

Artrait® Inyectable

Metotrexato 15, 20 y 25 mg

Inyectable

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA - INDUSTRIA ARGENTINA.

FORMULA CUALI CUANTITATIVA:

Artrait® 15 mg/2ml, frascos ampolla: Cada frasco-ampolla contiene: Metotrexato (como Sal Sódica) 15 mg, excipientes: Cloruro de Sodio, Hidróxido de Sodio c.s.p pH 8,5, Agua para inyectables, c.s.p 2ml

Artrait® 20 mg/2,67 ml, frascos ampolla: Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato (como Sal Sódica) 20 mg, excipientes Cloruro de Sodio, Hidróxido de Sodio c.s.p pH 8,5, Agua para Inyectables, c.s.p 2,67ml.

Artrait® 25 mg/1 ml, frascos ampollas: Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato (como Sal Sódica) 25 mg, excipientes Cloruro de Sodio, Hidróxido de Sodio c.s.p pH 8,9, Agua para Inyectables c.s.p 1ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Antimetabolito.

Clasificación ATC L01 BA01.

PROPIEDADES.

El metotrexato inhibe la enzima reductasa del ácido dihidrofólico. Los dihidrofolatos deben ser reducidos a tetrahidrofolatos por su enzima antes que puedan ser utilizados como portadores de grupos de un carbono en la síntesis de nucleótidos de la purina y timidilato. Por lo tanto, metotrexato interfiere con la síntesis, reparación y replicación celular del ADN. Los tejidos activamente proliferativos como las células malignas, médula ósea, células fetales, mucosa bucal e intestinal, 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 la mayoría de los tejidos, metotrexato puede deteriorar el crecimiento maligno sin daño irreversible para los tejidos normales.

El mecanismo de acción en la artritis reumatoidea se desconoce; puede afectar la función inmune. Dos informes describen la inhibición in vitro de metotrexato de la absorción del precursor del ADN por células mononucleares estimuladas y otros describen, en poliartritis en animales, la corrección parcial por metotrexato de la hipo-respuesta de células del bazo y la producción suprimida de IL-2. No obstante, otros laboratorios no han podido demostrar efectos similares. En pacientes con artritis reumatoidea, los efectos de metotrexato sobre la inflamación y sensibilidad de las articulaciones pueden ser observados ya desde las 3 a 6 semanas. Aunque metotrexato mejora claramente los síntomas de inflamación (dolor, hinchazón, rigidez), no hay evidencia que produzca remisión de la artritis reumatoidea ni que tenga efecto beneficioso sobre erosiones óseas y otros cambios radiológicos que resulten en el uso deteriorado de las articulaciones, incapacidad funcional y deformación. La mayoría de los estudios de metotrexato en pacientes



con artritis reumatoidea son de plazo relativamente corto (3-6 meses). Datos limitados sobre estudios prolongados indican que se mantiene una mejoría inicial durante 2 años como mínimo con la terapia continuada. En psoriasis, el ritmo de producción de las células epiteliales en la piel está generalmente aumentado sobre la piel normal. Esta diferencia en los ritmos de proliferación es la base del uso de metotrexato para controlar los procesos psoriásicos.

Metotrexato en altas dosis, seguido de rescate con leucovorina, es utilizado como parte del tratamiento de pacientes con osteosarcoma no metastásico. La razón original para la terapia con altas dosis de metotrexato se basó en el concepto del rescate selectivo de tejidos normales por leucovorina. La evidencia más reciente sugiere que altas dosis de metotrexato pueden también vencer la resistencia de metotrexato causada por el deterioro del transporte activo, la actividad disminuida de la enzima reductasa del ácido dihidrofólico para metotrexato, los niveles aumentados de la enzima reductasa del ácido dihidrofólico resultantes de la amplificación de genes o la poliglutamación disminuida de metotrexato. El mecanismo actual de acción se desconoce.

FARMACOCINÉTICA.

Absorción. En adultos, la absorción oral parece estar relacionada con la dosis. Los niveles pico en suero son alcanzados dentro de 1 a 2 horas. Con dosis de 30 mg/m² ó menos, metotrexato es generalmente bien absorbido con una biodisponibilidad promedio de alrededor del 60%. La absorción de dosis superiores a los 80 mg/m² es significativamente menor, posiblemente a causa de un efecto de saturación. En niños leucémicos, la absorción oral ha variado ampliamente (23% al 95%). Se ha informado una diferencia de 20 veces entre los niveles pico más alto y más bajo (C_{max}: 0,11 a 2,3 μmolar después de una dosis de 20 mg/m²). También se ha notado una significativa variación entre individuos en el tiempo para alcanzar la concentración pico (T_{max}: 0,67 a 4 horas después de una dosis de 15 mg/m²) y fracción de dosis absorbida. La ingesta de comida ha demostrado retrasar la absorción y reducir la concentración pico.

Distribución. Después de la administración intravenosa, el volumen inicial de distribución es de aproximadamente 0,18 l/kg (18% del peso del cuerpo) y el volumen estable de distribución es de aproximadamente 0,4 a 0,8 l/kg (40% al 80% del peso del cuerpo). Metotrexato compete con los folatos reducidos por el transporte activo a través de las membranas celulares por medio de un proceso simple de transporte activo mediado por el portador. Con concentraciones en suero superiores a 100 μmoles, la difusión pasiva se vuelve un paso importante por el cual se logran concentraciones intracelulares efectivas.

El metotrexato en suero se une aproximadamente un 50% a las proteínas. Los estudios de laboratorio demuestran que puede ser desplazado de la albúmina del plasma por varios compuestos incluyendo sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol y fenitoína.

