

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL**

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Nombre de la marca

METHO SPAL-L 1000 Solución Inyectable 1000 mg/40 mL

INN

Metotrexato.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA EN PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) Y EXCIPIENTES (Lista de excipientes que tengan acción o efecto conocido)

Descripción

Solución transparente de color amarillo libre de partículas visibles.

Composición

S. No.	Material	Cantidad por mL	Cantidad por vial	Farmacopea	Categoría
1	Metotrexato	25,0 mg	1000 0 mg	Ph.Eur.	Principio activo
2	Cloruro de sodio	4,9 mg	196,0 mg	USP/ Ph.Eur	Ajuste de tonicidad
3	Ácido clorhídrico fumante 37%	c.s. para pH entre 7,0 y 9,0	c.s. para pH entre 7,0 y 9,0	USP-NF/ Ph.Eur.	Ajuste de pH
4	Hidróxido de sodio	c.s. para pH entre 7,0 y 9,0	c.s. para pH entre 7,0 y 9,0	Ph.Eur/ USP	Ajuste de pH
5	Agua para inyectables	c.s. para 1 mL	c.s para 2 mL	IP/Ph.Eur./ BP/USP	Vehículo
6	Gas nitrógeno	c.s.	c.s.	Ph.Eur.	Gas inerte

3. FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACIÓN

Solución clara de color amarillo, libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de cabeza y cuello, osteosarcoma, neoplasias trofoblásticas gestacionales, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de vejiga (localmente avanzado metastásico), leucemias linfocíticas agudas, tratamiento y profilaxis de leucemia meníngea o linfoma, Linfomas No-Hodgkin, linfoma histiocítico y linfático, linfoma de Burkitt, carcinoma de ovario, carcinoma testicular. Micosis fungoide. Etapa activa de artritis reumatoídea severa que no responde a terapia convencional, Psoriasis severa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

4.2 Posología y forma de administración

El metotrexato se puede administrar por vía intramuscular, intravenosa o intratecal. La dosis se calcula generalmente por m^2 de superficie corporal o peso corporal. Dosis superiores a 100 mg de metotrexato requieren siempre la administración posterior de ácido fólico.

Las recomendaciones de aplicación y dosificación para la administración de metotrexato para diferentes indicaciones varían considerablemente. Algunas dosis comunes que se han utilizado en diferentes indicaciones se dan a continuación. Ninguna de estas dosis puede describirse actualmente como terapia estándar. Dado que las recomendaciones de aplicación y dosificación para la terapia con metotrexato en dosis altas y bajas varían, solo se brindan las pautas más utilizadas. Se deben consultar los protocolos actuales publicados para conocer las dosis y el método y la secuencia de administración.

El metotrexato se puede administrar como terapia de dosis baja convencional, terapia de dosis intermedia, terapia de dosis alta y administración intratecal.

Terapia de dosis baja convencional

Entre 15 y 50 mg/m^2 de superficie corporal por semana por vía intravenosa o intramuscular en una o más aplicaciones; 40 a 60 mg/m^2 de superficie corporal (para cáncer de cabeza y cuello) una vez a la semana como inyección en bolo intravenoso.

Terapia de dosis intermedia

Entre 100 y 1.000 mg/m^2 de superficie corporal en dosis única. En el cáncer epitelial escamoso y de vejiga avanzado, se pueden utilizar dosis intermedias de metotrexato de hasta 100-200 mg/m^2 .

Terapia de dosis alta

En varias enfermedades malignas, incluido el linfoma maligno, la leucemia linfática aguda, el sarcoma osteogénico y el coriocarcinoma metastásico, se pueden usar dosis de 1.000 mg de metotrexato o más por m^2 de superficie corporal, administradas en períodos de 24 horas. La administración de ácido fólico debe comenzar con 10 a 15 mg (6-12 mg/m^2) a administrar 12 a 24 horas después de iniciar el tratamiento con metotrexato.

Rescate de folinato de calcio

Dado que el régimen de dosificación de rescate con folinato cálcico depende en gran medida de la posología y el método de administración de dosis intermedia o alta de metotrexato, el protocolo dictará el régimen de dosificación de rescate con folinato cálcico. Por lo tanto, lo mejor es consultar el protocolo de metotrexato de dosis intermedia

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

o alta aplicado para conocer la posología y el método de administración de folinato de calcio.

Además de la administración de folinato cálcico, las medidas para asegurar la pronta excreción de metotrexato (mantenimiento de una diuresis alta y alcalinización de la orina) son partes integrales del tratamiento de rescate con folinato cálcico. La función renal debe ser monitoreada a través de mediciones de creatinina sérica.

Adultos

Indicaciones Oncológicas

La dosificación de metotrexato para indicaciones oncológicas suele basarse en el área superficial corporal (m²) o peso corporal (kg) del paciente. Sin embargo, si el paciente es obeso o presenta retención de líquidos severa, la posología deberá basarse en el peso corporal ideal estimado.

El rango de dosis terapéutica para metotrexato en indicaciones oncológicas es muy amplio. La dosis, ruta (intravenosa (inyección por bolo o infusión) oral, intramuscular, intratecal) y el esquema de administración varían según la enfermedad bajo tratamiento, los tratamientos citotóxicos concurrentes utilizados (drogas y radioterapia), la condición del paciente y la disponibilidad de las medidas quimioprotectoras/de soporte adecuadas. Las dosis intravenosas (IV) de metotrexato varían generalmente desde 30 a 120 mg/m²/ciclo en pacientes con función renal normal. Se pueden administrar dosis de metotrexato tan altas como 8-12 g/ m² (por ejemplo, en el tratamiento de osteosarcoma) y estas altas dosis siempre deberán entregarse con ácido folínico (FA, folinato de calcio, rescate con Leucovorina) con el objeto de proteger de una excesiva toxicidad. Además, las dosis altas no deberán administrarse por inyección IV por presión y requieren de hidratación previa y alcalinización de la orina. Se deberá ajustar la dosificación de metotrexato si el medicamento es usado en combinación con otros agentes quimioterapéuticos con toxicidades superpuestas. Es necesario especial cuidado en caso de combinación con otros fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, cisplatino). Se puede utilizar la formulación oral cuando se están administrando dosis bajas del medicamento, dado que la absorción desde el tracto gastrointestinal es rápida y eficiente a dosis de hasta 30 mg/m² y bajo estas condiciones pueden lograrse niveles plasmáticos eficaces.

Metotrexato administrado por vía intratecal (IT) es usado para el tratamiento de las leucemias meníngeas dado que el paso del fármaco desde la sangre al LCF (Líquido cefalorraquídeo) es mínimo. Para la inyección IT, se deberán utilizar soluciones de metotrexato sin preservante. Previo a la administración IT de metotrexato, generalmente se retira un volumen de LCF aproximadamente equivalente al volumen de fármaco a ser inyectado (5-15 mL). La dosis de metotrexato recomendada para la administración IT es de 12 mg/m² para ser administrada sobre un período de 15-30 segundos, una o dos veces a la semana; alternativamente se ha

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL**

sugerido un régimen basado en la edad del paciente, en el cual los niños menores de 1 año reciben 6 mg, 8 mg para aquellos de 1 año de edad, 10 mg en aquellos de 2 años de edad y 12 mg en aquellos de 3 años de edad o más. No se deberá administrar radioterapia al sistema nervioso central concurrentemente con metotrexato IT.

