METOJECT SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 50 mg de Metotrexato (como Metotrexato disódico)
Por lo tanto :

~~1 jeringa pre-llenada con 0,15 ml contiene 7,5 mg Metotrexato~~
~~1 jeringa pre-llenada con 0,20 ml contiene 10,0 mg Metotrexato~~
~~1 jeringa pre-llenada con 0,30 ml contiene 15,0 mg Metotrexato~~
1 jeringa pre-llenada con 0,40 ml contiene 20,0 mg Metotrexato
~~1 jeringa pre-llenada con 0,50 ml contiene 25,0 mg Metotrexato~~
~~1 jeringa pre-llenada con 0,60 ml contiene 30,0 mg Metotrexato~~
Excipientes : cloruro de sodio, hidróxido de sodio y agua para inyectables **cs.**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
21 DIC 2011
N° Ref.: RF275389/11
N° Registro: F-19159/11
Firma Profesional:

FORMA FARMACÉUTICA
Solución inyectable clara de color café-amarillento en jeringa pre-llenada.

Vía de administración: IM, IV, SC.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS
Metoject está indicado para el tratamiento de:

- Artritis reumatoidea activa: **el metotrexato se usa en el tratamiento de casos seleccionados de artritis severas, confirmadas por consulta reumatológicas y que no responden a otras formas de terapias**. ~~en pacientes adultos.~~
- Formas severas poliartríticas, artritis idiopática juvenil activa, cuando la respuesta a antiinflamatorios no-esteroidales es inadecuada.
- **Control sintomático de** psoriasis ~~recalcitrante~~ **refractaria** incapacitante severa, cuando no tiene respuesta adecuada a otras formas de terapia, **pero sólo se ha establecido el diagnóstico por biopsia y/o después de una consulta dermatológica.**

~~Artritis psoriásica en adultos.~~

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Metoject debe ser prescrito únicamente por médicos que estén familiarizados con las características del medicamento y su mecanismo de acción. Metoject se administra **1 vez a la semana por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.**
El paciente deberá ser informado explícitamente acerca de la administración semanal de Metoject, y deberá elegir el día más apropiado para la aplicación.
La eliminación de Metotrexato se reduce en pacientes con un tercer espacio de distribución (ascitis, derrame pleural).
Estos pacientes requieren especial cuidado monitoreando su toxicidad, y reducción de la dosis, o en algunos casos, descontinuación de la administración de Metotrexato.

Posología en pacientes con artritis reumatoidea.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de Metotrexato **1 vez a la semana**, administrados por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Dependiendo de actividad individual de la enfermedad y de la tolerabilidad del paciente, la dosis inicial puede ser aumentada gradualmente en 2,5 mg semanales. No se debe exceder una dosis semanal de 25 mg. La respuesta al tratamiento es esperable después de 4 a 8 semanas de administración de Metoject. Una vez alcanzado el resultado **terapéuticamente** deseado, habrá que reducir la dosis progresivamente hasta la dosis eficaz de mantenimiento lo más baja posible.

Posología en niños y adolescentes menores de 16 años con formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil.
La dosis recomendada es de 10 – 15 mg/m2 área superficie corporal (BSA) **1 vez a la semana**. En casos de terapias refractarias la dosis semanal debe aumentarse sobre los 20 mg/m2 BSA **1 vez a la semana**. Sin embargo, si la dosis se aumenta, se deberá aumentar la frecuencia de monitoreo.
En niños y adolescentes existen pocos estudios sobre la administración intravenosa, por lo que se recomienda administrarla por vía intramuscular o subcutánea.
No se recomienda el uso en niños < 3 años, ya que no hay suficiente información clínica sobre su eficacia y seguridad en esa población.

Posología en tratamiento sintomático ~~pacientes con~~ de psoriasis ~~vulgar y artritis psoriática.~~
Se recomienda administrar una dosis de prueba de 5 – 10 mg por vía parenteral una semana antes de comenzar la terapia para detectar reacciones adversas de idiosincracia. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de Metotrexato **1 vez a la semana**, administrados por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. La dosis inicial puede ser aumentada gradualmente, pero sin exceder, en general, una dosis semanal de 25 mg. Dosis > 20 mg semanales pueden asociarse con un significativo aumento de toxicidad, especialmente, supresión medular. La respuesta al tratamiento es esperable después de 2 a 6 semanas de administración de Metoject. Una vez alcanzado el resultado deseado, habrá que reducir la dosis progresivamente hasta la dosis eficaz de mantenimiento lo más baja posible.

