necesario que el paciente sea seguido de cerca. La mayoría de las reacciones son reversibles si se detectan precozmente. Cuando dichas reacciones aparecen la dosis de la droga debe ser reducida o discontinuada y deben tomarse medidas correctivas apropiadas. Si es necesario esto podría incluir el uso de Leucovorina cálcica. Si la terapia de Metotrexato es reinstaurada deben tenerse en cuenta las precauciones apropiadas, su necesidad y la posible aparición de efectos tóxicos. La farmacología clínica de Metotrexato no ha sido bien estudiada en individuos mayores. Debido a la disminución de la función renal y hepática así como a la disminución de las reservas de folato en esta población se deben considerar dosis relativamente bajas y estos pacientes deben ser monitoreados en busca de signos prematuros de toxicidad.

La enfermedad pulmonar inducida por el Metotrexato es una lesión peligrosa que puede suceder en cualquier momento durante la terapia y ha sido reportada con dosis de 7,5 mg/semana. No siempre es completamente reversible. Los síntomas pulmonares, particularmente tos seca no productiva, pueden requerir la interrupción del tratamiento y una cuidadosa investigación.

Los linfomas malignos, que pueden sufrir un retroceso cuando se interrumpe la terapia con Metotrexato, pueden ocurrir en pacientes que reciben bajas dosis de Metotrexato y pueden no requerir tratamiento citotóxico. Primero discontinuar el Metotrexato y si el linfoma no retrocede, debe instituirse la terapia adecuada.

Han sido reportadas inesperadamente (a veces fatales) toxicidad gastrointestinal y supresión de la médula ósea, con la administración concomitante de Metotrexato (usualmente a altas dosis) junto con algunas drogas antiinflamatorias no esteroideas.

##### Sistema urinario

La eliminación de Metotrexato se reduce en pacientes con la función renal dañada, ascitis o efusiones pleurales. Dichos pacientes requieren un monitoreo especialmente cuidadoso debido a la toxicidad y requieren una reducción de la dosis o en algunos casos la discontinuación de la administración de Metotrexato.

##### Sistema gastrointestinal

Metotrexato puede causar hepatotoxicidad, fibrosis y cirrosis, pero por lo general sólo después del uso prolongado. Se observa frecuentemente marcada elevación de las enzimas hepáticas. Esto por lo general es pasajero y asintomático y no es predictivo de una subsecuente enfermedad hepática. La biopsia del hígado después de un uso prolongado frecuentemente demuestra cambios histológicos, fibrosis y cirrosis; estas reacciones secundarias pueden no ser precedidas por síntomas o por pruebas de la función hepática en la población con psoriasis. Por esta razón usualmente se recomienda efectuar biopsias hepáticas periódicas en pacientes con psoriasis quienes estuvieron bajo un tratamiento de largo término. Diarrea y estomatitis ulcerativa requieren la interrupción de la terapia; de lo contrario pueden ocurrir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal.

##### Pruebas de Laboratorio

Los pacientes bajo la terapia de Metotrexato deben ser estrictamente monitoreados para así poder detectar rápidamente los efectos tóxicos.

Un examen del estado basal debe incluir un recuento sanguíneo completo con recuentos diferenciales y de plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas de la función renal y rayos X del tórax. Se recomienda monitorear durante la terapia de psoriasis estos parámetros hematológicos, al menos, mensualmente, y la función renal y hepática cada 1 a 2 meses. Usualmente se indica realizar un monitoreo más frecuente durante la terapia antineoplásica. Frecuentemente se observan anomalías transitorias en las pruebas de la función hepática y por lo general no causan modificación en la terapia de Metotrexato. Anomalías persistentes en las pruebas de la función hepática y/o depresión de la albúmina sérica pueden ser indicadores de seria toxicidad y requieren evaluación. No se ha establecido en los pacientes con psoriasis una relación entre las anomalías en las pruebas de la función hepática y la fibrosis o cirrosis del hígado.

Pruebas de la función pulmonar pueden ser útiles si se sospecha que Metotrexato inducirá a enfermedades pulmonares.

