

METOTREXATO MICROSULES

METOTREXATO

50 mg, 500 mg y 1 g
Polvo liofilizado para inyectable
Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

Composición:

Metotrexato Microsules 50 mg	Metotrexato Microsules 500 mg	Metotrexato Microsules 1 g
Cada frasco ampolla contiene:	Cada frasco ampolla contiene:	Cada frasco ampolla contiene:
Metotrexato (como sal sódica) 50 mg	Metotrexato (como sal sódica) 500 mg	Metotrexato (como sal sódica) 1 g
Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,5	Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,5	Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,5

Acción terapéutica:

Antimetabolito. Antineoplásico e inmunomodulador.
Código ATC: LO1BA

Indicaciones:

METOTREXATO está indicado para el tratamiento de:

Enfermedades neoplásicas:

Coriocarcinoma gestacional, corioadenoma invasor y mola hidatiforme. Leucemia linfocítica aguda, como profilaxis de leucemia meníngea y como terapia de mantenimiento en asociación con otros quimioterápicos.

Tratamiento de leucemia meníngea.

Tratamiento de cáncer de mama, cáncer epidermoide de cabeza y cuello, micosis fungoide avanzada, cáncer de pulmón a células escamosas o a células pequeñas.

Linfoma no Hodgkin avanzado en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Tratamiento de carcinoma ovárico, carcinoma cervical, de vejiga y renal.

Tratamiento de osteosarcoma: está indicado en altas dosis con rescate de Leucovorina, en combinación con otros agentes, y en pacientes que ya han recibido tratamiento quirúrgico previo.

Tratamiento de casos avanzados de micosis fungoides.

Tratamiento de psoriasis: solamente está indicado para el tratamiento de psoriasis severas, recalcitrantes e incapacitantes, confirmadas por biopsias y/o consultas dermatológicas y que no responden a otras formas de terapias.

Tratamiento de artritis reumatoidea severa: activa, clásica con diagnóstico de certeza que no ha respondido a tratamientos convencionales. Antiinflamatorios no esteroides y corticoides pueden administrarse concomitantemente aunque pueden aumentar la toxicidad.

Los corticosteroides pueden suspenderse gradualmente si **Metotrexato** actúa favorablemente.

Acción farmacológica:

Metotrexato inhibe el ácido dihidrofólico reductasa; actúa principalmente durante la fase S de la división celular, por este mecanismo interfiere en la síntesis de ácidos nucleicos y la multiplicación celular. Los tejidos proliferativos son más sensibles a los efectos de **Metotrexato** por lo cual, las células malignas, que tienen mayor capacidad de reproducción, pueden disminuir su crecimiento sin daño irreversible sobre las células normales.

En artritis reumatoidea el mecanismo de acción no se conoce bien pero actuaría sobre la función inmune suprimiendo la producción de Interleukina 2 y por inhibición de la captación del ADN precursor por las células mononucleares.

Metotrexato mejora los síntomas de dolor, hinchazón y rigidez de la artritis reumatoidea pero no impide la evolución de la enfermedad. La mejoría clínica sintomática se obtiene en 3 a 6 semanas.

En la psoriasis actúa sobre el aumento de proliferación de las células epiteliales.

Farmacocinética:

Absorción: **Metotrexato** es completamente absorbido por cualquier

vía parenteral. Luego de una inyección intramuscular el pico de concentración plasmática se obtiene entre 30 y 60 minutos.

Distribución: luego de la administración intravenosa el volumen de distribución inicial es de 0,18 l/kg (18% del peso corporal) y el volumen de distribución constante es de aproximadamente 0,4 a 0,8 l/kg (40% a 80% del peso corporal) **Metotrexato** compete con el folato reducido en el transporte activo de membrana. A concentraciones séricas mayores de 100 μ moles predomina la difusión pasiva y aumenta la concentración intracelular.

La unión proteica es del 50%. **Metotrexato** no atraviesa la barrera hematoencefálica; para obtener concentraciones en LCR se debe administrar por vía intratecal.