Metotrexato no penetra la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas cuando es administrado por vía oral o parenteral. Altas concentraciones de la droga en fluido cerebro espinal pueden ser alcanzadas por la administración intratecal. En perros, las concentraciones en fluido sinovial después de dosis orales fueron más altas en las articulaciones inflamadas que en las que no lo estaban. Aunque los salicilatos no interfieren con esta penetración, el tratamiento previo con prednisona redujo la penetración en las articulaciones inflamadas a nivel de las articulaciones normales.

Metabolismo. Después de la absorción, metotrexato sufre metabolismo hepático e intracelular a formas poliglutamadas que pueden ser nuevamente convertidas en metotrexato por enzimas hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y la timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante períodos prolongados. La retención y prolongada duración de acción de estos metabolitos activos varían entre las diferentes células, tejidos y tumores. Una pequeña cantidad de metabolismo de 7-hidroximetotrexato puede ocurrir a las dosis comúnmente prescritas. La acumulación de este metabolito puede volverse significativa a las altas dosis empleadas en

pacientes con sarcoma osteogénico. La solubilidad acuosa de 7-hidroximetotrexato es 3 a 5 veces inferior que la del compuesto madre. Metotrexato es parcialmente metabolizado por la flora intestinal después de la administración oral.

Vida media. La vida media terminal informada para metotrexato es de aproximadamente 3 a 10 horas para pacientes que reciben tratamiento para la psoriasis o artritis reumatoidea o terapia antineoplásica de dosis bajas (menos de 30 mg/m²). Para pacientes que reciben altas dosis de metotrexato, la vida media terminal es de 8 a 15 horas.

Excreción. La excreción renal es la principal vía de eliminación y es dependiente de la dosis y vía de administración. Con la administración I.V., del 80 al 90% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina dentro de las 24 horas. Hay limitada excreción biliar que llega al 10 % o menos de la dosis administrada. Se ha propuesto la recirculación enterohepática de metotrexato. La excreción renal ocurre por filtración glomerular y secreción tubular activa. Se ha observado eliminación no lineal debido a la saturación de la reabsorción tubular renal en pacientes psoriásicos que recibían dosis entre 7,5 y 30 mg.

La función renal deteriorada, como así también el uso concurrente de drogas tales como ácidos orgánicos débiles que también sufren secreción tubular, pueden marcadamente aumentar los niveles de metotrexato en suero. Se ha informado una excelente correlación entre la depuración de metotrexato y la depuración de creatinina endógena. Los porcentajes de depuración de metotrexato varían ampliamente y generalmente están disminuidos con dosis más elevadas.

Se ha identificado un retraso en la depuración de la droga como uno de los factores principales responsables de la toxicidad de metotrexato. Se ha postulado que la toxicidad de metotrexato para los tejidos normales depende más de la duración de la exposición a la droga que del nivel pico alcanzado. Cuando un paciente presenta retraso en la eliminación de la droga debido a función renal comprometida, una efusión del tercer espacio u otras causas, las concentraciones de metotrexato en suero pueden permanecer elevadas durante períodos prolongados. El potencial de toxicidad de regímenes de altas dosis o el retraso en la excreción son reducidos por la administración de leucovorina cálcica durante la fase final de la eliminación de metotrexato del plasma.

El control farmacocinético de las concentraciones de metotrexato en suero puede ayudar a identificar a aquellos pacientes que presentan alto riesgo de toxicidad por metotrexato y a ayudar al ajuste adecuado del dosaje de leucovorina.

Se ha detectado metotrexato en la leche materna. La relación más alta de la concentración leche: plasma fue de 0,08:1.

INDICACIONES.

Neoplasias: Metotrexato está indicado en el tratamiento de coriocarcinoma gestacional, coriandoma destruens y mola hidatidiforme.

Metotrexato está indicado en la Leucemia Linfocítica Aguda, como agente profiláctico de leucemia meníngea, y también como terapia de mantenimiento en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Metotrexato es utilizado solo o junto con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, micosis fungoide avanzada, y cáncer de pulmón, especialmente de células escamosas y pequeñas.

También puede utilizarse en combinación con otras drogas en el tratamiento del Linfoma No Hodgkin en estadio avanzado.

En altas dosis, seguido del rescate con Leucovorina, el Metotrexato es efectivo en prolongar la remisión en pacientes con osteosarcoma no metastásico, a quienes se le ha resecado o amputado el tumor.

Psoriasis: El Metotrexato está indicado en el control sintomático de la Psoriasis avanzada, recalcitrante, resistente a otras terapias, pero únicamente si se ha llegado al diagnóstico me-

diante biopsia. Es fundamental tener en claro que la aparición de psoriasis no se debe a una enfermedad concomitante que afecte la respuesta inmune.

Artritis reumatoidea: El Metotrexato está indicado en el manejo de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa y severa, o en niños con artritis reumatoidea juvenil poliarticular, siempre y cuando estos últimos no hayan presentado mejorías en respuesta al tratamiento con AINES.

Se pueden utilizar concomitantemente con Metotrexato, algunos AINES o bajas dosis de esteroides, aunque la posibilidad de toxicidad resultante de la combinación no ha sido estudiada en profundidad.

Se puede discontinuar la terapia con esteroides en aquellos pacientes que responden al tratamiento con Metotrexato. El uso simultáneo de Metotrexato con Oro, Penicilamina, Hidroxicloroquina, Sulfasalazina u otros agentes citotóxicos, no ha sido estudiado en profundidad, y puede aumentar la posibilidad de efectos adversos.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.

Enfermedades neoplásicas. Administrar por vía oral siempre que se requieran dosis bajas, pues la absorción es rápida y los niveles séricos obtenidos son efectivos. El inyectable puede ser administrado por vía i.m. e i.v., intraarterial, subcutánea o intratecal.

Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares. Metotrexato deberá ser administrado por vía oral o intramuscular en dosis de 15 a 30 mg diariamente durante 5 días. Esta dosis se puede repetir 3 a 5 veces como sea requerido, con períodos de descanso de una o más semanas entre cada curso de aplicación, hasta que aparezca cualquier signo de toxicidad. La efectividad de la terapia es ordinariamente evaluada por análisis cuantitativos en orina de 24 horas de gonadotrofina coriónica, la cual vuelve a ser normal o menor que 50 U.I. en 24 horas, usualmente luego del 3er. o 4to. curso de tratamiento, y usualmente es seguida por una completa resolución de las lesiones medibles en 4 a 6 semanas. Se recomiendan 1 ó 2 ciclos más de tratamiento con metotrexato luego de la normalización de la gonadotrofina coriónica. Luego de cada ciclo de aplicación de la droga, es fundamental asegurar el estado clínico del paciente. Se ha informado como factibles la combinación de terapia cíclica de metotrexato con otras drogas antitumorales. Debido a que una mola hidatiforme puede preceder a un coriocarcinoma, es recomendable quimioterapia profiláctica con metotrexato. El corioadenoma destruens puede ser considerado una forma invasiva de la mola hidatiforme. El metotrexato debe ser administrado en este estadio de la enfermedad en dosis similares a las recomendadas para coriocarcinoma.

Leucemia. La leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes es la que presenta mayor respuesta a la quimioterapia. En pacientes adultos, la remisión clínica es más dificultosa de obtener y es muy común una posterior recaída. El metotrexato solo o en combinación con esteroides fue usado inicialmente para inducir la remisión de leucemias agudas linfoblásticas. Las terapias con corticosteroides más recientes en combinación con otras drogas antileucémicas o en combinaciones cíclicas incluyendo metotrexato, aparentemente producen una remisión más rápida y efectiva. Cuando fue usado para inducción en dosis de 3,3 mg/m², en combinación con prednisona 60 mg/m², en forma diaria, se produjo remisión en el 50% de los pacientes tratados, en un período de 4 a 6 semanas. El metotrexato en combinación con otros agentes es la droga de elección para mantener la seguridad de remisión inducida por drogas. Cuando se logra la remisión y se tuvieron en cuenta los cuidados de soporte que aseguraron un estado clínico general de alivio, se deberá comenzar la terapia de mantenimiento administrando metotrexato 2 veces semanalmente, tanto por vía oral como intramuscular en dosis de 30 mg/m²/semana. También se puede administrar por vía endovenosa en dosis de 2,5 mg/kg cada 14 días. Si llega a ocurrir una recaída, se puede obtener usualmente una reanudación de la remisión repitiendo el régimen de inducción inicial.

Leucemia meníngea. En el tratamiento o profilaxis de leucemia meníngea, el metotrexato

deberá ser administrado por vía intratecal, diluido en solución de cloruro de sodio 0,9% para obtener una concentración de 1 mg/ml. El fluido cerebroespinal es dependiente de la edad y no de la superficie corpórea. La administración de metotrexato intratecal a dosis de 12 mg/m² (máximo 15 mg) Provoca en niños una baja concentración de metotrexato en el fluido cerebro espinal y una reducida eficacia. En adultos provoca altas concentraciones y neurotoxicidad. El siguiente esquema da el régimen de dosificación basado en la edad en lugar de la superficie corpórea:

Edad (años)	Dosis (mg)
menor a 1	6
1	8
2	10
3 ó más	12

Debido a que el fluido cerebro espinal disminuye en pacientes ancianos, se deberá reducir la dosis en tales pacientes. Para el tratamiento de leucemia meníngea, la administración por vía intratecal de metotrexato deberá ser por intervalos de 2 a 5 días. Sin embargo, la administración a intervalos de menos de una semana puede provocar incremento de toxicidad subaguda. El metotrexato se deberá administrar hasta que el recuento de células en el fluido cerebro espinal vuelva a ser normal. En este momento es recomendable la aplicación de una dosis adicional. Como profilaxis de leucemia meníngea, la dosis es la misma que para el tratamiento, excepto por los intervalos de administración. Con la aplicación de cualquier inyección intratecal puede ocurrir la aparición de reacciones secundarias adversas, comúnmente de carácter neurológico. Altas dosis pueden ocasionar convulsiones. El metotrexato administrado por vía intratecal aparece significativamente en el sistema circulatorio y puede ocasionar toxicidad sistémica. Por lo tanto, la terapia antileucémica con la droga deberá ser ajustada apropiadamente, reducida o discontinuada. En caso de leucemias que involucren al SNC se deberá tratar con radioterapia, pues la quimioterapia intratecal puede no responder.

Linfomas. En los tumores de Burkitt, estadíos I y II, el metotrexato puede producir prolongación de la remisión en algunos casos. La dosis recomendada es de 10 a 25 mg/día por vía oral, durante 4 a 8 días. Para el estadio III, el metotrexato es comúnmente dado conjuntamente con otros agentes antitumorales. El tratamiento en todos los estadíos usualmente consiste en varios cursos de aplicación de la droga interpuestos con 7 a 10 días de descanso. Linfosarcomas en estadio III pueden requerir 0,625 a 2,5 mg/kg/día.

Micosis fúngica. La terapia con metotrexato produce remisión clínica en la mitad de los casos tratados. La dosis usual es de 2,5 a 10 mg diarios por vía oral durante semanas o meses. Los niveles de dosificación y ajuste de dosis (reducción o cesación) están basados por la respuesta del paciente y el monitoreo hematológico. Se pueden administrar también en forma intramuscular en dosis de 50 mg/semana ó 25 mg 2 veces por semana.