La dosis debe aumentarse según necesidad, pero en general sin exceder 25 mg semanales. En algunos pocos casos excepcionales, se justifica una dosis mayor, pero que no exceda los 30 mg, porque la toxicidad aumenta marcadamente.

Pacientes con insuficiencia renal.
Metoject debe usarse con precaución en pacientes con función renal dañada. La dosis debe ajustarse como se indica :

Clearance creatinina (ml/min)	Dosis
> 50	100 %
20 – 50	50 %
< 20	No administrar Metoject

Pacientes con insuficiencia hepática.
Metoject debe ser administrado con mucho cuidado, **sólo si es estrictamente necesario**, en todos los casos de pacientes con enfermedad hepática actual o anterior, especialmente si es debido al uso de alcohol. Si la bilirrubina es > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), Metotrexato está contraindicado.

Uso en pacientes ancianos.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Se debe considerar una reducción de la dosis debido a la disminución de las funciones hapática y renal, y por la disminución de las reservas de folatos común en personas ancianas.

Uso en pacientes con un tercer espacio de distribución (ascitis, derrame pleural).
Como la vida media del Metotrexato puede prolongarse hasta 4 veces su valor en pacientes que tienen un tercer espacio de distribución, la dosis debe disminuirse o descontinuar el tratamiento.

Duración y método de administración.
Metoject se puede administrar por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea (en niños y adolescentes sólo subcutáneo o intramuscular).
La duración del tratamiento es decisión del médico tratante.
Nota : Si cambia de administración oral a parenteral, debe reducir la dosis por el cambio de biodisponibilidad.
Se debe considerar la administración de suplementos de ácido fólico.

CONTRAINDICACIONES

Metoject está contraindicado en caso de :

- Hipersensibilidad al Metotrexato o a cualquiera de los excipientes
- Insuficiencia hepática
- Abuso de alcohol
- Insuficiencia renal severa (Clearance creatinina menor de 20 ml/min)
- Discrasias sanguíneas pre-existentes, como hipoplasia medular, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa
- Infecciones crónicas o agudas serias, como tuberculosis, VIH u otros síndromes de inmunodeficiencia
- Úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal
- Embarazo, lactancia
- Vacunación **concurrente** con vacunas **de microorganismos** vivos **o atenuados**.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

Los pacientes deben ser claramente informados de que la terapia se aplica **1 vez por semana** y no todos los días.
Los pacientes en terapia deben ser sometidos a una apropiada supervisión para detectar posibles efectos de reacciones adversas. Por lo tanto, Metotrexato debe administrarse sólo bajo supervisión médica de profesionales que conozcan y tengan experiencia con el uso de antimetabolitos. Debido a la posibilidad de reacciones severas e incluso mortales, el paciente debe ser completamente informado por su médico de los riesgos que envuelve esta terapia y de las medidas de seguridad para evitarlas.

El uso en niños < 3 años no está recomendado porque existe insuficiente información clínica de eficacia y seguridad en esa población.

Exámenes recomendados y medidas de seguridad.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Antes de comenzar o restaurar la terapia con Metotrexato tras un periodo de reposo :
Hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiografía de tórax, pruebas de función renal. Si está clínicamente indicado, descartar tuberculosis y hepatitis.