A modo orientativo, se aconseja:

Neoplasia trofoblástica gestacional: La dosis habitual para las neoplasias no metastásicas o las metastásicas de bajo riesgo es de 15-30 mg diarios administrados por vía intramuscular durante 5 días y repetido cada 12-14 días según toxicidad.

Normalmente se administran de 3 a 5 ciclos de tratamiento. El tratamiento se evalúa mediante análisis cuantitativo de la gonadotropina coriónica en orina de 24 horas que debe regresar a valores normales o menores de 50 U/ día, normalmente después del tercer o cuarto ciclo. La resolución completa de las lesiones medibles, se alcanza normalmente de 4 a 6 semanas después. Normalmente se administran uno o dos ciclos de tratamiento con metotrexato después de alcanzar la total normalización de los valores de gonadotropina coriónica en orina. Para las neoplasias metastásicas de alto riesgo se han usado combinaciones de etopósido, metotrexato y actinomicina D.
Leucemia aguda: Una vez que se alcanza la remisión, durante la fase de consolidación/ mantenimiento se han empleado dosis variables desde 200 mg/ m² por vía intravenosa en 2 horas hasta altas dosis de 1- 3 g/ m² en perfusión continua de 24 horas. En general estas administraciones necesitan rescate con ácido folínico (ver más adelante rescate con ácido folínico). La dosis de la fase de mantenimiento es de 20-30 mg/ m² administrados por vía intramuscular una vez por semana asociado a 6-Mercaptopurina.

Para la profilaxis de la leucemia meníngea, se utiliza una dosis intratecal empírica de 12 mg, a menudo asociados con citarabina y dexametasona o hidrocortisona. La frecuencia de administración es variable según se combine con quimioterapia sistémica y/o radioterapia.

Para el tratamiento de la leucemia meníngea se sugiere administrar una dosis intratecal empírica de 12 mg, a menudo asociados con citarabina y dexametasona o hidrocortisona, administradas a intervalos de 2 a 5 días hasta que el recuento celular en LCF vuelva a la normalidad. Tras ello se administrarán una o varias dosis semanales durante dos semanas.

En caso de utilizar metotrexato polvo para solución inyectable para administración intratecal, este se deberá diluir en cualquiera de las diluciones mencionadas en el apartado "Forma de administración" hasta alcanzar una concentración final de 1 mg/ mL en una solución estéril y libre de preservantes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL**

Dado que el volumen de LCF está relacionado con la edad, las siguientes dosis intratecales sugeridas en función de la edad pueden ser menos neurotóxicas: 6 mg en menores de 1 año, 8 mg en niños de 1-2 años, 10 mg en niños de 2-3 años y 12 mg en niños mayores de 3 años.

Los pacientes geriátricos pueden necesitar menores dosis debido a la disminución de LCF y a la disminución de volumen cerebral.

Téngase en cuenta que las dosis intratecales pueden dar lugar a cuadros inesperados de toxicidad sistémica.

Cáncer de mama: Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento del cáncer de mama y se debe consultar la literatura especializada. Un esquema frecuentemente usado, el CMF, incluye metotrexato 40 mg/ m² IV los días 1 y 8 de cada ciclo junto con ciclofosfamida 100 mg/ m² VO los días 1 a 14 y 5-fluoruracilo 600 mg/ m² IV los días 1 y 8 de cada ciclo. La repetición de los ciclos es generalmente mensual.

Cáncer de cabeza y cuello: Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello y se debe consultar la literatura especializada. Como agente único la dosis estándar inicial es de 40 mg/ m²/ semana IV con escala semanal de dosis de 10 mg/ m² IV, hasta alcanzar dosis de 60 mg/ m² IV o se desarrolle toxicidad dosis dependiente o se alcance una respuesta objetiva.

Cáncer de vejiga urinaria: Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento del cáncer de vejiga urinaria y se debe consultar la literatura especializada. Un esquema frecuentemente usado, el CMV, incluye metotrexato 30 mg/ m² IV días 1 y 8, vinblastina 3 mg/ m² IV días 1 y 8, y cisplatino 100 mg/ m² IV el día 2 y se repite cada 21 días. Otro esquema muy usado es el MVAC que consiste en metotrexato 30 mg/ m² IV los días 1, 15 y 22, vinblastina 3 mg/ m² IV los días 2, 15 y 22, cisplatino 70 mg/ m² IV el día 2, doxorubicina 30 mg/ m² IV el día 2, repitiéndose cada 28 días.

Osteosarcoma: Se ha usado como agente único o combinado a dosis altas de 8-12 g/m² IV el día 1 con posterior rescate con folínico, pudiendo repetirse este esquema cada 2-4 semanas. Es muy importante una hidratación adecuada, la alcalinización previa de la orina y la monitorización de niveles de metotrexato y de la función renal.

Linfomas: Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento de los linfomas de alto grado. Estos han empleado dosis variables desde 200 mg/ m² IV en dos horas hasta altas dosis de 1-3 g/ m² en perfusión continua de 24 horas. En general

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

estos regímenes requieren rescate con folínico para prevenir toxicidades (ver más adelante rescate con ácido folínico).

Micosis fungoide: Se administra una dosis oral de 2,5 a 10 mg diarios durante semanas o meses. El metotrexato también se puede administrar en forma IM en dosis de 50 mg/ semana o 25 mg dos veces a la semana.

Indicaciones No Oncológicas

En el tratamiento de las indicaciones no oncológicas suelen administrarse dosis bajas (ya sea en forma oral o por inyección IM).

Artritis Reumatoídea: Metotrexato se administra en regímenes intermitentes, en dosis baja. La dosis inicial usual es de 7,5 mg una vez a la semana a ser administrada ya sea en un esquema de dosis única una vez a la semana o en un esquema de dosis divididas que consiste en 2,5 mg administrados en intervalos de 12 horas por 3 dosis cada semana. En cada esquema las dosis pueden ajustarse gradualmente para lograr una respuesta óptima, pero normalmente no deberá excederse de una dosis semanal total de 20 mg. Una vez que se ha logrado la respuesta clínica óptima, la dosis deberá reducirse a la más baja dosis eficaz posible. Se desconoce la duración óptima del tratamiento; los datos limitados procedentes de los estudios a largo plazo indican que la mejoría clínica inicial se mantiene durante al menos 2 años con terapia continuada.

Psoriasis: El tratamiento con metotrexato deberá administrarse en el rango de dosificación de 10 mg a 25 mg/semana. Se puede usar un esquema de dosis oral dividida como sigue: 2,5 — 5,0 mg administrados a intervalos de 12 horas por 3 dosis cada semana o a intervalos de 8 horas por 4 dosis cada semana. Bajo estas condiciones de tratamiento, la dosis puede aumentarse gradualmente en 2,5 mg/semana, pero en general, no deberá excederse la dosis semanal total. Una vez lograda la respuesta clínica óptima, se deberá reducir el esquema de dosificación a la mínima cantidad posible del fármaco y al período de reposo más prolongado posible.