Metabolismo: **Metotrexato** se metaboliza en el hígado y en las células, donde se almacena como poliglutamatos que pueden reconvertirse a **Metotrexato** por las enzimas hidrolasas. Pequeñas cantidades de **Metotrexato** poliglutamatos se mantienen en las células por extensos períodos. La permanencia en la célula y la duración de la acción varía entre los diferentes tejidos.

Una escasa porción de **Metotrexato** se metaboliza a 7 hidroximetotrexato. La vida media de **Metotrexato** es de 3 a 10 horas para pacientes que reciben menos de 30 mg/m². Para altas dosis de **Metotrexato** la vida media es de 8 a 15 horas.

Eliminación: La eliminación se realiza principalmente por riñón, y depende de la vía de administración y de la dosis.

En la administración intravenosa del 80% al 90% de la dosis se elimina sin cambios en la orina dentro de las 24 horas. Un 10% de la dosis se elimina por vía biliar. En disfunción renal o con el uso concomitante de ácidos orgánicos que se eliminan por secreción tubular se puede producir un aumento de los niveles séricos de **Metotrexato**.

A dosis altas el clearance de **Metotrexato** disminuye y es uno de los factores responsables de la toxicidad de **Metotrexato** sobre los tejidos normales, debido a que aumenta el tiempo de exposición de los tejidos a la droga.

La potencial toxicidad es reducida por la administración de Leucovorina cálcica durante la etapa final de eliminación de **Metotrexato**.

Metotrexato se elimina por leche materna.

Posología. Modo de administración:

Adultos y niños:

Vía parenteral (intravenosa, intramuscular, intrarterial, intraventricular o intratecal)

La posología debe ser establecida en función de la superficie corporal o del peso del paciente. En la administración intratecal o intraventricular no se debe superar los 15 mg por inyección.

La posología debe ser disminuida en caso de insuficiencia renal o hepática o de depresión de la hematopoyesis.

Las dosis superiores a 100 mg generalmente deben ser administradas mediante perfusión intravenosa con una duración que no exceda las 24 horas.

Una parte de la dosis puede ser administrada por inyección intravenosa inicial, como tratamiento de ataque. Todas las formas parenterales de **Metotrexato** pueden conservarse en la heladera durante 24 horas una vez reconstituida la solución.

Para la dilución pueden utilizarse los siguientes solventes: cloruro de sodio 0,9%, glucosa, cloruro de sodio y glucosa, solución Ringer y Ringer lactato.

Los esquemas posológicos son extremadamente variables en función de la situación clínica, particularmente en los que se utilizan dosis altas y los esquemas en los que se debe administrar Leucovorina cálcica para evitar la toxicidad sobre las líneas celulares normales.

Los ejemplos de la posología de **Metotrexato** en indicaciones particulares se describen a continuación.

Coriocarcinoma, corioadenoma, mola hidatiforme: 15-30 mg/día durante 5 días. Este esquema se puede repetir 3 a 5 veces según sea necesario, con intervalos libres de tratamiento de una o más semanas según los síntomas de toxicidad. La efectividad del tratamiento se evalúa por el dosaje de gonadotropina coriónica urinaria por 24 horas. Esta deberá disminuir a valores de 50 UI /24 hs.

Se recomiendan uno o dos ciclos de tratamiento, luego de la normalización de la gonadotropina coriónica.

Antes de cada tratamiento es conveniente un examen clínico completo.

Leucemia:

Inducción: 3,3 mg/m² de superficie corporal/día en combinación con 60 mg/m²/día de prednisona producen la remisión dentro de 4-6 semanas.

Mantenimiento: 30 mg/m² dos veces por semana por vía intramuscular ó 2,5 mg/kg vía intravenosa cada 14 días.

Leucemia meníngea en niños: 12 mg/m² por vía intratecal (dosis máxima 15 mg). La dosificación depende de la edad debido a la variación de la cantidad de líquido cefalorraquídeo según la edad.