Osteosarcoma. Se requiere la administración de varios agentes quimioterápicos citotóxicos para lograr un ajuste efectivo de la quimioterapia. Además de altas dosis de metotrexato junto con leucovorina, se deberá administrar doxorubicina, cisplatino y la combinación de bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina (BCD) en las dosis y esquema dados en la tabla siguiente. La dosis de arranque para altas dosis de metotrexato es de 12 g/m². Si esta dosis no es suficiente para producir un pico de concentración sérica de metotrexato de 1 μ molar al final de la infusión, la dosis se deberá aumentar a 15 g/m² en tratamientos subsecuentes. Si el paciente vomita o no tolera la medicación oral, se deberá administrar leucovorina por vía I.V. o I.M.

Cuando se deban administrar altas dosis de metotrexato, se deberán observar cuidadosamente

las siguientes indicaciones:

1.- La medicación de metotrexato se deberá suspender si: el recuento de glóbulos blancos es menor a 1.500/ μ l. El recuento de neutrófilos es menor a 200/ μ l. El recuento de plaquetas es menor a 75.000/ μ l. Los niveles de bilirrubina sérica son mayores a 1,2 mg/dl. Los niveles de SGPT son mayores a 450 U. Si se observa mucositis, hasta que exista evidencia de cura. En presencia de efusión pleural persistente, se deberá drenar antes de la infusión.

2.- Se deberá asegurar una adecuada función renal: la creatinina sérica deberá ser normal, y la depuración deberá ser mayor a 60 ml/min, antes de comenzar la terapia.

Druga	Dosis	Semanas de tratamiento luego de la cirugía
Metotrexato	12g/m ² infusión de 4 horas (dosis de arranque)	4, 5, 6, 7, 11, 12, 15, 16, 29, 30, 44, 45
Leucovorina	15 mg/6 horas para 10 dosis de arranque a las 24 horas de comenzar la infusión de metotrexato	
Doxorubicina como única droga	30 mg/m ² /día I.V. x 3 días	8,17
Doxorubicina Cisplatino	50 mg/m ² I.V. 100 mg/m ² I.V.	20, 23, 33, 36
Bleomicina	15 U/ m ² I.V. x 2 días	2, 13, 26, 39, 42
Ciclofosfamida	600 mg/m ² I.V. x 2 días	2, 13, 26, 39, 42
Dactinomicina	0,6 mg/m ² I.V. x 2 días	2, 13, 26, 39, 42

La creatinina sérica deberá ser determinada antes de cada curso de terapia subsecuente. Si la creatinina sérica ha presentado un incremento del 50% o más comparado con el valor anterior, la depuración de creatinina deberá ser mayor que 60 ml/min (siempre que los niveles de creatinina sérica estén dentro de los rangos normales).

3.- Los pacientes deberán estar bien hidratados, y deberán estar tratados con bicarbonato sódico para la alcalinización de la orina: administrar 1 ml/m² de líquido I.V. durante 6 horas antes de comenzar la infusión con metotrexato. Continuar la hidratación a razón de 125 ml/m²/hora (3 litros/m²/día) durante la infusión de metotrexato y completar durante 2 días luego de la infusión. Alcalinizar la orina para mantener el pH alrededor de 7 durante la terapia con metotrexato y leucovorina cálcica. Esto se puede realizar con la administración de bicarbonato de sodio por vía oral o por incorporación en una solución I.V. separada.

4.- Repetir la creatinina sérica y el metotrexato sérico a las 24 horas de comenzado el tratamiento y por lo menos diariamente hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 0,05 μ molar.

5.- Ver tabla de guía para el dosaje de leucovorina cálcica basada en los niveles de metotrexato. Los pacientes con antecedentes de eliminación temprana de metotrexato pueden desarrollar una falla renal no reversible de tipo oligúrica. Estos pacientes, además de una terapia adecuada con leucovorina, requieren una hidratación continua y una alcalinización de la orina; además se los deberá monitorear cuidadosamente para determinar el estado de los líquidos y electrolitos, hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 0,05 μ molar y se haya resuelto la falla renal.

Situación clínica	Estudios de laboratorio	Dosis de leucovorina y duración
Eliminación normal de metotrexato	Nivel de metotrexato aproximadamente 10 μ molar a las 24 hs de la administración, 1 μ molar a las 48 hs y menos de 0,2 μ molar a las 72 hs.	15 mg por vía oral, muscular o endovenosa cada 6 hs durante 60 hs (10 dosis comenzando a las 24 hs de comenzar la infusión de metotrexato).
Eliminación tardía de metotrexato	Nivel de metotrexato sérico alrededor de 0,2 μ molar a las 72 hs y más de 0,05 μ molar a las 96 hs luego de la administración.	15 mg por vía oral, muscular o endovenosa continua hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 0,05 μ mol con metotrexato.
Eliminación temprana de metotrexato o injuria renal aguda	Nivel de metotrexato sérico alrededor de 50 μ molar o más a las 24 hs o de 5 μ molar o más a las 48 hs luego de la administración, un 100 % o más de incremento en los niveles séricos de creatinina luego de la administración de metotrexato (por ejemplo un incremento de 0,5 mg/dl a 1 mg/dl ó más).	150 mg por vía i.v. cada 3 hs, hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 1 μ molar, luego 15 mg cada 3 hs, hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 0,05 μ molar.

1.- Algunos pacientes presentan anomalías en la función renal luego de la administración de metotrexato, lo cual es significativo pero menos severo que la anomalía anterior. Esta anomalía puede o no estar asociada con toxicidad clínica significativa. Si se observara, la terapia con leucovorina deberá extenderse 24 horas más (total 14 dosis en 84 horas), en subsecuentes cursos de la terapia. Se deberá tener en cuenta cuando los análisis de laboratorio den anormales, o cuando exista toxicidad clínica, la posibilidad de que el paciente esté tomando otra medicación que puede interactuar con metotrexato (por ej., medicación que pueda interferir en la unión de metotrexato a la albúmina sérica o eliminación).