Personas de edad avanzada

Deberá considerarse la reducción de la dosis en pacientes mayores de edad debido a La reducción de la actividad renal y hepática y a la disminución de las reservas de folato que se producen a medida que avanza la edad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL**

Paciente con alteración de la actividad renal

El Metotrexato deberá utilizarse con cautela en los pacientes con alteración de la actividad renal. Las pautas posológicas deberán adaptarse en función del clearance de la creatinina y las concentraciones séricas de Metotrexato.

Si el clearance de la creatinina (mL/min) es > 50, puede administrarse el 100% de la dosis de Metotrexato.

Si el clearance de la creatinina (mL/min) es 20-50, puede administrarse el 50% de la dosis de Metotrexato.

Si el clearance de la creatinina (mL/min) es < 20, no deberá administrarse Metotrexato.

Paciente con alteración de la actividad hepática

El Metotrexato deberá administrarse con mucha cautela especialmente en los pacientes con una hepatopatía importante, actual o anterior, sobre todo si se debe al alcohol. El Metotrexato está contraindicado cuando los valores de bilirrubina son > 5 mg/dl (85,5 µmol/L).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática severa.
- Abuso de alcohol.
- Insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina inferior a 20 mL/minuto).
- Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
- Infecciones severas, agudas o crónicas como la tuberculosis y el VIH.
- Úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida.
- Lactancia.
- Vacunación concurrente con vacunas vivas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha informado toxicidad fatal en asociación con la administración intravenosa e intratecal debido a un error de cálculo de la dosis. Se debe tener especial precaución al calcular la dosis.

Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves (que pueden ser mortales), el metotrexato sólo debe utilizarse en enfermedades neoplásicas potencialmente mortales. Se han informado muertes durante el tratamiento de neoplasias malignas con metotrexato. El médico debe informar al paciente de los riesgos del tratamiento y el paciente debe ser monitoreado constantemente por el médico.

Fertilidad

Se ha notificado que el metotrexato causa alteración de la fertilidad, oligospermia, disfunción menstrual y amenorrea en humanos durante el tratamiento y durante un breve período después de la interrupción del tratamiento, lo que afecta la espermatogénesis y la ovogénesis durante el período de su administración –efectos que parecen ser reversibles al suspender la terapia–.

Teratogenicidad - Riesgo reproductivo

El metotrexato causa embriotoxicidad, aborto y malformaciones fetales en humanos. En consecuencia, los posibles efectos sobre la reproducción, la pérdida del embarazo y las malformaciones congénitas deben discutirse con las pacientes en edad fértil. En indicaciones no oncológicas, debe confirmarse la ausencia de embarazo antes de utilizar metotrexato de 25 mg/mL. Si se trata a mujeres en edad sexualmente madura, se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos seis meses después.

Síndrome de lisis tumoral

Al igual que otros agentes citotóxicos, el metotrexato puede inducir el síndrome de lisis tumoral en pacientes con tumores de crecimiento rápido. El tratamiento de apoyo apropiado y las medidas farmacológicas pueden prevenir o aliviar tales complicaciones.

Metotrexato y AINE

Se han notificado casos inesperados de mielosupresión severa (incluso mortal), anemia aplásica y toxicidad gastrointestinal en relación con el tratamiento concomitante con metotrexato (normalmente en dosis altas) y agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

El tratamiento concomitante con metotrexato y radioterapia puede aumentar el riesgo de necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis.

La administración intratecal e intravenosa de metotrexato puede provocar encefalitis aguda y encefalopatía aguda, posiblemente con desenlace fatal. Pacientes con linfoma del SNC periventricular que reciben metotrexato por vía intratecal han desarrollado una hernia cerebral.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

Metotrexato y derrame pleural/ascitis

El metotrexato se elimina lentamente de las acumulaciones de líquido (por ejemplo, derrame pleural, ascitis). Esto da como resultado una vida media terminal prolongada y una toxicidad inesperada. En pacientes con acumulaciones significativas de líquido se recomienda su drenaje antes de iniciar el tratamiento y el control de los niveles de metotrexato en plasma.

Si se produce estomatitis, diarrea, hematemesis o melena, se debe interrumpir el tratamiento con metotrexato debido al peligro de enteritis hemorrágica o muerte por perforación intestinal o deshidratación. Las condiciones en las que existe una deficiencia de ácido fólico pueden aumentar el riesgo de toxicidad por metotrexato.

En asociación con la administración intratecal o en tratamiento con dosis altas, el metotrexato no debe mezclarse con soluciones que contengan conservantes.

Las soluciones de metotrexato que contienen alcohol bencílico como conservante no se recomiendan para uso en bebés. Se ha notificado síndrome de jadeo con desenlace mortal en lactantes después de un tratamiento intravenoso con soluciones que contenían alcohol bencílico. Los síntomas incluyen aparición rápida de problemas respiratorios, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.

Infección o condiciones inmunológicas

El metotrexato debe usarse con sumo cuidado en relación con una infección activa y generalmente está contraindicado en pacientes con supresión manifiesta de la respuesta inmune o cuando las pruebas de laboratorio demuestran inmunodeficiencia.

Puede ocurrir neumonía (que en ciertos casos puede conducir a insuficiencia respiratoria). Pueden ocurrir infecciones oportunistas potencialmente mortales, incluida la neumonía por *Pneumocystis carinii*, en asociación con el tratamiento con metotrexato. Cuando un paciente presenta síntomas pulmonares, se debe considerar la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Inmunización

El metotrexato puede interferir con los resultados de las pruebas inmunológicas. La inmunización después de una vacunación puede ser menos eficaz en asociación con el tratamiento con metotrexato. Se debe tener especial precaución en presencia de infecciones crónicas inactivas (por ejemplo, herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B o C) por posible activación. Normalmente no se recomienda la inmunización con virus vivos.

Toxicidad cutánea. Debido al riesgo de fototoxicidad, el paciente debe evitar la luz solar y el solárium.

Seguimiento del tratamiento

Los pacientes en tratamiento con metotrexato deben ser monitoreados de cerca para que los efectos tóxicos puedan ser detectados inmediatamente. Los análisis antes del tratamiento deben incluir un hemograma completo con diferencial y recuento de

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas para infecciones por hepatitis B y C, pruebas renales, prueba funcional y radiografía de los pulmones. Los efectos tóxicos del metotrexato pueden ocurrir incluso con dosis bajas y, por ende, es importante controlar cuidadosamente a los pacientes tratados. La mayoría de los efectos indeseables son reversibles si se detectan a tiempo.

Después del inicio del tratamiento o cuando hay un cambio en la dosis, o durante los períodos en los que existe un mayor riesgo de niveles elevados de metotrexato (por ejemplo, en la deshidratación), se debe realizar un seguimiento.

Cuando sea necesario se debe realizar una biopsia de médula ósea.