Durante el tratamiento (como mínimo una vez al mes durante los primeros 6 meses y después cada 3 meses) :
Debe considerarse un aumento en la frecuencia de monitoreo si la dosis se aumenta.
1.- Examen de la boca para detectar cambios en la mucosa oral.
2.- Hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas : La supresión hematopoyética causada por el Metotrexato puede presentarse de forma súbita y con dosis aparentemente seguras. Cualquier disminución severa en el número de células blancas o plaquetas obliga a una suspensión inmediata del medicamento y un tratamiento de soporte adecuado. Los pacientes deben ser advertidos para que informen cualquier signo o síntoma indicativo de infección. Los pacientes que reciben simultáneamente otros medicamentos hematotóxicos (ej.: leflunamida) deben ser cuidadosamente monitorizados con hemogramas y recuentos de plaquetas.
3.- Tests de función hepática : Debe prestarse especial atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no debe ser instaurado o debe suspenderse si se presenta o desarrolla durante el tratamiento cualquier alteración en las pruebas de función hepática o en la biopsia hepática. Tales anomalías deberían volver a la normalidad en 2 semanas, después de las cuales el tratamiento puede ser reinstaurado a criterio médico. No hay evidencia que apoye la realización de una biopsia hepática para monitorizar la toxicidad hepática en los pacientes con enfermedades reumatológicas. La necesidad de biopsia hepática, antes y durante el tratamiento, para los pacientes con psoriasis debe ser evaluada. Se necesita más investigación para establecer si las pruebas de serie química del hígado o del propéptido de colágeno TIPO III pueden detectar hepatotoxicidad.
La evaluación debe ser caso a caso y diferenciar entre pacientes sin factores de riesgo y pacientes con factores de riesgo, tales como antecedentes de consumo de alcohol excesivo, elevación persistente de las enzimas hepáticas, historia de enfermedad hepática, historia familiar de enfermedades hepáticas hereditarias, diabetes mellitus, obesidad, e historia de exposición significativa a medicamentos o agentes hepatotóxicos y tratamiento prolongado con Metotrexato o dosis acumulativas de 1,5 g o más.
Control de las enzimas hepáticas en suero : Se han descrito aumentos pasajeros de las transaminasas 2 o 3 veces por encima del límite superior normal, con una frecuencia del 13 al 20 %. En el caso de un aumento constante de las enzimas hepáticas, deberá considerarse una reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.
Debido a su potencial efecto tóxico sobre el hígado, no se deben administrar otros medicamentos hepatotóxicos durante el tratamiento con Metotrexato a menos que sea estrictamente necesario y se deberá evitar ~~o reducir en gran medida~~ el consumo de alcohol. Debe realizarse un control de enzimas hepáticas más estricto en pacientes que tomen otros medicamentos hepatotóxicos simultáneamente (ej.: leflunamida).
4.- La función renal deberá monitorizarse con tests y exámenes de orina : Como el Metotrexato se elimina principalmente por vía renal, en casos de insuficiencia renal se espera un aumento de las concentraciones séricas, que podrían dar origen a graves reacciones adversas.
Cuando exista la posibilidad de que haya un deterioro de la función renal (como en los ancianos), los controles deberán realizarse con mayor frecuencia. Esto debe tenerse en cuenta sobretodo cuando se administran fármacos concomitantemente que afectan la eliminación del Metotrexato,

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

que producen una lesión renal (ej.: antiinflamatorios no esteroidales) o que tienen un potencial para alterar la hematopoyesis. También, la deshidratación puede intensificar la toxicidad de Metotrexato.
5.- Análisis del sistema respiratorio: Se debe estar atento frente a la aparición de síntomas de alteración de la función pulmonar, y si fuera necesario se deben realizar pruebas de función pulmonar. La afección pulmonar requiere un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con Metotrexato. Los síntomas pulmonares (especialmente tos seca e improductiva) o una neumonitis no específica, presentados durante el tratamiento con Metotrexato pueden ser indicativos de una lesión potencialmente peligrosa y requieren de la interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa. Aunque es clínicamente variable, el paciente típico con enfermedad pulmonar inducida por Metotrexato, presenta fiebre, tos, disnea, hipoxemia, y un infiltrado en la exploración radiológica del tórax, siendo necesario descartar una infección. Esta lesión puede presentarse con cualquier dosificación.
6.- Debido a su efecto sobre el sistema inmunológico, el Metotrexato puede alterar la respuesta del organismo frente a vacunaciones y afectar los resultados de las pruebas inmunológicas : Se debe tener cuidado con la presencia de infecciones inactivas crónicas (ej.: herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B ó C) ante la posibilidad de que se produzca una activación. Además, no se deben administrar vacunas con microorganismos vivos.