2.- Psoriasis y artritis reumatoidea. Los pacientes deberán estar bien informados de los riesgos involucrados y estar bajo constante supervisión médica (ver **PRECAUCIONES**). Se deberá realizar al paciente antes, durante y luego de comenzar el tratamiento un historial de la función renal, hepática, hematológica y pulmonar, revisión clínica y análisis de laboratorio (ver **PRECAUCIONES**). Se deberán tomar precauciones para evitar la concepción durante la terapia con metotrexato (ver **PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES**). Se deberá administrar inicialmente una dosis de prueba antes del tratamiento regular para minimizar los efectos de sensibilidad y reacciones adversas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). La máxima mielosupresión ocurre usualmente a los 7 a 10 días.

3.- Psoriasis. La dosis de comienzo recomendada es 10 a 25 mg/semana como única dosis por vía oral y, hasta que se logre una adecuada respuesta, 2,5 mg/12 horas (3 dosis). Las dosis a dar en cada una de las opciones pueden ser gradualmente ajustadas hasta obtener una respuesta clínica adecuada; puede llegar hasta 30 mg/semana. Una vez obtenida la respuesta clínica óptima, puede ser reducida hasta la mínima cantidad de droga a administrar con los períodos más largos posibles de descanso. El uso de metotrexato permite retornar a la terapia tópica.

4.- Artritis reumatoidea. La dosis inicial de arranque puede ser una única dosis semanal de 7,5

mg ó 2,5 mg/12 horas (3 dosis) por semana. La dosis a dar en cada una de las dos opciones puede ser gradualmente ajustada hasta obtener una respuesta clínica adecuada, pudiendo llegar hasta 15 -20 mg/semana. Una vez obtenida la respuesta clínica óptima, cada una de las dos opciones de administración puede ser reducida hasta la mínima cantidad de droga a administrar con los períodos más largos posibles de descanso.

La respuesta terapéutica usualmente comienza entre las 3 a 6 semanas y el paciente puede continuar con 12 semanas más. La duración óptima del tratamiento no es conocida.

Los estudios realizados a largo plazo determinaron que el tratamiento deberá mantenerse en forma continua por lo menos dos años. Cuando el tratamiento con metotrexato es discontinuado, la artritis usualmente empeora entre las 3 a 6 semanas.

CONTRAINDICACIONES.

Cuando se lo administra a embarazadas puede ocasionar muerte fetal o efectos teratogénicos. Metotrexato está contraindicado en embarazadas con psoriasis o artritis reumatoidea, y deberá ser usado en el tratamiento de enfermedades neoplásicas solo cuando el beneficio potencial sea superior a los riesgos en el feto. Las mujeres con potencial de embarazo no deben comenzar el tratamiento con Metotrexato hasta tanto no se tenga la seguridad de que no exista el mismo, y se le informe cuidadosamente de los riesgos en el feto si ella se embaraza durante el tratamiento. Se deberá evitar el embarazo si cualquiera de los padres está en tratamiento con metotrexato y hasta por lo menos después de 3 meses de terminado el tratamiento en el hombre y durante por lo menos después de un ciclo ovulatorio en la mujer (ver **ADVERTENCIAS**).

El producto está contraindicado en las mujeres que amamantan debido al potencial de serias reacciones adversas en el niño que la ingiera por el pasaje a la leche materna de metotrexato. Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea, alcohólicos, con enfermedades hepáticas alcohólicas u otras enfermedades hepáticas no deberán recibir metotrexato.

Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea que presenten evidencia concreta o de laboratorio de síndrome de inmunodeficiencia no deberán recibir metotrexato.

Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea que presenten discrasias sanguíneas, tales como hipoplasia medular, leucopenia, trombocitopenia, o anemia significativa no deberán recibir metotrexato.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a metotrexato no deberán recibir la droga.

PRECAUCIONES.

Generales. Metotrexato presenta potencialmente toxicidades serias (ver **ADVERTENCIAS**). Los efectos tóxicos pueden estar relacionados en frecuencia y severidad a la dosis o frecuencia de administración, pero se han visto a todas las dosis. Debido a que éstos pueden aparecer en cualquier momento de la terapia, es necesario seguir cuidadosamente al paciente. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se las detecta tempranamente.

Cuando tales reacciones ocurran, la droga deberá ser reducida en dosis o discontinuada y se deberán tomar medidas correctivas apropiadas. Si fuera necesario, éstas pueden incluir el uso de la leucovorina cálcica (ver Sobredosificación). Si se restituye la terapia con metotrexato, se deberá realizar con suma precaución, con una adecuada consideración de posteriores necesidades para la droga, y con un mayor cuidado para alertar ante la recurrencia de la toxicidad.

La farmacología clínica de metotrexato no ha sido bien estudiada en individuos ancianos. Debido a que en esta población existe disminución de las funciones hepática y renal así como de la concentración de folatos, se deberá considerar una disminución de la dosis, y estos pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados por tempranos signos de toxicidad.

Se le deberá informar al paciente sobre los signos tempranos y síntomas de toxicidad, de la necesidad de ver a su médico rápidamente si ellos ocurren, y de la necesidad de un seguimiento profundo, incluyendo ensayos de laboratorio periódicos para monitorear la posible aparición de toxicidad.

Tanto el médico como el farmacéutico deberán poner énfasis en explicar al paciente que las dosis se deberán tomar semanalmente en artritis reumatoidea y psoriasis, y que si por error lo hacen diariamente puede provocarse una toxicidad fatal.