El control del nivel de metotrexato en suero puede reducir significativamente la toxicidad del fármaco y es necesario un control de rutina de su nivel en suero según la dosis o el protocolo de tratamiento.

La leucopenia y la trombocitopenia ocurren generalmente de 4 a 14 días después de la administración de metotrexato. En casos raros, la recurrencia de leucopenia puede ocurrir de 12 a 21 días después de la administración. La terapia con metotrexato solo debe continuarse si el beneficio supera el riesgo de mielosupresión severa.

Supresión hematopoyética

La supresión hematopoyética inducida por metotrexato puede ocurrir repentinamente y en dosis aparentemente seguras. En el caso de cualquier disminución significativa de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente e instituirse una terapia de apoyo adecuada. Se debe instruir a los pacientes para que notifiquen todos los signos y síntomas que sugieran infección. En pacientes que toman concomitantemente medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida), se debe controlar de cerca el hemograma y las plaquetas.

Pruebas de función hepática

Se debe prestar especial atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento con metotrexato no debe iniciarse o debe interrumpirse si hay anomalías en las pruebas de función hepática o en las biopsias hepáticas, o si se desarrollan durante su transcurso. Tales anomalías deberían volver a la normalidad en dos semanas, después de lo cual se podrá reanudar el tratamiento a criterio del médico. Se necesita más investigación para establecer si las pruebas de química hepática en serie o el pro péptido del colágeno tipo III pueden detectar cabalmente la hepatotoxicidad. Esta evaluación debe diferenciar entre pacientes sin factores de riesgo y pacientes con factores de riesgo; por ejemplo, consumo previo excesivo de alcohol, elevación persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y contacto previo con fármacos o productos químicos hepatotóxicos y tratamiento prolongado con metotrexato o dosis acumuladas de 1,5 g o más.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

Detección de enzimas relacionadas con el hígado en suero

Se ha informado un aumento transitorio en los niveles de transaminasas al doble o al triple del límite superior normal con una frecuencia de 13 a 20%. En el caso de un aumento constante de las enzimas relacionadas con el hígado, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Diabetes insulín dependiente

Los pacientes que sufren de diabetes insulín dependiente deben ser monitoreados cuidadosamente porque pueden presentar cirrosis hepática y un aumento en las transaminasas.

Debido al efecto potencialmente tóxico sobre el hígado, no se deben administrar medicamentos hepatotóxicos adicionales durante el tratamiento con metotrexato a menos que sea claramente necesario y se debe evitar o reducir en gran medida el consumo de alcohol. En pacientes que toman concomitantemente otros medicamentos hepatotóxicos (p. ej., leflunomida) se debe realizar un control más estricto de las enzimas hepáticas. Lo mismo debe tenerse en cuenta si se administran conjuntamente medicamentos hematotóxicos.

Pueden presentarse linfomas malignos en pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato; en estos casos, se debe suspender el medicamento. Si los linfomas no retroceden espontáneamente, se requiere el inicio de una terapia citotóxica.

Función renal

El tratamiento con metotrexato en pacientes con función renal alterada debe controlarse mediante pruebas de función renal y análisis de orina, ya que la función renal alterada reduce la eliminación del metotrexato, lo que puede dar lugar a reacciones adversas severas.

En casos de posible insuficiencia renal (p. ej., en pacientes de edad avanzada), se requiere una estrecha vigilancia de la función del órgano. Esto se aplica especialmente a la administración concomitante de medicamentos que afectan a la excreción de metotrexato y provocan daño renal (p. ej., fármacos antiinflamatorios no esteroideos) o que pueden provocar potencialmente un trastorno hematopoyético. La deshidratación también puede potenciar la toxicidad del metotrexato. Se recomienda alcalinizar la orina y fomentar una diuresis elevada.

Sistema respiratorio

Puede ocurrir neumonitis intersticial aguda o crónica, a menudo asociada con eosinofilia en sangre; se han informado muertes al respecto. Los síntomas suelen incluir disnea, tos (especialmente tos seca no productiva) y fiebre, por lo que se debe controlar a los pacientes en cada visita de seguimiento. Se debe informar a los pacientes del riesgo de neumonitis y aconsejarles que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si desarrollan tos persistente o disnea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

Además, se ha notificado hemorragia alveolar pulmonar con metotrexato utilizado en indicaciones reumatológicas y relacionadas. Este evento también puede estar asociado con vasculitis y otras comorbilidades. Se debe considerar la investigación inmediata cuando se sospecha hemorragia alveolar pulmonar para confirmar el diagnóstico.

El metotrexato se debe retirar de los pacientes con síntomas pulmonares y se debe realizar una investigación minuciosa (incluida una radiografía de tórax) para descartar una infección. Si se sospecha enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, se debe iniciar tratamiento con corticosteroides y no se debe reiniciar el tratamiento.

Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con metotrexato.

La neumonitis puede ocurrir en todos los planes de dosificación del medicamento.

Los preparados vitamínicos u otros productos que contengan ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden disminuir la eficacia del metotrexato.

Niños

El metotrexato debe usarse con precaución en pacientes pediátricos. El tratamiento debe seguir los protocolos de terapia publicados actualmente para niños. Se ha notificado neurotoxicidad severa, que se manifiesta con frecuencia como convulsiones focales o generalizadas, con un aumento inesperado frecuencia entre los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que fueron tratados con metotrexato intravenoso en dosis intermedias (1 g/m²). Se observó comúnmente que los pacientes sintomáticos tenían leucoencefalopatía y/o calcificaciones microangiopáticas en los estudios de diagnóstico por imágenes.

Ancianos

Debido al deterioro de la función hepática y renal, así como a la reducción de las reservas de ácido fólico, se deben considerar dosis relativamente bajas de metotrexato en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos tempranos de toxicidad.

Sodio

El metotrexato inyectable contiene 138,85 mg (6,037 mmol) de sodio por dosis diaria máxima (1800 mg). Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes con una dieta pobre en sodio.

4.5 Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Ciprofloxacino

Puede reducir la excreción de metotrexato, con riesgo de incremento de la toxicidad.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Las preparaciones de AINE no deben administrarse antes o al mismo tiempo que dosis altas de metotrexato utilizadas en el tratamiento de afecciones como el osteosarcoma.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

Según se informa, la administración concomitante de AINE y metotrexato en dosis altas ha elevado y prolongado los niveles séricos de metotrexato, lo que ha provocado muertes por toxicidad hematológica y gastrointestinal severa. Según se informa, las preparaciones de AINE y los salicilatos han reducido la secreción tubular de metotrexato en modelos animales y pueden aumentar su toxicidad al aumentar sus niveles. Por tanto, el tratamiento concomitante con AINE y dosis bajas de metotrexato debe administrarse con precaución.

Óxido nitroso

El uso de óxido nitroso potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, produciendo un aumento de la toxicidad, como mielosupresión severa e impredecible y estomatitis; en caso de administración intratecal puede producirse aumento de la neurotoxicidad, también severa e impredecible. Si bien este efecto puede reducirse mediante la administración de folinato de calcio, debe evitarse el uso concomitante de óxido nitroso y metotrexato.

Leflunomida

El metotrexato en combinación con leflunomida puede aumentar el riesgo de pancitopenia.

Probenecid

El transporte tubular renal se ve disminuido por probenecid, y debe evitarse su uso junto con metotrexato.

Penicilinas

Las penicilinas pueden reducir el aclaramiento renal del metotrexato. Se ha observado toxicidad hematológica y gastrointestinal en combinación con dosis altas y bajas del medicamento.

Antibióticos orales

Los antibióticos orales como la tetraciclina, el cloranfenicol y los antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden disminuir la absorción intestinal del metotrexato o interferir con la circulación enterohepática al inhibir la flora intestinal y, por lo tanto, el metabolismo del metotrexato por las bacterias. En casos aislados, se ha informado que la coadministración de trimetoprima/sulfametoxazol ha aumentado la mielosupresión en pacientes tratados con metotrexato, probablemente debido a la reducción de la secreción tubular y/o un efecto antifolato aditivo.

Productos quimioterápicos

Puede observarse un aumento de la toxicidad renal cuando se administran dosis altas de metotrexato en combinación con agentes quimioterápicos potencialmente nefrotóxicos (p. ej., cisplatino).

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

Radioterapia

El metotrexato y la radioterapia concomitantes pueden aumentar el riesgo de necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis.

Citarabina

La terapia concomitante con citarabina y metotrexato puede aumentar el riesgo de efectos secundarios neurológicos severos que van desde dolor de cabeza hasta parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares.

Productos hepatotóxicos

No se ha estudiado el riesgo de aumento de la hepatotoxicidad cuando se administra metotrexato junto con otros productos hepatotóxicos. Sin embargo, se ha informado hepatotoxicidad en tales casos. Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos con un efecto hepatotóxico conocido (por ejemplo, leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar cualquier signo de aumento de la hepatotoxicidad.

Teofilina

El metotrexato puede reducir el aclaramiento de la teofilina. Por lo tanto, se deben controlar los niveles de teofilina durante el tratamiento concomitante con metotrexato.

Mercaptopurina

El metotrexato aumenta el contenido plasmático de mercaptopurina. Por lo tanto, la combinación de metotrexato y mercaptopurina puede requerir un ajuste de dosis.

Fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas

El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica. Otros fármacos altamente ligados como los salicilatos, la fenilbutazona, la fenitoína y las sulfonamidas pueden aumentar la toxicidad del metotrexato por desplazamiento.

Furosemida

La administración concomitante de furosemida y metotrexato puede resultar en un aumento de los niveles de este último, debido a la inhibición competitiva de la secreción tubular.

Vitaminas

Los preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o sus derivados pueden causar una respuesta reducida al metotrexato administrado sistémicamente; sin embargo, las condiciones en las que existe una deficiencia de ácido fólico pueden aumentar el riesgo de toxicidad por metotrexato.

Inhibidores de la bomba de protones

Datos de la literatura indican que la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones y metotrexato, especialmente en dosis altas, puede resultar en niveles

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

plasmáticos elevados y prolongados de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente provoque toxicidad por metotrexato.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con metotrexato y se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y al menos 6 meses después. Antes de iniciar la terapia, las mujeres en edad fértil deben ser informadas del riesgo de malformaciones asociadas con metotrexato y cualquier embarazo existente debe ser excluido con certeza tomando las medidas apropiadas (p. ej., una prueba de embarazo). Durante el tratamiento, se deben repetir las pruebas de embarazo según se requiera clínicamente (p. ej., después de cualquier interrupción de la anticoncepción). Las pacientes con potencial reproductivo deben recibir asesoramiento sobre la prevención y planificación del embarazo.

Anticoncepción en hombres

No se sabe si el metotrexato está presente en el semen. Se ha demostrado que el fármaco es genotóxico en estudios con animales, por lo que no se puede excluir por completo el riesgo de efectos genotóxicos en los espermatozoides. Evidencia clínica limitada no indica un mayor riesgo de malformaciones o aborto espontáneo después de la exposición paterna a dosis bajas de metotrexato (menos de 30 mg/semana). Para dosis más altas, no hay datos suficientes para estimar los riesgos de malformaciones o aborto espontáneo

después de la exposición paterna.

Como medida de precaución, se recomienda que los pacientes masculinos sexualmente activos o sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 6 meses después de suspender el metotrexato. Los hombres no deben donar semen durante la terapia o durante los 6 meses posteriores a la suspensión del medicamento.

Embarazo

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones no oncológicas. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con metotrexato y hasta seis meses después, se debe brindar asesoramiento médico sobre el riesgo de efectos nocivos para el feto asociados con el tratamiento y se deben realizar exámenes de ecografía para confirmar el desarrollo fetal normal. En estudios con animales, el metotrexato ha mostrado toxicidad reproductiva, especialmente durante el primer trimestre. Se ha demostrado que el metotrexato es teratogénico para los humanos; se ha informado que causa muerte fetal, abortos espontáneos y/o anomalías congénitas (p. ej., craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central y relacionadas con las extremidades).

El metotrexato es un potente teratógeno humano, con un mayor riesgo de abortos espontáneos, restricción del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

Se han notificado abortos espontáneos en el 42,5% de mujeres embarazadas expuestas al tratamiento con dosis bajas de metotrexato (menos de 30 mg/semana), en comparación con una tasa notificada del 22,5% en pacientes de la misma enfermedad tratadas con medicamentos distintos al metotrexato.

Ocurrieron defectos congénitos importantes en el 6,6 % de los nacidos vivos en mujeres expuestas a un tratamiento con dosis bajas de metotrexato (menos de 30 mg/semana) durante el embarazo, en comparación con aproximadamente el 4 % de los nacidos vivos en pacientes de la misma enfermedad tratados con medicamentos distintos al metotrexato.

No hay datos suficientes disponibles para la exposición a metotrexato durante el embarazo superior a 30 mg/semana, pero se esperan tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas, en particular a las dosis comúnmente utilizadas en indicaciones oncológicas. Cuando se suspendió el metotrexato antes de la concepción, se informaron embarazos normales.

Cuando se utiliza en indicaciones oncológicas, el metotrexato no debe administrarse durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre. En cada caso individual, se debe sopesar el beneficio del tratamiento frente al posible riesgo para el feto. Si el fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras usa metotrexato, se le debe informar del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

El metotrexato pasa a la leche materna en cantidades tales que existe un riesgo para el niño incluso a dosis terapéuticas. Por tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con metotrexato.

Fertilidad

El metotrexato afecta la espermatogénesis y la ovogénesis y puede disminuir la fertilidad. En humanos, se ha informado que causa oligospermia, disfunción menstrual y amenorrea. Estos efectos parecen ser reversibles después de la interrupción de la terapia en la mayoría de los casos. En indicaciones oncológicas, se recomienda a las mujeres que estén planeando quedar embarazadas que consulten a un centro de asesoramiento genético, si es posible, antes de la terapia; los hombres deben buscar asesoramiento sobre la posibilidad de conservación de esperma antes de iniciar la terapia, ya que el metotrexato puede ser genotóxico a dosis más altas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que la fatiga y el mareo pueden ocurrir como un efecto indeseable, la capacidad de reacción y el juicio pueden verse afectados, lo que debe tenerse en cuenta, por ejemplo, al conducir vehículos o realizar trabajos que impliquen un alto grado de precisión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

4.8 Efectos indeseables

Terapia convencional y de alta dosis

La frecuencia y el grado de severidad de los efectos indeseables depende de la dosis administrada, la duración de la exposición y el método de administración, aunque se han observado efectos secundarios en todas las dosis y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. La mayoría de los efectos indeseables son reversibles cuando se detectan en una etapa temprana. Cuando se produzcan reacciones severas, se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento e iniciar las medidas adecuadas. Si se reanuda el tratamiento con metotrexato, debe hacerse con precaución después de considerar adecuadamente la necesidad futura del fármaco. Se requiere una mayor vigilancia con respecto a cualquier recurrencia de la toxicidad.

Los efectos indeseables informados con mayor frecuencia incluyen estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y distensión abdominal. Otros efectos indeseables notificados con frecuencia son malestar general, cansancio inusual, escalofríos y fiebre, mareos, reducción de la resistencia a las infecciones. El tratamiento con ácido fólico durante la terapia de dosis alta puede contrarrestar o aliviar una serie de efectos indeseables. Se recomienda la interrupción temporal de la terapia si hay signos de leucopenia.

En la tabla siguiente se detallan los efectos adversos según el siguiente orden de frecuencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($< 1/10.000$)

Desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Tabla 1. Efectos adversos de Metotrexato Solución Inyectable 25 mg/mL

Sistema Órgano Clase MedDRA	Frecuencia	Tipo de efecto(s)
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Herpes zoster.
	Rara	Sepsis; infecciones oportunistas (pueden ser fatales en algunos casos); infecciones causadas por citomegalovirus.
Trastornos cardíacos	Rara	Pericarditis; efusión pericárdica; taponamiento pericárdico.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Leucocitopenia; trombocitopenia; anemia.
	Poco frecuente	Pancitopenia; agranulocitosis; alteraciones hematopoyéticas.
	Rara	Anemia megaloblástica.
	Muy rara	Cursos severos de depresión de la médula ósea; anemia aplásica; linfadenopatía;

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL**

		eosinofilia y neutropenia; trastornos linfoproliferativos.
	Desconocida	Hemorragia; hematoma.
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuente	Reacciones anafilactoides; vasculitis alérgica.
	Muy rara	Inmunosupresión; hipogammaglobulinemia.
Trastornos psiquiátricos	Muy rara	Insomnio; disfunción cognitiva.
	Desconocida	Psicosis.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea; fatiga; somnolencia.
	Poco frecuente	Vértigo; confusión; depresión; convulsiones; encefalopatía.
	Rara	Deterioro severo de la visión; alteraciones del estado de ánimo; parestia; efecto en el habla incluyendo disartria y afasia; mielopatía.
	Muy rara	Dolor, astenia muscular o parestesias de las extremidades; miastenia; cambios en el sentido del gusto (sabor metálico); meningismo (parálisis, vómitos); meningitis aséptica aguda.
Trastornos oculares	Rara	Alteraciones visuales; visión borrosa.
	Muy rara	Conjuntivitis; retinopatía transitoria; ceguera/pérdida de la visión; edema periorbitario; blefaritis; epífora; fotofobia.
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incl. quistes y pólipos)	Poco frecuente	Casos individuales de linfoma, varios de los cuales remitieron una vez que se suspendió el metotrexato.
	Muy rara	Síndrome de lisis tumoral.
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Vasculitis.
	Rara	Hipotensión; eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis arterial, trombosis cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retiniana y embolia pulmonar).
	Desconocida	Edema cerebral; petequias.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Complicaciones pulmonares debidas a alveolitis/neumonitis intersticial y muertes relacionadas (independiente de la dosis y duración del tratamiento con metotrexato). Los síntomas típicos pueden ser: enfermedad general; tos seca e irritante; dificultad para respirar que

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL**

		progresa a disnea de reposo, dolor torácico, fiebre. Si se sospechan tales complicaciones, el tratamiento con metotrexato debe suspenderse de inmediato y deben descartarse infecciones (incluida neumonía).
	Poco frecuente	Fibrosis pulmonar.
	Rara	Faringitis; apnea; asma bronquial.
	Muy rara	Neumonía a <i>Pneumocystis carinii</i> ; dificultad para respirar; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (también se han observado infecciones, incluida la neumonía); derrame pleural.
	Desconocida	Edema pulmonar agudo.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Pérdida del apetito; náuseas; vómitos; dolor abdominal; inflamación y ulceración de membranas mucosas de boca y garganta (especialmente durante las primeras 24-48 horas del tratamiento con metotrexato); estomatitis; dispepsia.
	Frecuente	Diarrea (especialmente durante las primeras 24-48 horas del tratamiento con metotrexato).
	Poco frecuente	Sangrado gastrointestinal y úlceras; pancreatitis.
	Rara	Gingivitis; enteritis; melena; síndrome de malabsorción.
	Muy rara	Hematemesis; megacolon tóxico.
	Desconocida	Megacolon tóxico.
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuente	Aumento de enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina).
	Poco frecuente	Desarrollo de hígado graso; fibrosis y cirrosis (ocurre con frecuencia a pesar de valores normales de enzimas hepáticas controlados regularmente); diabetes y sus complicaciones; caída de seroalbúmina.
	Rara	Hepatitis aguda y hepatotoxicidad.
	Muy rara	Reactivación de hepatitis crónica; degeneración hepática aguda; hepatitis por herpes simple e insuficiencia hepática (ver también notas sobre biopsia hepática en Sección 4.4).
	Desconocida	Trastorno metabólico.
	Frecuente	Exantema; eritema; prurito.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Urticaria; fotosensibilidad; aumento de la pigmentación de la piel; caída de cabello; aumento de nódulos reumáticos; herpes zoster; lesiones dolorosas; placa psoriásica; reacciones tóxicas severas: vasculitis, erupción herpetiforme de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).
	Rara	Aumento de los cambios pigmentarios de las uñas; acné; petequias; equimosis; eritema multiforme; erupciones cutáneas eritematosas.
	Muy rara	Forunculosis; telangiectasia; paroniquia aguda; nocardiosis, micosis por histoplasma y <i>cryptococcus</i> ; herpes simple diseminado; vasculitis alérgica; hidrosadenitis.
	Desconocida	Exfoliación cutánea/dermatitis exfoliativa; necrosis cutánea.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Osteoporosis; artralgia; mialgia.
	Rara	Fractura por estrés.
	Desconocida	Osteonecrosis de mandíbula (secundaria a trastornos linfoproliferativos).
Trastornos renales y del tracto urinario	Poco frecuente	Inflamación y ulceración de vejiga (con posible hematuria); disuria.
	Rara	Insuficiencia renal; oliguria; anuria; azotemia; hiperuricemia; niveles elevados de creatinina sérica y de urea.
	Muy rara	Proteinuria.
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuente	Inflamación y ulceración de la vagina.
	Muy rara	Pérdida de la libido; impotencia; oligospermia; alteraciones menstruales; flujo vaginal; infertilidad; ginecomastia.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco frecuente	Reacciones alérgicas severas que pueden progresar a shock anafiláctico.
	Muy rara	Fiebre; cicatrización deficiente de heridas.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Rara	Diabetes mellitus.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

También se han notificado los siguientes efectos indeseables, pero no se ha establecido su frecuencia: neumonía por *Pneumocystis carinii* (incluidos los casos reversibles), muerte fetal, daño al feto, aborto.