Un esquema de dosificación es el siguiente:

<1 año	6 mg
1 año	8 mg
2 años	10 mg
3 años y > de 3 años	12 mg

La administración se hará cada 2-5 días hasta que el recuento de células en el líquido cefalorraquídeo se normalice, habitualmente durante 2 a 3 semanas.

Micosis fungoide: 50 mg una vez por semana ó 25 mg dos veces por semana, vía intramuscular. La eficacia de la terapia se evalúa por la clínica y el control hematológico.

Osteosarcoma:

Dosis inicial: 12 gramos/m² por vía intravenosa (infusión durante 4 horas).

Si no se alcanza un pico plasmático de **Metotrexato** de 10³ mol /l se debe aumentar la dosis a 15 g/m². (se debe instituir Leucovorina: 15 mg por vía oral cada 6 hs por 10 dosis a las 24 hs luego del inicio de **Metotrexato**) y a las 4, 5, 6, 7, 11, 12, 15, 16, 29, 30, 44 y 45 semanas luego de la cirugía. Si se presentan vómitos intratables por vía oral se debe instituir Leucovorina por vía IV ó IM a la misma dosis que por vía oral (15 mg cada 6 hs por 10 dosis). La terapia combinada con otros quimioterápicos pueden incluir doxorubicina, cisplatino, bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina.

Cáncer mamario: La posología usual es de 10 a 60 mg/m² de superficie corporal por vía intravenosa junto con otros agentes citostáticos en el curso de ciclos de tratamientos combinados en las formas avanzadas de cáncer de mama. Los mismos ciclos de tratamiento pueden ser utilizados como tratamiento adyuvante precoz después de mastectomía y/o radioterapia.

Cáncer de cabeza y cuello:

Dosis de 240 a 1080 mg/m² de superficie corporal por infusión intravenosa seguido de un tratamiento de rescate con Leucovorina cálcica antes de la cirugía o para el tratamiento de formas avanzadas.

Cáncer de vejiga:

La administración intravenosa o por infusión de 100 mg cada 1 o 2 semanas hasta la mejoría sintomática o la remisión total (no permanente).

Linfomas:

Los linfomas no Hodgkin como por ejemplo los linfomas en el

niño, pueden ser tratados por inyección intravenosa de 3 a 30 mg/kg (aprox. 90 a 900 mg/m²) de **Metotrexato** seguido de Leucovorina cálcica en las dosis mayores de **Metotrexato**.

De toda forma, debería ser utilizada una quimioterapia combinada en todos los estadios de la enfermedad.

Carcinoma broncogénico:

Perfusiones intravenosas de 20 a 100 mg/kg de **Metotrexato** deben ser incluidas en las combinaciones terapéuticas administradas cíclicamente en las formas avanzadas. La administración de altas dosis de **Metotrexato** seguidas de la administración de Leucovorina cálcica es también recomendada como tratamiento único.

Psoriasis: El paciente deberá ser exhaustivamente informado acerca de los riesgos de esta medicación y deberá ser controlado por el médico en forma permanente.

La dosis media usual es de 10 mg una vez por semana por vía intramuscular o intravenosa, que se puede incrementar a 25 mg una vez por semana hasta obtener una respuesta positiva.

Preparación de la solución: Reconstituir el polvo liofilizado, inmediatamente antes de usar, con un volumen adecuado de diluyente.

Uso intratecal: diluir en un medio estéril, libre de conservador, como cloruro de sodio para inyección al 0,9% o solución de Eliott, para obtener una concentración de 1 mg/ml.

Uso intramuscular: diluir en agua estéril para inyección, cloruro de sodio 0,9% o dextrosa al 5% para obtener una concentración de 25 a 50 mg/ml.

Uso intravenoso: utilizar dextrosa al 5% para preparar la solución.

Es conveniente reconstituir el liofilizado antes de cada administración y descartar la solución sobrante.

Contraindicaciones:

Insuficiencia hepática o renal severa.