En pacientes que reciben dosis bajas de Metotrexato pueden presentarse linfomas malignos, en cuyo caso el tratamiento deberá suspenderse. Cualquier signo de regresión espontánea del linfoma, requiere la iniciación de la terapia citotóxica.
La administración concomitante de antagonistas del ácido fólico, como sulfametoxazol/trimetoprima, ha sido reportada en raros casos como causa de pancitopenia megaloblástica.

La radiación, bajo el tratamiento con Metotrexato, puede inducir la reaparición de dermatitis y quemaduras de sol. Las lesiones psoriáticas pueden exacerbarse durante la radiación UV con la administración de Metotrexato simultáneamente.

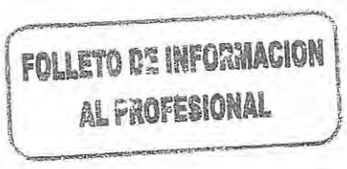
La eliminación de Metotrexato se reduce en pacientes con un 3° espacio de distribución (ascitis, derrame pleural). Estos pacientes requieren especial cuidado con la toxicidad, y necesitan reducción de la dosis o, en algunos casos, descontinuar el tratamiento. El derrame pleural y la ascitis deben ser drenados antes de iniciar el tratamiento.

Diarrea y estomatitis ulcerativa son efectos tóxicos y requieren la interrupción de la terapia, de otro modo, se puede producir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal.

Preparados con vitaminas y otros productos que contengan ácido fólico y/o ácido polínico y sus derivados pueden disminuir la efectividad de Metotrexato.

Para el tratamiento de psoriasis, Metotrexato debe ser restringido a psoriasis severa, recalcitrante y grave con respuesta no adecuada a otras formas de terapia, pero sólo cuando el diagnóstico ha sido establecido por biopsia y/o después de una consulta dermatológica.

~~Este producto contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio".~~



Antes de administrar Metoject se debe confirmar que la paciente no esté embarazada. El Metotrexato causa embriotoxicidad, abortos y anomalías fetales en humanos. Durante el período de administración de Metotrexato los efectos sobre la espermatogénesis y la ovogénesis pueden producir una disminución de la fertilidad. Estos efectos parecen ser reversibles al suspender el tratamiento. Debe mantenerse una contracepción efectiva y segura en hombres y mujeres durante el tratamiento con Metotrexato y 6 meses después. Los posibles riesgos de efectos sobre la reproducción deben discutirse con los pacientes con potencial de tener hijos y sus parejas deben estar convenientemente informadas.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.

Alcohol, medicamentos hepatotóxicos, medicamentos hematotóxicos.
La probabilidad que el Metotrexato tenga un efecto hepatotóxico aumenta con el consumo regular de alcohol y cuando se administran otros fármacos hepatotóxicos al mismo tiempo. Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos hepatotóxicos (ej.: leflunamida) deberán ser controlados con especial atención. Lo mismo sucede en casos de administración simultánea de fármacos hematotóxicos (ej.: leflunamida). La incidencia de pancitopenia y hepatotoxicidad pueden aumentar cuando se asocia leflunamida con Metotrexato.
El tratamiento combinado de Metotrexato con retinoides como acitretin o etretinate aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.

Antibióticos orales.
Antibióticos orales como tetraciclinas, cloramfenicol y antibióticos no absorbibles de amplio espectro pueden interferir con la circulación enterohepática, por inhibición de la flora intestinal o supresión del metabolismo bacteriano.

Antibióticos.
Los antibióticos como las penicilinas, glicopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacino y cefalotina pueden, en casos individuales, reducir el clearance del Metotrexato de forma que se puede producir un aumento de las concentraciones séricas del Metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal simultánea.

Medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas.
Metotrexato se une a proteínas plasmáticas y puede ser desplazado por otras drogas que se unen a las proteínas plasmáticas, como salicilatos, hipoglicemiantes, diuréticos, sulfonamidas, difenilhidantoína, tetraciclinas, cloramfenicol y ácido p-aminobenzoico, y los agentes antiinflamatorios ácidos, quienes pueden aumentar la toxicidad si se usan concomitantemente.

Probenecid, ácidos orgánicos débiles, pirazoles y agentes antiinflamatorios no esteroidales.
El Probenecid, los ácidos orgánicos débiles como los diuréticos de asa y los pirazoles (fenilbutazona) pueden reducir la eliminación del Metotrexato y provocar así un aumento de la concentración sérica induciendo una toxicidad hematológica más alta.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

También hay una posibilidad de aumento de toxicidad cuando se combinan bajas dosis de Metotrexato con medicamentos antiinflamatorios no esteroidales o salicilatos.