Los pacientes deberán ser informados de los potenciales riesgos y beneficios en el uso de metotrexato. Los riesgos de efectos sobre la reproducción deberán ser discutidos con los pacientes de ambos sexos.

Ensayos de laboratorio. Los pacientes bajo tratamiento con metotrexato deberán ser monitoreados cuidadosamente para poder detectar los efectos tóxicos rápidamente.

Los estudios básicos a realizar incluyen un hemograma completo con diferenciación y recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, ensayos funcionales renales, y chequeo por rayos X.

Durante la terapia de artritis reumatoidea y psoriasis, se recomienda el monitoreo de los siguientes parámetros: hematología por lo menos mensualmente, función renal y hepática cada mes ó 3 meses. Se indica usualmente con mayor frecuencia durante la terapia antineoplásica. Durante la dosis inicial o de cambio o durante períodos de incremento de riesgos de elevación de metotrexato en sangre (por ej. deshidratación), se deberá indicar un monitoreo más intenso. No se ha establecido una relación entre los ensayos de la función hepática anormales y fibrosis o cirrosis hepática.

Se han observado ensayos de función hepática anormales transitorios frecuentemente luego de la administración de metotrexato y no son causa usualmente para modificar la terapia con el producto. Ensayos de la función hepática anormales persistentes justo antes de la dosificación y/o depresión de la albúmina sérica pueden ser indicadores de toxicidad hepática seria y requieren evaluación.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad. No existen datos controlados de los riesgos de neoplasias con metotrexato.

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

Asegurar el potencial carcinogénico de metotrexato es complicado debido a evidencias conflictivas del incremento de los riesgos de ciertos tumores en artritis reumatoidea. Los beneficios se deberán sopesar contra estos riesgos potenciales antes del uso de metotrexato solo o en combinación con otras drogas, especialmente en niños y adultos jóvenes.

El metotrexato causa embriotoxicidad, abortos, y defectos fetales en humanos. También causó dificultad en la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en humanos durante y luego de un corto período de terminada la terapia.

Uso durante el embarazo y la lactancia. Para psoriasis y artritis reumatoidea metotrexato, está en embarazo categoría X.

Uso en pediatría. Se ha establecido solo seguridad y efectividad en el caso de quimioterapia para el cáncer.

TOXICIDAD ORGÁNICA SISTÉMICA.

Gastrointestinal. Si ocurren vómitos, diarrea o estomatitis, las cuales pueden resultar en deshidratación, se deberá discontinuar el tratamiento hasta la recuperación.

El metotrexato se deberá utilizar con suma precaución en pacientes con úlcera péptica o colitis ulcerativa.

Hematológica. Metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y causar anemia, leucopenia y/o trombocitopenia. En pacientes enfermos y con disminución hematopoyética preexistentes, la droga debe ser usada con precaución. En el tratamiento con metotrexato de la psoriasis y artritis reumatoidea se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de cambios en el recuento sanguíneo.

En el tratamiento de enfermedades neoplásicas se deberá continuar solo si los beneficios potenciales son mayores que los riesgos de una severa mielosupresión. Los pacientes con profunda granulocitopenia y fiebre deberán ser evaluados inmediatamente, y usualmente requieren la aplicación

parenteral de un antibiótico de amplio espectro.

Hepática. El metotrexato posee una potencial hepatotoxicidad aguda (elevación de transaminasas) y crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente fatal; esto ocurre generalmente luego del uso prolongado (generalmente 2 años o más) y luego de una dosis total de por lo menos 1,5 g.

En estudios en pacientes psoriásicos, la hepatotoxicidad hallada es función de la dosis total acumulativa y aparentemente se ve aumentada por alcoholismo, obesidad, diabetes y edad avanzada. El rango de progresión y reversibilidad de las lesiones es desconocido. Se aconseja un cuidado especial en aquellos pacientes con lesiones hepáticas conocidas o función hepática disminuida. Se deberán realizar tests de la función hepática tales como albúmina sérica, en forma periódica antes de la dosificación. Fibrosis y cirrosis solo se detectan por biopsia. En psoriasis se aconseja una biopsia hepática a una dosis acumulada de 1,5 g. La aparición de una fibrosis moderada o de cualquier cirrosis indica que se debe discontinuar la medicación; en caso de hallarse una fibrosis media se aconseja repetir la biopsia a los seis meses. La aparición de cambios en el tejido graso y un pequeño grado de inflamación portal son relativamente comunes antes de la terapia. Aunque estos cambios son usuales, no existe una razón para discontinuar la terapia pero sí para usar la medicación con precaución.

La experiencia clínica con las enfermedades hepáticas en artritis reumatoidea es limitada, pero los mismos factores de riesgo pueden ser anticipados. Los análisis de la función hepática son usualmente no predictivos de los cambios histológicos. No se ha establecido en qué momento realizar una biopsia hepática en artritis reumatoidea tanto en dosis acumulativa como en duración de la terapia.

Infecciones o estados inmunitarios. Metotrexato se deberá usar con extrema precaución en presencia de infecciones activas y está usualmente contraindicado en pacientes con evidencias de síndromes de inmunodeficiencia. La inmunización puede ser inactiva cuando está dada durante la terapia con metotrexato.

No se recomienda generalmente la administración de vacunas de virus hepáticos durante la terapia. Se ha informado raramente hipogammaglobulinemia.

Neurológicas. Se han informado en pacientes tratados con altas dosis, síndromes agudos neurológicos transitorios. Las manifestaciones de estos desórdenes neurológicos pueden incluir anormalidades de comportamiento, signos focales sensomotores y reflejos anormales. La causa exacta es desconocida.

Pulmonares. Los signos pulmonares (especialmente tos seca) o neumonitis no específica que ocurren durante el tratamiento pueden indicar una lesión dañina potencial y requieren de la interrupción del tratamiento y de una cuidadosa investigación. Aunque clínicamente variable, los pacientes con lesiones pulmonares relacionadas con el tratamiento con metotrexato presentan fiebre, tos, disnea, hipoxemia, y la aparición de filtrado cuando es observado por rayos X. Estas lesiones pueden ocurrir a todas las dosis.

Renales. En el tratamiento de osteosarcoma, la administración de altas dosis de metotrexato puede provocar daño renal, llegando a una aguda disminución en la función renal. La nefrotoxicidad se debe primariamente a una precipitación de metotrexato y 7-hidroxi metotrexato en los túbulos renales.

Se deberá tener en cuenta una cuidadosa atención de la función renal incluyendo una adecuada hidratación, alcalinización de la orina y medición del metotrexato sérico y niveles de creatinina para una administración segura.

Otras precauciones. En caso de debilidad, utilizar la medicación con suma precaución. El producto se elimina muy lentamente del tercer espacio pleural (efusión pleural o ascitis). Esto provoca una prolongación de la vida media terminal plasmática y una toxicidad no esperada. En pacientes con acumulación significativa en el tercer espacio, es necesaria una eliminación del fluido antes del tratamiento y monitorear los niveles plasmáticos de metotrexato.

Las lesiones de psoriasis pueden ser agravadas por la exposición concomitante con rayos U.V. La dermatitis por radiación y la exposición al sol se deben tener en cuenta durante el tratamiento con el producto.

ADVERTENCIAS.

Este medicamento deberá ser prescripto únicamente por profesionales médicos con conocimiento y experiencia en terapias antimetabólico.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas tóxicas (y eventualmente fatales):

Metotrexato deberá utilizarse únicamente en pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea severa, recalcitrante, que no ha respondido a otros tratamientos.

Se han reportado muertes en pacientes que han utilizado Artrait en casos de psoriasis y artritis reumatoidea.

Los pacientes deberán ser monitoreados de cerca, a fines de detectar toxicidad hepática, renal y de la médula ósea.

Los pacientes deberán ser informados de los riesgos que conlleva este tratamiento por parte de su médico, quien además deberá estar al cuidado y servicio de cada paciente.

Se han reportado casos de muerte fetal y/o anomalías congénitas al utilizar Metotrexato. Por lo tanto, no es recomendable utilizar este medicamento en pacientes embarazadas o con posibilidad de embarazo, salvo que haya evidencia clínica suficiente que demuestre que el beneficio supera al riesgo. Mujeres embarazadas con psoriasis o artritis reumatoidea, no deben recibir Metotrexato.

La eliminación de Metotrexato está disminuida en pacientes con función renal anormal, ascitis y/o efusión pleural. Estos pacientes deben ser monitoreados ante la eventual aparición de toxicidad. Pueden también necesitar reducir la dosis de Metotrexato o en algunos casos, suspender el tratamiento.

Se ha observado supresión de la actividad de la médula ósea, anemia aplásica y toxicidad gastrointestinal en pacientes que han recibido concomitantemente Metotrexato y AINES.

El Metotrexato es causal de hepatotoxicidad, cirrosis y fibrosis, pero generalmente luego de un uso prolongado. Se ha observado un aumento agudo de las transaminasas hepáticas. Estas suelen ser transitorias y asintomáticas, y no parecen tener relación con una eventual enfermedad hepática.

Una biopsia hepática luego de un uso prolongado de Metotrexato, puede mostrar cambios histológicos, habiéndose reportado casos de cirrosis y/o fibrosis. En pacientes con psoriasis, estas lesiones pueden aparecer sin síntomas o signos de función hepática deteriorada. Es por ello que es recomendable realizar biopsias periódicas en pacientes con psoriasis que se encuentran bajo un tratamiento prolongado con Metotrexato.

En pacientes con artritis reumatoidea, previo a una cirrosis y/o fibrosis, suelen observarse síntomas y signos de función hepática comprometida.

Metotrexato puede causar lesiones pulmonares, dentro de las cuales se encuentra la neumonitis intersticial crónica, que puede aparecer bruscamente en cualquier etapa del tratamiento, incluso a bajas dosis. No es siempre reversible, habiéndose reportado muertes.

Síntomas de enfermedad pulmonar, como tos seca persistente, no productiva, pueden requerir interrupción del tratamiento y una subsiguiente investigación.

Se han reportado casos de diarrea severa y estomatitis ulcerosa, que han obligado a suspender el tratamiento; de lo contrario puede evolucionar a enteritis hemorrágica y posterior muerte por perforación intestinal.

Se han observado casos de linfomas malignos, que han entrado en remisión una vez suspendido el tratamiento con Metotrexato, particularmente si se trataba de dosis bajas.

En caso de que no se produzca la remisión luego de interrumpir el tratamiento, se deberá consultar con un oncólogo para determinar el tratamiento adecuado.

Como otras drogas citotóxicas, el Metotrexato puede inducir un Síndrome de Lisis Tumoral en

pacientes con tumores de alto índice de crecimiento.

Se han reportado severas reacciones dérmicas al tratamiento con Metotrexato, incluso fatales en algunos casos, sea cual fuere la vía de administración.

Pueden presentarse casos de infecciones oportunistas fatales, especialmente Neumonitis por *Pneumocystis carinii*.

Administración de Metotrexato junto a un régimen de radioterapia, puede aumentar el riesgo de osteonecrosis y/o necrosis de tejidos blandos.

REACCIONES ADVERSAS.