Hipersensibilidad conocida al **Metotrexato**.

Embarazo.

Lactancia.

Pacientes que padecen alcoholismo u otra enfermedad hepática crónica.

Pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea que tienen evidencia de síndrome de inmunodeficiencia por laboratorio o que tienen discrasias sanguíneas previas tales como hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, anemia significativa.

Advertencias:

Metotrexato debe ser utilizado sólo por médicos experimentados en el uso de antimetabolitos.

Basado en la posibilidad de efectos adversos serios (algunas veces fatal):

Metotrexato debe utilizarse sólo en neoplasias con riesgo de vida o en psoriasis o artritis reumatoidea severa, recalcitrantes e inhabilitantes que no responden adecuadamente a otros tratamientos.

Se han reportados casos de desenlace fatal con el uso de **Metotrexato**.

Los pacientes deberán ser monitoreados estrictamente en las funciones hepáticas, pulmonares, renales y de médula ósea.

Los pacientes deben ser informados de los riesgos y de la necesidad de los controles médicos.

El uso de **Metotrexato** en pacientes con osteosarcoma deberá ser meticulosamente controlado.

Los regímenes de altas dosis para otras neoplasias no han sido totalmente evaluadas y su ventaja terapéutica no ha sido establecida.

Metotrexato con conservantes o a dosis altas no deben utilizarse para administración intratecal.

Metotrexato no debe utilizarse en mujeres embarazadas por la posibilidad de malformaciones o muerte fetal.

Pacientes con disfunción renal, ascitis o derrame pleural requieren cuidados especiales y en algunos casos disminución de la dosis o interrupción del tratamiento debido a una disminución de la eliminación de la droga.

Casos inesperados y severos de depresión de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal han sido reportados con el uso de dosis altas de **Metotrexato** junto con antiinflamatorios no esteroideos.

Metotrexato puede causar hepatotoxicidad, fibrosis y cirrosis con el uso prolongado. En los casos de psoriasis el diagnóstico y la detección de hepatotoxicidad debe realizarse por biopsias hepáticas en tanto que en casos de artritis reumatoidea se realizará por enzimas hepáticas.

Las lesiones pulmonares provocadas por **Metotrexato**, generalmente se manifiestan por tos seca improductiva y pueden requerir interrupción del tratamiento.

En casos de diarrea o estomatitis ulcerativa se debe interrumpir el tratamiento.

Se ha reportado la aparición de linfomas malignos durante el tratamiento con **Metotrexato**; en esos casos se debe suspender **Metotrexato** y realizar tratamiento apropiado.

Al igual que otros quimioterápicos **Metotrexato** puede provocar síndrome de lisis tumoral. Severas reacciones de piel han sido descritas.

Se han descrito infecciones oportunistas durante el tratamiento con **Metotrexato**, principalmente neumonía por *Pneumocystis carinii*.

METOTREXATO debe ser administrado por un médico oncólogo u oncohematólogo. La preparación de soluciones inyectables de citotóxicos debe ser realizada por personal especializado, con conocimiento de los medicamentos a utilizar y en condiciones que aseguren la protección del medio ambiente, sobre todo la protección del personal que los manipulan. Se necesita un compartimento destinado para este uso. Abstenerse de fumar, comer o beber en este lugar.

Las personas que estén en contacto deben disponer de un uniforme de material apropiado de mangas largas, máscara, gorro, anteojos de protección y guantes estériles y descartables. Debe tener contenedores y bolsas de residuos con etiquetas.

La eliminación de los residuos contaminados debe hacerse por incineración en lugares apropiados.

Las mujeres embarazadas deben ser advertidas y evitar el manejo de citotóxicos.

Precauciones:

Debido al alto grado de toxicidad del **Metotrexato** se debe estar alerta ante la aparición de los síntomas para la discontinuación o disminución de la dosis. En estos casos la reiniciación del tratamiento con **Metotrexato** se debe realizar con precaución. La farmacología clínica de **Metotrexato** en ancianos no ha sido bien estudiada. Debido a la disminución de las funciones hepática y renal en este grupo etario es recomendable iniciar el tratamiento con dosis menores y detectar tempranamente los signos de toxicidad.

Interacciones medicamentosas:

- Antiinflamatorios no esteroideos: el uso conjunto con **Metotrexato** a dosis altas eleva los niveles séricos de **Metotrexato** provocando un aumento de la toxicidad. Se han reportado casos graves de depresión medular y toxicidad gastrointestinal. El uso de **Metotrexato** a bajas dosis con AINEs y salicilatos debe realizarse con precaución igualmente.
- **Metotrexato** se une parcialmente a la albúmina plasmática. Las drogas que pueden desplazarlo de su unión como salicilatos, fenilbutazona, fenitoína y sulfonamidas pueden incrementar su toxicidad.
- Probenecid disminuye el transporte tubular de **Metotrexato** por lo cual se debe utilizar con precaución.
- En pacientes con osteosarcoma al combinar altas dosis de **Metotrexato** con otros quimioterápicos como cisplatino se aumenta el riesgo de nefrototoxicidad.
- Penicilinas: el uso conjunto reduce el clearance de **Metotrexato** con riesgo de toxicidad hemática y gastroenterológica.
- Etritinato y otros retinoides aumentan el riesgo de hepatotoxicidad de **Metotrexato**.
- **Metotrexato** aumenta los niveles séricos de teofilina.
- Vitaminas que contengan ácido fólico contrarrestan la acción de **Metotrexato**.
- Asparaginasa: el uso junto a **Metotrexato**, puede bloquear los efectos del **Metotrexato** por inhibición de la replicación celular; esta inhibición de la acción del **Metotrexato** aparentemente se corre-

laciona con la supresión de las concentraciones de asparaginasa. Algunos estudios indican que la administración de Asparaginasa 9 a 10 días antes o durante 24 hs después de la dosis de **Metotrexato** no produce tal inhibición del efecto antineoplásico y puede reducir los efectos gastrointestinales y hematológicos del **Metotrexato**.

- Medicamentos que causan discrasias sanguíneas: los efectos leucopénicos y/o trombocitopénicos del **Metotrexato** pueden incrementarse con la terapia concurrente o reciente si estos medicamentos causan los mismos efectos; el ajuste de la dosis de **Metotrexato**, si es necesario, debe estar basado sobre el recuento sanguíneo.
- Otros depresores de la médula ósea o radioterapia: puede producirse depresión medular aditiva, cuando dos o más depresores de la médula ósea son usados concurrentemente o consecutivamente, debe requerirse reducción de la dosis. Se ha reportado leucoencefalopatía luego de la administración IV de **Metotrexato** a pacientes que han recibido irradiación craneoespinal.
- *Citarabina*: la administración de citarabina 48 hs antes o 10 minutos después de la iniciación de la terapia con **Metotrexato** puede provocar un efecto citotóxico sinérgico, no obstante, la evidencia es inconclusa y se recomienda el ajuste de la dosis basado en el monitoreo hematológico de rutina.
- *Vacunas a virus muertos*: debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos con la terapia con **Metotrexato**, la respuesta anticuerpo a la vacuna puede estar disminuida. El intervalo entre la interrupción de los medicamentos que causan inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y del tipo de medicamento inmunosupresor usado, la enfermedad subyacente, y otros factores y se estima que varía de 3 meses a 1 año.
- *Vacunas a virus vivos*: debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con **Metotrexato**, su uso junto a una vacuna a virus vivos, puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, incrementar los efectos colaterales/adversos del virus de la vacuna y/o disminuir la respuesta anticuerpo del paciente a la vacuna; la inmunización de estos pacientes se debe efectuar sólo con extrema precaución después de una cuidadosa revisión del estado hematológico del paciente y sólo con el conocimiento y consentimiento del médico que maneja la terapia. El intervalo entre la interrupción de los medicamentos que causan inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y del tipo de medicamento inmunosupresor usado, la enfermedad subyacente, y otros factores y se estima que varía de 3 meses a 1 año. Los pacientes con leucemia en remisión no deberían recibir vacunas a virus vivos hasta al menos 3 meses después de su última quimioterapia. La inmunización con la vacuna oral contra polio, también debe ser postergada en personas en estrecho contacto con el paciente, especialmente miembros familiares.
- *Aciclovir parenteral*: la administración junto a **Metotrexato** intratecal, puede provocar anomalías neurológicas, se debe usar con mucha precaución.
- *Alcohol u otros medicamentos hepatotóxicos*: su combinación puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad.
- *Alopurinol, colchicina o sulfipirazona*: el **Metotrexato** puede aumentar la concentración de ácido úrico en sangre, es necesario ajustar la dosis de los agentes antigotosos para el control de hiperuricemia y de gota, para prevenir o revertir la hiperuricemia inducida por **Metotrexato**, se prefiere el allopurinol, debido al riesgo de nefropatía por ácido úrico con los agentes antigotosos uricosúricos.
- *Anticoagulantes, cumarínicos o derivados de la indadiona*: **Metotrexato** puede incrementar la actividad anticoagulante y/o incrementar el riesgo de hemorragias como resultado de la disminución de la síntesis hepática de los factores de la coagulación e interferencia con la formación de plaquetas.
- La deficiencia de folato incrementa la toxicidad de **Metotrexato**. Trimetoprima-sulfametaxazol rara vez aumentan la toxicidad probablemente por un efecto antifolato.