Medicamentos con reacciones adversas sobre la médula ósea.
En caso de tratamientos con fármacos con reacciones adversas potenciales sobre la médula ósea (ej.: sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprim, cloramfenicol, primetamina), deberá prestarse atención a la posibilidad de alteración importante de la hematopoyesis.

Medicamentos que causan déficit de ácido fólico.
La administración concomitante de productos que provocan un déficit de ácido fólico (ej.: sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprim) puede provocar un aumento de la toxicidad de Metotrexato. Por lo tanto, se aconseja tener especial precaución en presencia de un déficit de ácido fólico.

Medicamentos que contienen ácido fólico o ácido folínico.
Los preparados con vitaminas u otros productos que contienen ácido fólico, ácido folínico y sus derivados pueden disminuir la efectividad de Metotrexato.

Otros medicamentos antirreumáticos.
Por lo general, no se esperan aumentos de los efectos tóxicos del Metotrexato cuando se administra simultáneamente con otros fármacos antirreumáticos (ej.: sales de oro, penicilamina, hidroxicloroquina, sulfasalazina, azatiopirina, ciclosporina).

Sulfasalazina.
La combinación de Metotrexato y Sulfasalazina puede provocar un aumento de la eficacia de Metotrexato, sin embargo, junto con esto puede haber un aumento de las reacciones adversas debido a la inhibición del ácido fólico por parte de la Sulfasalazina. No obstante, estas reacciones adversas únicamente se han observado en poquísimos casos aislados.

Mercaptopurina.
Metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de Mercaptopurina. La combinación de Metotrexato y Mercaptopurina requiere de ajuste de dosis.

Inhibidores de la bomba de protones.
La administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones como Omeprazol o Pantoprazol, puede dar lugar a interacciones. La administración de Metotrexato con Omeprazol ha provocado un retraso en la eliminación renal del Metotrexato. La administración de Metotrexato con Pantoprazol inhibió la eliminación renal del metabolito 7-hidroximetotrexato, habiéndose comunicado un caso con síntomas de mialgias y escalofríos.

Teofilina.
Metotrexato puede disminuir el Clearance de Teofilina, por lo que los niveles de Teofilina deben ser monitoreados cuando se administran estas 2 drogas juntas.

Bebidas que contengan cafeína o teofilina.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Un consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, refrescos con cafeína, té negro) deben evitarse durante el tratamiento con Metotrexato.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Metotrexato está contraindicado durante el embarazo. En estudios con animales, el metotrexato ha mostrado toxicidad sobre la reproducción especialmente durante el primer trimestre. Se ha visto que el Metotrexato es teratogénico para los humanos; se ha informado que causa muerte fetal y/o anormalidades congénitas. La exposición de un número limitado de mujeres gestantes (42) a la droga mostró una mayor incidencia (1:14) de malformaciones (craneales, cardiovasculares y de las extremidades).
Cuando se suspende la administración de Metotrexato antes de la concepción, se ha demostrado que los embarazos son normales.
Durante el tratamiento con Metotrexato las mujeres NO deben quedar embarazadas. Las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento, deben solicitar consejo médico acerca del riesgo de reacciones adversas para el niño. Por lo tanto, los pacientes en edad sexualmente madura (mujeres y hombres) deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Metoject y por lo menos 6 meses después.
Lactancia : El Metotrexato se excreta por la leche materna en concentraciones suficientes para que exista riesgo para el lactante, por lo que se debe interrumpir la lactancia materna antes y durante la administración del fármaco.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS.

El tratamiento con Metoject puede presentar síntomas en el sistema nervioso central, tales como cansancio y mareos.
Metoject tiene una influencia pequeña o moderada sobre la habilidad para conducir y usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son la supresión del sistema hematopoyético y las lesiones gastrointestinales.
Se ha utilizado el siguiente criterio para clasificar las reacciones adversas en relación a su frecuencia de aparición :
Muy frecuentes : efectos adversos que ocurren en más de 1 de 10 pacientes.
Frecuentes : efectos adversos que ocurren en menos de 1 de 10 pacientes, pero en más de 1 de 100 pacientes.
Poco frecuentes : efectos adversos que ocurren en menos de 1 de 100 pacientes, pero en más de 1 de 1.000 pacientes.
Raros : efectos adversos que ocurren en menos de 1 de 1.000 pacientes, pero en más de 1 de 10.000 pacientes.
Muy raros : efectos adversos que ocurren en menos de 1 de 10.000 pacientes.