En general la incidencia y severidad de las reacciones adversas agudas están relacionadas con la dosis y frecuencia de la administración. Las reacciones más serias están descritas más adelante, divididas según cada sistema orgánico.

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas incluyen estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas, y dolor abdominal. Otras reacciones frecuentemente informadas fueron malestares, fatiga, fiebre intermitente, vértigos y disminución de la resistencia a las infecciones.

Otras reacciones adversas son las que se describen a continuación.

Sistema gastrointestinal. Gingivitis, faringitis, estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, hematemesis, melena, sangrado y ulceración gastrointestinal, enteritis.

Sistema pulmonar. Muerte por neumonitis intersticial, enfermedades crónicas obstructivas pulmonares.

Piel. Rash eritematoso, prurito, urticaria, fotosensibilidad, cambios pigmentarios, alopecia, equimosis, telangiectasias, acné, forunculosis.

Sistema urogenital. Nefropatías severas o fallas renales, azotemia, cistitis, hematuria, ovogénesis o espermatogénesis defectiva, oligospermia transitoria, disfunción menstrual, y descarga vaginal, infertilidad, abortos, defectos fetales.

Otras reacciones raras relacionadas o atribuidas al uso de metotrexato. Artralgia/mialgia, diabetes, osteoporosis y muerte repentina. Se han informado pocos casos de reacciones anafilactoideas.

Reacciones adversas en el tratamiento de artritis reumatoidea.

- De mayor incidencia: tests de la función hepática elevados, náuseas, vómitos.

- De incidencia menor: estomatitis, trombocitopenia (recuento de plaquetas menor de 100.000/mm³).

- De incidencia rara: rash, prurito, dermatitis, diarrea, alopecia, leucopenia, pancitopenia, vértigos.

No se ha observado toxicidad pulmonar.

Otras reacciones menos comunes incluyen disminución del hematocrito, infección del tracto superior respiratorio, anorexia, artralgia, dolor torácico, tos, disuria, molestia visual, epistaxis, fiebre, infección, tinnitus, descarga vaginal.

Reacciones adversas en el tratamiento de psoriasis. Son similares a las informadas en artritis reumatoidea salvo la aparición de alopecia, fotosensibilización, quemaduras en las lesiones de la piel.

Interacciones medicamentosas.

No se deberá administrar antes o en forma conjunta antiinflamatorios no esteroideos con altas dosis de metotrexato usado en el tratamiento de osteosarcoma. Se ha informado la elevación y prolongación sérica de los niveles de metotrexato, provocando muertes debido a serias toxicidades hematológicas y gastrointestinales, en terapias con la administración concomitante de algunos antiinflamatorios no esteroideos con altas dosis de metotrexato. Se deberá tener precaución en el uso de salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos con bajas dosis de metotrexato.

En estudios realizados con modelos animales se observó que estas drogas reducen la secreción tubular de metotrexato aumentando su toxicidad. Estudios de metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea que no han tenido en cuenta la potencial interacción, generalmente han usado en forma conjunta antiinflamatorios no esteroideos, sin problemas aparentes. Hay que tener en cuenta que la dosis usual en este tipo de tratamiento (7,5 mg a 15 mg/semana es mucho menor que la

usada en psoriasis y que la administración de largas dosis puede conducir a una toxicidad no esperada).

El metotrexato se une parcialmente a albúminas séricas y la toxicidad se puede incrementar debido a un desplazamiento de ciertas drogas tales como salicilatos, fenilbutazona, fenitoina y sulfonamidas. El transporte tubular renal está también disminuido por probenecid; el uso de metotrexato con estas drogas deberá ser cuidadosamente monitoreado.

En el tratamiento de pacientes con osteosarcoma, se deberán tomar las máximas precauciones si se administran altas dosis de metotrexato en combinación con agentes quimioterápicos neurotóxicos (por ej., cisplatino). Los antibióticos orales tales como tetraciclinas, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro, pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato o interferir con la circulación enterohepática por inhibición de la flora intestinal y supresión del metabolismo de la droga por bacterias.

Las preparaciones de vitaminas que contengan ácido fólico o sus derivados pueden disminuir la respuesta a la administración sistemática de metotrexato. Altas dosis de leucovorina pueden reducir la eficacia de la administración intratecal de metotrexato.

Los estados de deficiencia de folatos pueden incrementar la toxicidad de metotrexato. Se ha informado en pocas ocasiones la supresión de la médula ósea por la asociación sulfametoxazol/trimetoprima en pacientes que recibían metotrexato, probablemente por un efecto antifolato aditivo.

SOBREDOSIS.

La leucovorina está indicada para disminuir la toxicidad y contrarrestar los efectos de una sobredosis accidental en la administración de metotrexato. La administración de leucovorina deberá ser realizada lo más rápido posible. A medida que se aumenten los tiempos entre la administración de leucovorina y metotrexato, la efectividad del primero decrece. Es necesario monitorear la concentración sérica de metotrexato para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con leucovorina.

En caso de sobredosis masiva, serán necesarias, para prevenir la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en el túbulo renal, hidratación y alcalinización urinaria. Se ha observado que tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal aumentan la eliminación de metotrexato.

En caso de sobredosis, comunicarse inmediatamente con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / (011) 4962-2247

Unidad de Toxicología del Hospital Posadas: (011) 4658-7777.

PRESENTACIONES.

15 mg: Envases x 5 frascos ampollas.

20 mg: Envases x 4 frascos ampollas.

25 mg Envases x 4 frascos ampollas.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin una nueva receta médica.

**CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, ENTRE 15 Y 30°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ.
MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.412.

Elaborado en Nazarre 3446/54 (1417) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Telma Marcela Fiandrino, Farmacéutica

TRB PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



MARZO 2014

4183-01