##### Interacciones medicamentosas

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas no deben ser administradas antes o concomitantemente con altas dosis de Metotrexato usado en el tratamiento de osteosarcoma. Se reportó que la administración concomitante de drogas antiinflamatorias no esteroideas con altas dosis de Metotrexato eleva y prolonga los niveles de Metotrexato sérico, resultando en muerte por toxicidad gastrointestinal y hematológica severas. Debe tenerse cuidado cuando se administran concomitantemente drogas antiinflamatorias no esteroideas y salicilatos con bajas dosis de Metotrexato. Se ha reportado que reducen la secreción tubular de Metotrexato en un animal modelo y aumentan su toxicidad. El Metotrexato está parcialmente unido a la albúmina sérica y puede aumentar la toxicidad debido a un desplazamiento de ciertas drogas, tales como salicilatos, Fenilbutazona, Fenitoína y Sulfonamidas. Debido al Probencid también es disminuido el transporte tubular renal, el uso de Metotrexato con esta droga debe ser cuidadosamente monitoreado.

Debe tenerse cuidado en el tratamiento de pacientes con osteosarcoma si se administran altas dosis de Metotrexato en combinación con agentes quimioterapéuticos potencialmente nefrotóxicos (ej. Cisplatino). Los antibióticos orales tales como Tetraciclina, Cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden disminuir la absorción intestinal de Metotrexato o interferir con la circulación enterohepática mediante inhibición de la flora intestinal y supresión del metabolito de la droga por las bacterias. La Penicilina puede reducir el clearance renal de Metotrexato; se han observado concentra-

ciones séricas de Metotrexato incrementadas con una toxicidad hematológica y gastrointestinal concomitante, con altas y bajas dosis de Metotrexato. El uso de Metotrexato con Penicilina debe ser cuidadosamente monitoreado. Los pacientes que reciban una terapia concomitante de Metotrexato y Etrretinatio u otros retinoides, deben ser estrictamente monitoreados por posibles incrementos del riesgo de hepatotoxicidad. El Metotrexato puede disminuir el clearance de Teofilina; los niveles de Teofilina deben monitorearse cuando se utiliza concurrentemente con Metotrexato. Los preparados vitamínicos que contengan Acido Fólico o sus derivados pueden disminuir la respuesta al Metotrexato administrado por vía sistémica. Estudios preliminares en animales y humanos mostraron que pequeñas cantidades de Leucovorina administradas por vía intravenosa ingresan al líquido cefalorraquídeo principalmente como 5-metilteotetrahidrofolato y, en humanos, las concentraciones remanentes son de 1 a 3 veces menores que las concentraciones usuales de Metotrexato luego de una administración intratecal. Sin embargo, altas dosis de Leucovorina pueden reducir la eficacia del Metotrexato administrado por vía intratecal.

La deficiencia de Folato puede incrementar la toxicidad del Metotrexato. Raramente se ha reportado un incremento de la supresión de la médula ósea por la administración de Trimetoprima/Sulfametoxazol en pacientes que recibían Metotrexato, probablemente por un efecto anti-Folato aditivo. El uso combinado de Metotrexato con Oro, Penicilina, Hidroxicloroquina, Sulfazalazina u otros agentes citotóxicos no ha sido estudiado, y puede aumentar la incidencia de efectos adversos.

##### Toxicidad en los órganos

**Gastrointestinal:** Si se producen vómitos, diarrea o estomatitis, lo cual puede resultar en deshidratación, Metotrexato debe discontinuarse hasta la recuperación. Metotrexato debe ser utilizado con extremo cuidado ante la presencia de úlcera péptica o colitis ulcerativa.

**Hematológica:** Metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y causar anemia, leucopenia, y/o trombocitopenia. En pacientes enfermos y con daño hematopoyético preexistente, la droga debe ser usada con cuidado. Metotrexato en psoriasis debe ser inmediatamente interrumpido si hay una significativa caída en los recuentos sanguíneos. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, Metotrexato debe ser continuado sólo si los potenciales beneficios justifican el riesgo de mielosupresión severa. Los pacientes con granulocitopenia profunda y fiebre deben ser inmediatamente evaluados y por lo general requieren terapia con antibióticos parenterales de amplio espectro.

**Hepática:** Metotrexato tiene el potencial para hepatotoxicidad aguda (transaminasas elevadas) y crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente fatal, usualmente ocurre después del uso prolongado (generalmente dos años o más) y después de una dosis total de por lo menos 1,5 gr. En estudios realizados en pacientes psoriásicos, la hepatotoxicidad estuvo en función de la dosis total acumulativa y aumentada por el alcoholismo, obesidad, diabetes y edad avanzada. No se ha determinado un valor preciso de incidencia; el rango de progresión y la reversibilidad de las lesiones es desconocida. Se indica tener especial cuidado ante la presencia preexistente de daño en el hígado o de la función hepática.

En psoriasis, las pruebas de la función hepática incluyendo albúmina sérica deben ser realizadas periódicamente antes de la dosis pero a menudo son normales ante la fibrosis o cirrosis en desarrollo.

Estas lesiones solo pueden ser detectadas mediante biopsia. La recomendación usual es obtener una biopsia del hígado en:

- 1) La pre-terapia o al corto tiempo de la iniciación de la terapia (2 a 4 meses).
- 2) Un total de dosis acumulativa de 1,5 gr.
- 3) Después de cada adicional de 1,0 a 1,5 g. Normalmente fibrosis moderada o cirrosis conducen a la discontinuación de la droga, fibrosis suave normalmente sugiere una repetición de la biopsia en 6 meses.

Antes del tratamiento una biopsia del hígado debe ser realizada en pacientes con historia de excesivo consumo de alcohol, valores anormales persistentes en el estado basal en las pruebas de la función hepática, hepatitis B crónica o infecciosa C.

Durante la terapia debe realizarse biopsia del hígado si se presentan anomalías persistentes en las pruebas de la función hepática o si hay una disminución de la albúmina sérica por debajo del valor normal. Si los resultados de la biopsia hepática muestran pequeños cambios (grados Roeing I, II, III a), Metotrexato puede ser continuado y el paciente monitoreado como se lo recomienda en esta sección.

**Infección o Estados Inmunológicos:** Metotrexato debe ser usado con extremo cuidado ante la presencia de infección activa y usualmente está contraindicado en pacientes con evidencia de laboratorio de síndrome de inmunodeficiencia. La inmunización puede ser inefectiva cuando se administra la terapia de Metotrexato.

Por lo general no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivo. Hay reportes de infecciones diseminadas por vacunas después de inmunización por viruela en pacientes que recibieron terapia de Metotrexato. Raramente se reportó hipogamaglobulinemia. Infecciones oportunistas, incluyendo infecciones por *Pneumocystis carinii* se reportaron raramente en pacientes que recibían bajas dosis de Metotrexato. Cuando el paciente presenta síntomas pulmonares debe considerarse la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis carinii*.

**Neurológica:** Hubo reportes de leucoencefalopatía luego de la administración intravenosa de Metotrexato en pacientes que tuvieron irradiación craneoespinal.

La discontinuación de Metotrexato no siempre resulta en la recuperación completa. Un síndrome neurológico pasajero se observó en pacientes tratados con regímenes de altas dosis. Las manifestaciones pueden incluir confusión, hemiparesis o hemiparesia, ataques y coma. La causa exacta es desconocida. Después del uso intratecal de Metotrexato la toxicidad del sistema nervioso central que puede ocurrir puede ser clasificada como sigue: Aracnoiditis química aguda manifestada por síntomas como dolor de cabeza, dolor posterior, rigidez de la nuca y fiebre; mielopatía subaguda caracterizada por paraparesis/paraplegia asociada con compromiso de una o más raíces de los nervios espinales; leucoencefalopatía crónica manifestada por confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, demencia, ataques y coma. Esta condición puede ser progresiva e incluso fatal.

**Pulmonar:** Los síntomas pulmonares (especialmente los no productiva) o neumonitis no específica que ocurren durante la terapia de Metotrexato pueden ser indicadores de las potenciales lesiones peligrosas y de la necesidad de interrumpir el tratamiento y de realizar una cuidadosa investigación.

**Renal:** Altas dosis de Metotrexato usadas en el tratamiento del osteosarcoma pueden causar daño renal y conducir a una falla renal aguda. En primer lugar la nefrototoxicidad se debe a la precipitación de Metotrexato y de 7-hidroxi-metotrexato en los túbulos renales. Es esencial poner estricta atención en la función renal para una administración segura; esto incluye una adecuada hidratación, alcalinización de la orina, medida de Metotrexato sérico y de los niveles de Creatinina.

**Otras precauciones:** Metotrexato debe ser usado con extremo cuidado ante la presencia de debilidad. Metotrexato sale de los compartimentos (ejemplo: efusiones pleurales o ascitis). Esto resulta en una prolongada vida media plasmática terminal y en una toxicidad inesperada. Las lesiones de psoriasis pueden ser agravadas por la exposición concomitante a radiación ultravioleta.

La dermatitis por radiación y las quemaduras producidas por el sol pueden acentuarse por el uso de Metotrexato.

##### REACCIONES ADVERSAS

En general la incidencia y severidad de las reacciones adversas agudas están relacionadas con la dosis y la frecuencia de administración.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia incluyen estomatitis ulcerativa, leucopenia, estomatitis, náuseas y dolor abdominal. Otros efectos adversos frecuentemente reportados son malestar, fatiga indebida, fiebre y escalofríos, vértigo y disminución de la resistencia a infecciones.

Otras reacciones adversas que se han reportado con Metotrexato se citan más abajo por sistema.

En oncología, un tratamiento concomitante y la enfermedad subyacente hacen difícil atribuir específicamente la reacción al Metotrexato.

##### Aparato Digestivo

Gingivitis, faringitis, estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hematemesis, melena, úlcera gastrointestinal, enteritis, pancreatitis.

##### Sistema Nervioso Central

Luego de la administración de Metotrexato ha ocurrido jaqueca, somnolencia, visión borrosa, afasia, hemiparesias, convulsiones.

Luego de administrar bajas dosis, ocasionalmente se ha reportado disfunción cognitiva sutil pasajera, alteraciones del humor, o sensaciones craneales inusuales.

##### Oftalmológicas

Conjuntivitis, cambios visuales serios de etiología desconocida.

##### Aparato Respiratorio

Se han reportado muertes por neumonitis intersticial, y ha ocurrido ocasionalmente enfermedad pulmonar obstructiva intersticial crónica.

##### Piel

Rash eritematoso, prurito, urticaria, fotosensibilidad, cambios en la pigmentación, alopecia, equimosis, telangiectasia, acné, forunculosis, eritema multiforme, necrolisis epidérmica tóxica, y síndrome de Steven-Johnson.

##### Aparato Genitourinario

Nefropatía severa o falla renal, azotemia, cistitis, hematuria; oogénesis o espermatogénesis defectuosa, oligospermia transitoria, disfunción menstrual; infertilidad, aborto y defectos fetales.

##### Otras

Raras reacciones relacionadas o atribuidas al uso de Metotrexato son: Nodulosis, vasculitis, infecciones oportunistas, artralgia/mialgia, pérdida de libido / impotencia, diabetes, osteoporosis, muerte súbita y linfomas reversibles.

Se han reportado reacciones anafilácticas.

##### SOBREDOSIS

Para disminuir la toxicidad y controlar el efecto de una sobredosis inadvertida de Metotrexato, la administración de Leucovorina debe comenzar tan pronto como sea posible. La efectividad de la Leucovorina para controlar la toxicidad disminuye con el aumento del intervalo entre la administración de Metotrexato y Leucovorina. El monitoreo de la concentración sérica de Metotrexato es esencial para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con Leucovorina. En caso de sobredosis masiva la hidratación y la alcalinización de la orina pueden ser necesarias para prevenir la precipitación de Metotrexato y/o de sus metabolitos en los túbulos renales. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal han mostrado capacidad de incrementar la eliminación de Metotrexato. La sobredosis intratecal accidental puede requerir un apoyo sistémico intensivo, altas dosis sistémicas de Leucovorina, diuresis alcalina y un rápido drenaje de líquido cefalorraquídeo y perfusión del ventrículo lumbar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

##### CONSERVACION

Mantener a temperatura ambiente (15°C-30°C), proteger de la luz. La solución reconstituida es estable física y químicamente durante 48 horas conservada en heladera (2-8°C).

##### PRESENTACION

**METOTREXATO LKM® 50** Polvo liofilizado para solución inyectable; en envases conteniendo 1 frasco ampolla.  
**METOTREXATO LKM® 500** Polvo liofilizado para solución inyectable; en envases conteniendo 1 frasco ampolla.

**"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica, y no puede repetirse sin nueva receta."**

**"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas."**

ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.

Fecha de Última Revisión: Noviembre 2010

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 39.017.



Absolutamente Confiable

Laboratorio LKM S.A.  
Artilleros 2438 (C1428AUN), C.A.B.A., Argentina.  
[www.lkmsa.com](http://www.lkmsa.com)

Dir. Téc.: Mario Malaspina. Farmacéutico.  
Elab. en: Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As., Argentina.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