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes : estomatitis, dispepsia, náuseas, pérdida del apetito.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Frecuentes : úlceras orales, diarrea
Poco frecuentes : faringitis, enteritis, vómitos
Raros : úlceras gastrointestinales
Muy raros : hematemesis, hematorrea.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Frecuentes : exantema, eritema, prurito
Poco frecuentes : fotosensibilización, caída del cabello, aumento de los nódulos reumáticos, herpes zoster, vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, urticaria
Raros : aumento de la pigmentación
Muy raros : sindrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (sindrome de Lyell), aumento de las alteraciones pigmentarias de las uñas, paroniquia aguda.

Trastornos generales y del sitio de aplicación
Raros: reacciones alérgicas, shock anafiláctico, vasculitis alérgica, fiebre, conjuntivitis, infecciones, sepsis, trastornos en la cicatrización de las heridas, derrame pleural, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico, hipogammaglobulinemia.
Muy raros: daño local (formación de abscesos estériles, lipodistrofia) del sitio de inyección después de la administración intramuscular o subcutánea.

Trastornos del metabolismo y nutrición
Poco frecuentes : precipitación de diabetes mellitus.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes : cefaleas, cansancio, somnolencia
Poco frecuentes : mareos, confusión, depresión
Muy raros : alteraciones de la visión, dolor, astenia muscular o parestesias en las extremidades, alteraciones en el sentido del gusto (sabor metálico), convulsiones, meningismo, parálisis.

Trastornos en los ojos
Raros : alteraciones visuales
Muy raros : retinopatía.

Trastornos hepatobiliares
Muy frecuentes : aumento de las transaminasas
Poco frecuentes : cirrosis, fibrosis y degeneración grasa del hígado, disminución de albúmina sérica
Raros : hepatitis aguda
Muy raros : falla hepática.

Trastornos cardiacos
Raros : pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento.

Trastornos vasculares
Raros : hipotensión, eventos tromboembólicos.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Trastornos respiratorios, toráxicos y mediastínicos
Frecuentes : neumonia, alveolitis intersticial / neumonitis asociada a eosinofilia. Los síntomas que indican una potencial lesión pulmonar grave (neumonitis intersticial) son : tos seca no productiva, respiración cortada y fiebre
Raros : fibrosis pulmonar, neumonía por Pneumocystis carinii, respiración cortada, asma bronquial, derrame pleural.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático
Frecuentes : leucopenia, anemia, trombocitopenia
Poco frecuentes : pancitopenia
Muy raros : agranulocitosis, depresión de la médula ósea severa.

Trastornos del sistema renal y urinario
Poco frecuentes : inflamación y ulceración de la vejiga, deterioro renal, alteraciones en las micciones
Raros : falla renal, oliguria, anuria, alteraciones electrolíticas.

Trastornos del sistema reproductor y lactancia
Poco frecuentes : inflamación y ulceración de la vagina
Muy raros : disminución de la líbido, impotencia, ginecomastia, oligospermia, amenorrea, descarga vaginal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Poco frecuentes : artralgia, mialgia, osteoporosis.

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)
Muy raros: Se han reportado algunos casos de linfoma, algunos de los cuales remitieron al descontinuar el tratamiento con Metotrexato. En un estudio reciente, no se pudo establecer que la terapia con Metotrexato aumente la incidencia de linfomas.

La aparición y el grado de severidad de las reacciones adversas dependen de la posología y frecuencia de administración. Sin embargo, puesto que se pueden producir reacciones adversas graves, incluso con dosis bajas, es indispensable que el médico tratante controle constante y periódicamente a sus pacientes.

Cuando se administra Metotrexato por vía intramuscular se pueden producir reacciones adversas locales (sensación de quemazón) o lesiones (formación de abscesos estériles, destrucción del tejido graso) en el lugar de la inyección.