Toxicidad orgánica sistémica

Linfoma

El linfoma maligno que puede entrar en remisión después de la interrupción del tratamiento con metotrexato puede ocurrir en pacientes con terapia de dosis baja y, por lo tanto, puede no requerir ningún tratamiento citotóxico. Primero se debe suspender el metotrexato e iniciar el tratamiento apropiado si el linfoma no remite.

Hematológica

El metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y causar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia. Debe administrarse con precaución a pacientes con neoplasias malignas y factores subyacentes que afectan la hematopoyesis. Cuando se traten condiciones neoplásicas, el tratamiento con metotrexato solo debe administrarse si los beneficios potenciales superan el riesgo de mielosupresión.

Pulmones

La enfermedad pulmonar causada por metotrexato, incluida la neumonitis intersticial aguda o crónica, es una complicación potencialmente peligrosa que puede ocurrir en cualquier momento durante el curso del tratamiento. Este efecto indeseable se ha informado a dosis bajas y no siempre es totalmente reversible. Se han reportado muertes. Los signos de afectación pulmonar o síntomas como tos seca no productiva, fiebre, dolores torácicos, disnea, hipoxemia e infiltrado en la radiografía de los pulmones, o neumonitis inespecífica que se produce en relación con el tratamiento con metotrexato, pueden indicar un daño potencialmente grave y requiere interrupción del tratamiento e investigación cuidadosa. Pueden ocurrir cambios pulmonares en todas las dosis. Debe

excluirse la posibilidad de infección (incluida la neumonía).

Gastrointestinal

Si se producen vómitos, diarrea o estomatitis, con la consiguiente deshidratación, se debe suspender el tratamiento con metotrexato hasta que el paciente se haya recuperado. Puede ocurrir enteritis hemorrágica y también muertes por perforación intestinal. El metotrexato debe usarse con mucha precaución en pacientes con úlceras pépticas o colitis ulcerosa. La estomatitis se puede prevenir o aliviar mediante enjuagues bucales con ácido fólico.

Hígado

El metotrexato implica un riesgo potencial de hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente fatal y ocurre comúnmente después de un uso a largo plazo (en general, después de 2 años o más) y después de una dosis total acumulada superior a 1,5 g. En estudios de pacientes con psoriasis, se observó que la hepatotoxicidad era proporcional a la dosis acumulada y se veía potenciada por el alcoholismo, el sobrepeso, la diabetes y la edad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

El deterioro transitorio de los valores de las enzimas hepáticas se observa con frecuencia después del tratamiento con metotrexato y, por lo general, no requiere un ajuste del tratamiento. Los valores hepáticos anormales existentes y/o la reducción de la albúmina sérica pueden indicar una hepatotoxicidad severa.

El metotrexato ha causado reactivación de infecciones por hepatitis B y exacerbación de infecciones por hepatitis C, en algunos casos con desenlace fatal. Se han producido algunos casos de reactivación de la hepatitis B tras la interrupción del tratamiento con metotrexato. Se deben realizar pruebas clínicas y de laboratorio para investigar cualquier aparición de enfermedad hepática en pacientes con infecciones previas por hepatitis B o C. Con base en estas investigaciones, el tratamiento con metotrexato puede resultar inadecuado para ciertos pacientes.

En caso de alteración de la función hepática, los efectos indeseables del metotrexato (en particular, la estomatitis) pueden verse exacerbados.

Riñones

El metotrexato puede causar daño renal que puede resultar en insuficiencia renal aguda. La función renal puede exacerbarse después de la terapia con dosis altas hasta tal punto que se inhiba la excreción de metotrexato, como resultado de lo cual puede ocurrir toxicidad sistémica por acumulación del fármaco.

Para prevenir la insuficiencia renal se recomienda la alcalinización de la orina y la ingesta adecuada de líquidos (al menos 3 litros al día). Se recomienda la medición del metotrexato sérico y de la función renal.

Piel

Se han notificado reacciones cutáneas severas, en algunos casos mortales, que incluyen necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme a los pocos días de tratamiento oral, intramuscular, intravenoso o intratecal con metotrexato en dosis únicas o repetidas. La dermatitis por radiación y las quemaduras solares pueden acentuarse después del uso del fármaco.

SNC

Hay informes de leucoencefalopatía después del tratamiento intravenoso con metotrexato en pacientes que han recibido radioterapia craneoespinal. Se ha notificado neurotoxicidad severa, a menudo manifestada como convulsiones generalizadas o focales, con un aumento inesperado de la frecuencia en niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con una dosis moderadamente alta de metotrexato intravenoso (1 g/m²).

Los pacientes sintomáticos frecuentemente tenían leucoencefalopatía y/o calcificaciones microangiopáticas en las investigaciones de rayos X.

También se ha notificado leucoencefalopatía crónica en pacientes tratados con altas dosis repetidas de metotrexato junto con ácido fólico, incluso sin radioterapia craneal concomitante. La interrupción del tratamiento con metotrexato no siempre resultó en una

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

recuperación completa. También se ha informado leucoencefalopatía en pacientes tratados con comprimidos de metotrexato.

Se ha observado un síndrome neurológico agudo transitorio en pacientes sometidos a terapia de dosis alta. Las manifestaciones de este síndrome neurológico pueden incluir comportamiento anormal, síntomas sensoriomotores focales que incluyen ceguera transitoria y reflejos anormales. La causa exacta no está clara.

Se han notificado casos de efectos secundarios neurológicos que van desde dolor de cabeza hasta parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares, principalmente en niños y adolescentes que reciben medicación concomitante con citarabina.

Terapia intratecal

La neurotoxicidad subaguda suele ser reversible después de suspender el metotrexato.

Sistema Órgano Clase	Frecuente (< 1/100)
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Cefalea; aracnoiditis química; neurotoxicidad subaguda; leucoencefalopatía necrotizante desmielinizante.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y vómitos.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fiebre.

La aracnoiditis química, que puede ocurrir pocas horas después de la administración intratecal de metotrexato, se caracteriza por dolor de cabeza, dolor de espalda, rigidez en el cuello, vómitos, fiebre, meningismo y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo similar a la meningitis bacteriana. La aracnoiditis generalmente desaparece en unos pocos días.

La neurotoxicidad subaguda, común después de la administración intratecal repetida frecuentemente, afecta principalmente las funciones motoras en el cerebro o la médula espinal. Puede ocurrir paraparesia/paraplejía, con afectación de una o más raíces nerviosas espinales, tetraplejía, disfunción cerebelosa, parálisis de nervios craneales y ataques epilépticos.

La leucoencefalopatía necrotizante desmielinizante puede ocurrir varios meses o años después de iniciar la terapia intratecal con metotrexato. La condición se caracteriza por deterioro neurológico progresivo con inicio insidioso, confusión, irritabilidad y somnolencia. En última instancia, pueden presentarse demencia grave, disartria, ataxia, espasticidad, convulsiones y coma. La condición puede ser fatal. La leucoencefalopatía ocurre principalmente en pacientes que han recibido grandes cantidades de metotrexato intratecal en combinación con radioterapia craneal y/o metotrexato administrado por vía sistémica.

Los signos de neurotoxicidad (inflamación meníngea, paresia transitoria o permanente, encefalopatía) deben ser objeto de seguimiento tras la administración intratecal de metotrexato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosificación con el producto se ha asociado en general con el tratamiento oral e intratecal, aunque también se han notificado sobredosis en asociación con la administración intravenosa e intramuscular.

Los informes de sobredosificación por vía oral a menudo se han debido a una ingestión accidental diaria en lugar de semanal. Los síntomas notificados con frecuencia tras una sobredosis oral incluyen los síntomas y signos observados con dosis farmacológicas, en particular reacciones hematológicas y gastrointestinales como leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielosupresión, mucositis, estomatitis, ulceración oral, náuseas, vómitos, trastornos gastrointestinales, ulceración, sangrado gastrointestinal. En ciertos casos no se reportaron síntomas. Hay informes de muertes asociadas con sobredosis. En estos casos también hubo informes de condiciones que involucraron sepsis o shock séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Los síntomas más comunes de sobredosis intratecal son síntomas del SNC que incluyen dolor de cabeza, náuseas y vómitos, ataques o convulsiones y encefalopatía tóxica aguda. En ciertos casos, no se han informado síntomas. Ha habido informes de muertes después de una sobredosis intratecal. En estos casos también hubo informes de hernia cerebelosa acompañada de presión intracraneal elevada y encefalopatía tóxica.

Tratamiento recomendado

Terapia con antídotos. El ácido folínico debe administrarse por vía parenteral en una dosis de al menos el tamaño de la dosis de metotrexato y, siempre que sea posible, debe administrarse dentro de una hora. El ácido folínico está indicado para minimizar la toxicidad y contrarrestar el efecto de la sobredosis de metotrexato. El tratamiento con ácido folínico debe iniciarse lo antes posible. Cuanto mayor sea el intervalo entre la administración de metotrexato y el inicio del ácido folínico, menor será el efecto del ácido folínico en la supresión del efecto tóxico.

El monitoreo del metotrexato de las concentraciones del metotrexato sérico es necesario para poder determinar la dosis óptima de ácido folínico y la duración del tratamiento.

En el caso de una sobredosificación importante, puede ser necesaria la hidratación y alcalinización de la orina para evitar la precipitación del metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. No se ha demostrado que la hemodiálisis estándar ni la diálisis peritoneal aumenten la eliminación de metotrexato. Puede intentarse la hemodiálisis intermitente aguda con el uso de un dializador altamente permeable para la intoxicación por metotrexato.

La sobredosis intratecal puede requerir medidas de apoyo sistémicas intensivas, como la administración sistémica de altas dosis de ácido folínico, diuresis alcalina, drenaje agudo de LCR y perfusión lumbar ventricular.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Agente citostático: análogo del ácido fólico.

Código ATC

L01BA01

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico con efecto citostático. Inhibe la conversión de ácido fólico en ácido tetrahidrofólico, ya que el compuesto tiene una mayor afinidad por la enzima dihidrofolato reductasa que el sustrato natural ácido fólico. Como resultado, se inhibe la síntesis de ADN y la formación de nuevas células. El metotrexato es específico de la fase S. Los tejidos que proliferan activamente, como las células malignas, la médula ósea, las células fetales, el epitelio y la mucosa bucal e intestinal, son generalmente más susceptibles al metotrexato.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa, las concentraciones séricas máximas de metotrexato se alcanzan después de media a una hora, aproximadamente. Existe una amplia variación interindividual e intraindividual, especialmente con dosis repetidas. La saturación de la absorción oral se produce a dosis superiores a 30 mg/m². Aproximadamente la mitad del metotrexato absorbido se une a las proteínas plasmáticas, pero la unión es reversible y el metotrexato se difunde fácilmente en las células; las concentraciones más altas se alcanzan en el hígado, el bazo y los riñones en forma de poliglutamato que se puede retener durante algunas semanas o meses. El metotrexato también pasa en menor grado al líquido cefalorraquídeo. La vida media es de 3 a 10 horas, aproximadamente, con terapia de dosis baja y de 8 a 15 horas con terapia de dosis alta. La eliminación del plasma es trifásica y la mayor parte del metotrexato se excreta sin cambios en la orina

dentro de las 24 horas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Incompatibilidades

Debido a la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.2 Vida útil

24 meses.

6.3 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25° C.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL METHO SPAL-L 1000 SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg/40 mL

6.4 Naturaleza y contenido del envase

Metotrexato Solución Inyectable 1000 mg/40 mL se presenta en un vial tubular transparente de 50 mL con cuello y fondo plano de 20 mm, cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo recubierto con fluorotec de 20 mm y un sello *flip-off* de aluminio mate de 20 mm.

6.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Solo debe usarse una solución transparente prácticamente libre de partículas.

La inyección de metotrexato se puede diluir aún más con un medio adecuado sin conservantes, como solución glucosada (5%) o solución de cloruro de sodio (0,9 %).

Con respecto al manejo se deben considerar las siguientes recomendaciones generales:

- El producto debe ser utilizado y administrado únicamente por personal capacitado; la mezcla de la solución debe realizarse en áreas designadas, diseñadas para proteger al personal y al medio ambiente (p. ej., cabinas de seguridad); se debe usar ropa protectora (incluyendo guantes, protectores de ojos y protección con mascarillas si es necesario).
- El personal sanitario en período de gestación (embarazadas) no debe manipular y/o administrar metotrexato.
- El metotrexato no debe entrar en contacto con la piel o las mucosas. En caso de contaminación, se debe enjuagar inmediatamente la zona afectada con abundante agua durante al menos diez minutos.

Metotrexato Solución Inyectable 1000 mg/40 mL es para un solo uso. Cualquier solución no utilizada debe desecharse. Los desechos deben eliminarse con cuidado en recipientes separados adecuados, claramente etiquetados en cuanto a su contenido (ya que los fluidos corporales y excrementos del paciente también pueden contener cantidades apreciables de agentes antineoplásicos y se ha sugerido que estos, y material como la ropa de cama contaminada con ellos, también deben ser tratados como residuos peligrosos). Cualquier producto o desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales mediante incineración.

Deben existir procedimientos adecuados para la contaminación accidental debido a derrames; la exposición del personal a los agentes antineoplásicos debe ser registrada y monitoreada.

7. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Mantener el medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilizar la solución inyectable de metotrexato después de la fecha de vencimiento.

Para ser suministrado a pedido de un Hospital o Institución oncológica solamente.