Interacción e influencia sobre pruebas de laboratorio:

Para detectar en forma temprana efectos tóxicos se debe realizar un

estudio completo de laboratorio antes de comenzar el tratamiento con **Metotrexato**.

Durante el tratamiento de artritis reumatoidea se debe monitorear mensualmente valores hematológicos, renales y hepáticos.

El monitoreo deberá ser más frecuente en caso de neoplasias.

Aumento transitorio de las enzimas hepáticas son frecuentes. El aumento persistente de los test de función hepática indica toxicidad hepática.

Ensayo para folato: el **Metotrexato** puede inhibir el organismo usado en el ensayo e interfiere con la detección de deficiencia de ácido fólico.

Carcinogenicidad - Mutagenicidad - Fertilidad:

Las neoplasias secundarias son efectos retardados potenciales de muchos agentes antineoplásicos, aunque no está claro si el efecto está relacionado con su acción mutagénica o inmunosupresiva.

El efecto de la dosis y la duración de la terapia también es desconocido, aunque el riesgo parece incrementar con el uso a largo plazo. Aunque la información es limitada, los datos disponibles parecen indicar que el riesgo carcinógeno es más grande con los agentes alquilantes.

Se ha descubierto que los antimetabolitos son carcinogénicos en los animales, y pueden estar asociados con un mayor riesgo de desarrollo de carcinomas secundarios en los humanos, aunque este riesgo parece ser menor que con los agentes alquilantes.

Los estudios carcinogénicos con **Metotrexato** en los animales, han sido inconclusos. No obstante, hay evidencias que el **Metotrexato** causa daño cromosómico a células somáticas animales y a células de la médula ósea humana.

Puede disminuir la fertilidad y provoca oligospermia.

Embarazo: **Metotrexato** atraviesa la placenta y se sabe que causa efectos adversos sobre el feto. **Metotrexato** es un potente agente abortivo (embarazo FDA, categoría X).

1er. trimestre: generalmente se recomienda siempre que sea posible, evitar el uso de antineoplásicos, especialmente en terapias combinadas y durante el 1er. trimestre. Aunque la información es limitada debido a los pocos ejemplos de administración de la droga durante el embarazo, la relación riesgo/beneficio debe ser considerada debido al potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico de estos medicamentos.

Otros riesgos que corre el feto incluyen reacciones adversas vistas en adultos. Además existe la posibilidad que el tratamiento con antineoplásicos durante el embarazo pueda tener efectos latentes en la descendencia, los cuales pueden aparecer años más tarde.

En general durante la terapia con drogas citotóxicas, se recomienda el uso de anticonceptivos no hormonales.

Lactancia: **Metotrexato** se excreta por la leche materna, por lo cual está contraindicado en este período

Pediatría: la seguridad y eficacia no se ha determinado en niños.

Efectos adversos:

En general, la incidencia y la severidad de efectos adversos agudos están relacionados con la dosis y con la frecuencia de administración. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal.

Otros reacciones frecuentemente reportadas son malestar, fatiga, frío y fiebre, mareos y disminución de resistencia a la infección. Otros efectos incluyen:

Digestivos: gingivitis, faringitis, estomatitis, anorexia, vómitos, diarrea, hematemesis, melena, ulceración y hemorragia gastrointestinal, enteritis y pancreatitis.

Cardiovasculares: pericarditis, derrame pericárdico, hipotensión, tromboembolismo (de cualquier sistema corporal, tanto arterial como venoso).

Sistema nervioso central: cefaleas, somnolencia, visión borrosa, afasia, hemiparesia, parestias y convulsiones.

Ocasionalmente alteraciones cognitivas, cambios de humor, sensación craneal inusual, leucoencefalopatía o encefalopatía.

Infecciones: ocasionalmente neumocystis carinii es lo más común de las infecciones oportunistas.

Luego se incluyen nocardiasis, histoplasmosis, criptococosis, herpes zoster, herpes simplex, hepatitis.

Oftalmología: conjuntivitis, cambios visuales de etiología desconocida.

Respiratorias: ocasionalmente neumonitis intersticial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Piel y faneras: rash eritematoso, prurito, urticaria, fotosensibilidad, cambios en la pigmentación de la piel, alopecia, equimosis, telangiectasias, acné forunculo, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, necrosis dérmica y dermatitis exfoliativa.

Urogenitales: nefropatía severa o insuficiencia renal, cistitis, hematuria, ovogénesis o espermatogénesis defectuosa, oligospermia transitoria, disfunción menstrual, ginecomastia, infertilidad, aborto, defectos fetales.

Otras reacciones raras relacionadas a **Metotrexato** incluyen nodulosis, vasculitis, artralgias, mialgias, pérdida de libido, impotencia, diabetes, osteoporosis, linfomas reversibles y síndrome de lisis tumoral.

Sobredosis:

El tratamiento de una sobredosis accidental se debe realizar con Leucovorina cálcica que disminuye la toxicidad y contrarresta la acción de **Metotrexato**. Leucovorina se debe administrar tan pronto como sea posible. Cuando más tiempo transcurra menores el efecto de Leucovorina. El monitoreo de la concentración de **Metotrexato** plasmático es fundamental para la administración de Leucovorina.

En casos de sobredosis masiva puede ser necesario hidratación y alcalinización urinaria para evitar el depósito de **Metotrexato** y sus metabolitos en los túbulos renales. La diálisis peritoneal o la hemodiálisis no son efectivas.

Sobredosis intratecal puede requerir soportes clínicos intensivos, altas dosis de Leucovorina, diuréticos alcalinos, drenaje de líquido cefalorraquídeo y perfusión ventriculolumbar.

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños."

Conservar a una temperatura entre 15 y 30°C y protegido de la luz.

Reconstituir antes de usar y descartar la porción no utilizada.

"Este medicamento debe ser administrado únicamente por un médico oncólogo u oncohematólogo."

Presentación:

Polvero liofilizado para inyectable:

Metotrexato Microsules 50 mg: 1 frasco ampolla

Metotrexato Microsules 500 mg: 1 frasco ampolla

Metotrexato Microsules 1 g: 1 frasco ampolla

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 51.087

Director Técnico: Gabriel Saez, Farmacéutico.

Elaboración: Palpa 2870/78, CABA

Fecha última revisión: 24/09/2003