SOBREDOSIS

Síntomas de sobredosis :
La toxicidad del Metotrexato afecta principalmente al sistema hematopoyético.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Medidas terapéuticas en caso de sobredosis :
El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar las reacciones adversas tóxicas del Metotrexato.

En casos de sobredosis accidental, debe administrarse una dosis intravenosa o intramuscular de folinato cálcico igual o mayor que la dosis recibida de Metotrexato en el plazo de 1 hora y continuar su administración hasta que los niveles séricos del Metotrexato sean inferiores a 10^{-7} mol/L.

En casos de sobredosis masiva, puede ser necesaria la hidratación y la alcalinización de la orina para prevenir la precipitación del metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales.
Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal han demostrado mejorar la eliminación del metotrexato.
Se ha reportado que el Clearance efectivo de Metotrexato se realiza con un dializador de alto flujo intermitentemente.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico : antagonista del ácido fólico.
Código ATC : L01BA01
Fármaco antirreumático para el tratamiento de enfermedades reumáticas inflamatorias crtónicas y formas poliartríticas de la artritis idiopática juvenil.
El Metotrexato es un antagonista del ácido fólico que pertenece a la clase de fármacos citotóxicos conocida como antimetabolitos. Actúa por inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa inhibiendo así la síntesis de ADN. Todavía no se ha aclarado si la eficacia del Metotrexato en el tratamiento de la psoriasis, artritis psoriática y la poliartritis crónica se debe a un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor y hasta qué punto el aumento de la concentración de adenosina extracelular inducida por el Metotrexato en los lugares inflamados contribuye a estos efectos.

Propiedades farmacocinéticas
Aproximadamente el 50 % del Metotrexato está unido a proteínas plasmáticas. Después de su distribución por los tejidos corporales, se encuentran concentraciones altas en forma de poliglutamatos en particular en el hígado, riñones y bazo, que se pueden mantener durante semanas o meses.
Cuando se administran dosis pequeñas, el Metotrexato pasa a los líquidos orgánicos en cantidades mínimas. La vida media terminal alcanza un promedio de 6 a 7 horas y muestra variaciones considerables (3 a 17 horas). La vida media se puede alargar hasta 4 veces su duración normal en pacientes con distribución a un tercer espacio (derrame pleural, ascitis).
Aproximadamente, el 10 % de la dosis de Metotrexato administrada se metaboliza intrahepáticamente. El principal metabolito es 7-hidroximetotrexato.
La excreción se poroduce principalmente en forma de producto sin modificar, fundamentalmente por vía renal mediante filtración glomerular y secreción activa en el túbulo proximal.
Aproximadamente, el 5 – 20 % del Metotrexato y el 1 – 5 % del 7-hidroximetotrexato se eliminan por vía biliar. Existe un flujo sanguíneo enterohepático importante.
En caso de insuficiencia renal, la eliminación se retrasa en forma importante.
Se desconocen las alteraciones de la eliminación en casos de insuficiencia hepática.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Datos pre-clínicos sobre seguridad
Los estudios en animales demuestran que el Metotrexato altera la fertilidad, es embriotóxico, fototóxico y teratogénico.
El Metotrexato es mutagénico in vivo e in vitro.
Los estudios de carcinogenicidad en roedores no indican una mayor incidencia de tumores.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes :
Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio para ajuste de pH
Agua para inyectables.

Incompatibilidades :
No se ha estudiado la compatibilidad con otros productos parenterales. Se recomienda que esta formulación no se mezcle con otros medicamentos o duluyentes.

Periodo de validez :
2 años.

Precauciones de conservación :
Conservar a temperatura inferior a 25 °C.
Conservar en el embalaje exterior.

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación :
La forma de manipular y eliminar el producto debe ser siguiendo las normas de uso de las preparaciones citotóxicas de acuerdo con los requerimientos locales.
El personal sanitario gestante no debe manipular y/o administrar Metoject.
El Metotrexato no debe entrar en contacto con la piel ni las mucosas.
En caso de contaminación, se debe enjuagar inmediatamente la zona afectada con abundante agua.
Para un solo uso. Cualquier solución no utilizada, debe ser eliminada.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL