



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

METOTREXATO

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL, INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR E INTRATECAL.

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antineoplásicos; análogos de los antimetabolitos del ácido fólico.

**Código ATC:** L01BA01.

### 3.1. Farmacodinamia

Metotrexato es un análogo del ácido fólico que pertenece a la clase de agentes citotóxicos conocidos 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 de metotrexato en el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica y la poliartritis crónica se debe a un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor ni hasta qué punto el aumento de la concentración de la adenosina extracelular inducida por metotrexato en los lugares inflamados contribuye a estos efectos.

### 3.2. Farmacocinética

Administrado a dosis bajas (7,5 mg/m<sup>2</sup> a 80 mg/m<sup>2</sup> área corporal) por vía oral, metotrexato se absorbe en el tracto gastrointestinal., tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 70%, con considerables variaciones inter e intra-sujetos desde un 25 a un 100%.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1-2 horas. Con la administración subcutánea, intravenosa e intramuscular también mostró una biodisponibilidad similar. Aproximadamente el 50% de 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 administra a dosis pequeñas, metotrexato pasa a los líquidos orgánicos en cantidades mínimas; a altas dosis (300 mg/kg peso corporal), se han medido en los líquidos concentraciones entre 4 y 7 µg/ml. La vida media terminal alcanza un promedio de 6 a 7 horas y muestra variaciones considerables (3 - 17 horas). La vida media se puede alargar hasta 4 veces su duración normal en pacientes con distribución en un tercer espacio (derrame pleural, ascitis).





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Aproximadamente el 10% de la dosis de metotrexato administrada se metaboliza intrahepáticamente. El principal metabolito es 7-hidroximetotrexato.

La excreción se produce fundamentalmente por vía renal mediante filtración glomerular y secreción activa en el túbulo proximal. Se excreta principalmente en forma de producto sin modificar.

Aproximadamente el 5 - 20% de metotrexato y el 1 - 5% del 7-hidroximetotrexato se eliminan por vía biliar. Existe un importante flujo sanguíneo enterohepático.

En caso de insuficiencia renal, la eliminación se retrasa de forma importante. Se desconocen las alteraciones de la eliminación en presencia de insuficiencia hepática.

Metotrexato atraviesa la barrera placentaria en ratas y monos.

### 3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Los estudios de toxicidad crónica en ratones, ratas y perros revelaron efectos tóxicos, tales como lesiones gastrointestinales, mielosupresión y hepatotoxicidad.

Metotrexato no ha mostrado potencial carcinogénico en estudios a tiempo real en ratas, ratones y hámster.

Metotrexato induce mutaciones cromosómicas y genéticas tanto *in vitro* como *in vivo*. Se sospecha que metotrexato tiene efectos mutagénicos en humanos.

Se han identificado efectos teratogénicos en cuatro especies animales (ratas, ratones, conejos, gatos). Las pruebas en monos Rhesus no mostraron malformaciones comparables a las de los humanos.

## 4. INDICACIONES

Leucemia linfoblástica aguda en niños, coriocarcinoma y enfermedad trofoblástica, linfoma no Hodgkin, sarcoma osteogénico y de tejido blando, micosis fungoide, carcinoma de mama, pulmón, vejiga, cuello uterino, ovario, testicular y riñón, mieloma múltiple, rhabdomyosarcoma, artritis reumatoidea y psoriasis refractarias a tratamientos convencionales.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

**Carcinoma y otras enfermedades trofoblásticas similares:** 15 - 30 mg intramuscular diario durante 5 días, de 3 a 5 ciclos de tratamiento.

**Carcinoma de mama:** 40 mg/m<sup>2</sup> IV en los días primero y octavo.

**Leucemia:** 3,3 mg/m<sup>2</sup>, al lograr remisión administrar una dosis de mantenimiento de 30 mg/m<sup>2</sup> de metotrexato oral o IV dos veces por semana o alternativamente 2,5 mg/kg IV cada 14 días.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

**Micosis fungoide:** 50 mg IM semanalmente ó 25 mg IM dos veces por semana.

**Leucemia con infiltración meníngea:**

Niños menores de 1 año: 6 mg;

Niños de 1 a 2 años: 8 mg;

Niños de 2 a 3 años: 10 mg;

Niños mayores de tres años: 12 mg. Vía de administración intratecal.

**Artritis reumatoidea:** 7.5 mg/semanal Vía Oral, en dosis única o repartidos cada 12 horas.

**Psoriasis:** 10mg a 25mg Vía Oral una vez por semana.

### 5.2. Modo de empleo o forma de administración

Este medicamento se debe administrar una vez a la semana.

El médico debe especificar el día de la semana de la toma en la receta.

Administración: los comprimidos deben tomarse 1 hora antes o entre 1,5 a 2 horas después de las comidas.

**Artritis reumatoide y psoriasis:** La preparación debe administrarse por especialistas en dermatología, reumatología y medicina interna.

**Psoriasis:**

La dosis inicial recomendada es una dosis única de 7,5mg una vez a la semana. Alternativamente, la dosis semanal total puede administrarse dividida durante 24 horas (a intervalos de 12 horas).

**Artritis reumatoide:**

Dosis inicial de 7,5 mg una vez a la semana, administrada como dosis única. El efecto terapéutico se alcanza normalmente en 6 semanas, con una mejora del estado del paciente después de 12 semanas o más.

Si no se obtiene respuesta tras 6-8 semanas y no se ha observado la aparición de síntomas tóxicos, la dosis puede aumentarse de forma gradual en 2,5 mg por semana.

Generalmente, la dosis óptima está entre 7,5 y 15 mg, la cual no debe exceder de 20 mg semanales. Si no se obtiene respuesta tras 8 semanas con la dosis máxima, el tratamiento con metotrexato debe interrumpirse. Cuando se obtenga una respuesta al tratamiento, la dosis de mantenimiento se debe reducir a la menor dosis posible. La duración óptima del tratamiento no se conoce en este momento, pero datos provisionales indican que el efecto obtenido inicialmente persistirá durante al menos 2 años si se continúa con la dosis de mantenimiento. Cuando se interrumpe el tratamiento, los síntomas vuelven a aparecer al cabo de 3-6 semanas.

Posología en niños y adolescentes con formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil:





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

La dosis recomendada es de 10-15 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (SC)/semana. En casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se puede incrementar hasta 20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/semana. Sin embargo, si se incrementa la dosis se debe aumentar la frecuencia de monitorización.

Los pacientes con artritis idiopática juvenil se mandarán a una unidad reumatológica especializada en el tratamiento de niños y adolescentes.

No se recomienda el uso en niños menores de 3 años debido a los insuficientes datos sobre eficacia y seguridad disponibles para esta población.

### **Citostático:**

Es posible la administración por vía oral de metotrexato a dosis de hasta 30 mg/m<sup>2</sup>, pero dosis más altas se deben administrar por vía parenteral.

### **Posología en pacientes con insuficiencia renal:**

En pacientes con insuficiencia renal, debe ajustarse la dosis como se indica a continuación:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)

> 50, 100% de la dosis,

20-50, 50% de la dosis,

<20, No se debe utilizar metotrexato.

### **Pacientes con insuficiencia hepática:**

En pacientes con enfermedades hepáticas actuales o previas significativas, especialmente si son debidas al alcohol, Metotrexato debe administrarse con mucha precaución y si es estrictamente necesario. Si la bilirrubina es >5 mg/dl (85,5 µmol/l), la administración de metotrexato está contraindicada.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Infecciones e infestaciones**

Muy raras: Sepsis, infecciones oportunistas (pueden ser mortales en algunos casos), infecciones producidas por citomegalovirus. Además se han informado nocardiosis, micosis por histoplasma y por criptococos y herpes simple diseminado.



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos del sistema sanguíneo y linfático**

Frecuentes: Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia

Poco frecuentes: Pancitopenia, agranulocitosis, trastornos hematopoyéticos

Raras: Anemia megaloblástica

Muy raras: Episodios graves de depresión de la médula ósea, anemia aplásica, linfadenopatías, trastornos linfoproliferativos (parcialmente reversibles), eosinofilia y neutropenia. Los primeros síntomas de estas complicaciones peligrosas para la vida pueden ser: fiebre, dolor de garganta, úlceras de la mucosa oral, síndrome tipo gripe, agotamiento agudo, epistaxis y dermatorragia.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Pérdida del apetito, náusea, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceración de la mucosa oral y faríngea (primeras 24-48 horas de tratamiento), estomatitis, dispepsia.

Frecuentes: Diarrea (primeras 24-48 horas de tratamiento).

Poco frecuentes: Úlceras y hemorragia digestiva.

Raras: Enteritis, melena, gingivitis, malabsorción.

Muy raras: Hematemesis, megacolon tóxico.

### **Trastornos hepatobiliares**

Muy frecuentes: Aumento de ALT, AST, GOT, fosfatasa alcalina y bilirrubinas.

Poco frecuentes: Degeneración grasa del hígado, fibrosis, cirrosis, hipoalbuminemia.

Raras: Hepatitis aguda y hepatotoxicidad.

Muy raras: Reactivación de la hepatitis crónica, falla hepática, herpes simplex, insuficiencia hepática.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Poco frecuentes: Diabetes mellitus

### **Trastornos renales y urinarios**

Poco frecuentes: Inflamación y ulceración de la vejiga urinaria (posiblemente con hematuria y disuria).

Raras: Fallo renal, oliguria, anuria, azotemia.

Muy raras: Proteinuria.

### **Trastornos cardiovasculares**

Poco frecuentes: Vasculitis (como síntoma tóxico grave).

Raras: Pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico, hipotensión, episodios tromboembólicos (incluidas la trombosis arterial y cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, trombosis de las venas de retina y embolia pulmonar).





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea, fatiga, somnolencia

Poco frecuentes: Depresión, vértigo, confusión, convulsiones

Raras: Fluctuaciones del estado de ánimo

Muy raras: Insomnio, dolor, parestesia de miembros, alteraciones del gusto (sabor metálico), meningitis aséptica aguda con meningismo (parálisis, vómitos).

Frecuencia no conocida: Leucoencefalopatía.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Complicaciones pulmonares debidas a alveolitis intersticial/neumonitis y muertes relacionadas (independientemente de la dosis y la duración del tratamiento). Los síntomas típicos pueden ser: malestar general, tos irritante y seca; dificultad respiratoria que progresa a disnea de reposo, dolor torácico, fiebre.

Poco frecuentes: Fibrosis pulmonar

Raras: Faringitis, apnea, reacciones tipo asma bronquial con tos, disnea y hallazgos patológicos en las pruebas de función pulmonar.

Muy raras: Neumonía por *Pneumocystis carinii* y otras infecciones pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, derrame pleural.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Poco frecuentes: Artralgia, mialgia, osteoporosis.

Raras: Fracturas de esfuerzo.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Exantema, eritema, prurito.

Poco frecuente: Urticaria, fotosensibilidad, hiperpigmentación de la piel, alopecia, alteración de la cicatrización, aumento de los nódulos reumáticos, herpes zoster, lesiones dolorosas de la placa psoriasisica debidas a radiación UV durante el tratamiento concomitante con metotrexato, vasculitis, erupciones herpetiformes, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)

Raras: Cambios en la pigmentación de las uñas, onicolisis, acné, petequias, equimosis, eritema multiforme, erupciones cutáneas eritematosas.

Muy raras: Paroniquia aguda, furunculosis, telangiectasia, hidradenitis.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Poco frecuentes: Reacciones alérgicas, shock anafiláctico.

Muy raras: Inmunosupresión, hipogammaglobulinemia, vasculitis alérgica

### **Trastornos oculares**

Raras: Trastornos visuales graves

Muy raras: Conjuntivitis, retinopatías.



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Poco frecuentes: Inflamación y ulceración de la vagina, ginecomastia.

Raras: Oligospermia, alteraciones de la menstruación.

Muy raras: Pérdida de la libido, impotencia, flujo vaginal, infertilidad

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: Reacciones locales después de la inyección IM (sensación de quemazón, abscesos estériles, destrucción de tejido graso)

Muy raras: Fiebre.

### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)**

Poco frecuentes: Casos individuales de linfoma, que remiten en algunos casos una vez finalizado el tratamiento con metotrexato.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

El consumo regular de alcohol y la administración adicional de medicamentos hepatotóxicos aumenta la probabilidad de los efectos hepatotóxicos de metotrexato.

EL uso concomitante de medicamentos potencialmente hepatotóxicos como leflunomida, azatioprina, sulfasalacina y retinoides durante el tratamiento con metotrexato, aumentan la posibilidad de la hepatotoxicidad.

El uso conjunto de metotrexato con medicamentos anticonvulsivantes produce reducción de los niveles de metotrexato en sangre y con 5-fluorouracilo se incrementa la  $t_{1/2}$  de 5-fluorouracilo por interacción farmacocinética.

Salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, barbitúricos, tranquilizantes, anticonceptivos orales, tetraciclinas, derivados de la amidopirina, sulfonamidas y ácido p-aminobenzóico desplazan metotrexato de la unión a albúmina sérica y por tanto aumenta su biodisponibilidad (aumento indirecto de la dosis).

Tanto probenecid como los ácidos orgánicos débiles pueden reducir la secreción tubular de metotrexato y en consecuencia, causar también una elevación indirecta de la dosis.

En casos individuales, antibióticos como las penicilinas, glucopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacino y cefalotina pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato y, por tanto, aumentar las concentraciones séricas de metotrexato con toxicidad gastrointestinal y hematológica simultáneas.

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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

En (pre-) tratamiento con sustancias que pueden producir efectos adversos que afecten a la médula ósea (como sulfonamidas, trimetoprim/sulfametoxazol, cloramfenicol, pirimetamina), se debe considerar:

- El riesgo de trastornos hematopoyéticos pronunciados durante el tratamiento con metotrexato.
- La administración concomitante de medicamentos que producen deficiencia de folatos (como sulfonamidas, trimetoprim/sulfametoxazol) pueden llevar a incrementar la toxicidad de metotrexato. Por lo cual, se aconseja tener especial precaución en presencia de un déficit de ácido fólico. Por otra parte, la administración concomitante de medicamentos que contienen ácido fólico o preparaciones a base de vitaminas que contienen ácido fólico o derivados, pueden disminuir la eficacia de metotrexato.
- La administración concomitante de metotrexato y omeprazol ha provocado un retraso en la eliminación renal de metotrexato. En combinación con pantoprazol, se inhibió la eliminación renal del metabolito 7-hidroximetotrexato, habiéndose comunicado un caso con mialgias y escalofríos. Aunque la combinación de metotrexato y sulfasalazina puede dar lugar a un aumento de la eficacia de metotrexato y, en consecuencia, a un aumento de las reacciones adversas debido a la inhibición de la síntesis de ácido fólico por parte de sulfasalazina, estas reacciones adversas únicamente se han observado en casos individuales aislados en el curso de varios estudios.
- Metotrexato puede reducir el aclaramiento de teofilina. Por tanto, los niveles en sangre de teofilina se deben controlar en la administración concomitante de metotrexato.
- Un consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, refrescos con cafeína, té negro) deben evitarse durante el tratamiento con metotrexato, ya que la eficacia de metotrexato puede verse reducida debido a la posible interacción entre metotrexato y metilxantinas a los receptores de adenosina.
- El uso combinado de metotrexato y leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia.
- Metotrexato produce un aumento de los niveles plasmáticos de mercaptopurinas. Por tanto, la combinación de estos puede requerir un ajuste de la dosis.
- Especialmente, en el caso de cirugía ortopédica donde la posibilidad de una infección es alta, la combinación de metotrexato con agentes moduladores del sistema inmune se debe usar con precaución.
- Se debe considerar un retraso en el aclaramiento de metotrexato en combinación con otros agentes citostáticos.







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Durante el tratamiento con metotrexato no se deben administrar vacunas con virus vivos.

### 8. ADVERTENCIAS

#### 8.1. Generales

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

El médico debe especificar el día de la semana de la administración del medicamento.

Se debe advertir a los pacientes de la importancia de seguir la pauta una vez a la semana.

Dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea.

Metotrexato puede producir disminución de la fertilidad, oligospermia, alteración de la menstruación y amenorrea en humanos, durante el tratamiento y después de un corto periodo tras la finalización del tratamiento. Además, metotrexato produce embriotoxicidad, abortos y anomalías fetales en humanos. Por tanto, los posibles riesgos de efectos sobre la reproducción deben discutirse con los pacientes con posibilidad de tener hijos. Durante el tratamiento pueden presentarse síntomas del sistema nervioso central tales como fatiga y confusión. La influencia de metotrexato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

#### 8.2. Embarazo

Metotrexato está contraindicado durante todo el embarazo. En estudios en animales, metotrexato ha mostrado toxicidad sobre la reproducción especialmente durante el primer trimestre. Se ha demostrado que metotrexato es teratogénico para los humanos; se ha informado que causa muerte fetal y/o anomalías congénitas. La exposición de un número limitado de mujeres gestantes demostró una mayor incidencia (1:14) de malformaciones congénitas (craneales, cardiovasculares y de las extremidades). Cuando se suspende la administración de metotrexato antes de la concepción, se han comunicado embarazos normales. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

#### 8.3. Lactancia

Como metotrexato se excreta en la leche materna y puede producir toxicidad en el lactante, el tratamiento está contraindicado durante el periodo de lactancia. Si es necesario su uso, se debe interrumpir la lactancia materna antes del tratamiento. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 9. PRECAUCIONES

En pacientes que reciben dosis altas se debe mantener una hidratación adecuada y la orina con pH alcalino, para evitar nefrotoxicidad, debido a precipitación tubular del fármaco. Realizar control periódico del funcionalismo hepático, renal, gastrointestinal y de los parámetros hematológicos y de plaquetas.

Usar con precaución en pacientes pediátricos y geriátricos, alcohólicos, obesos y diabéticos, pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o de litiasis renal. En tratamientos conjuntos con citotóxicos o radioterapia.

Los pacientes en tratamiento con metotrexato deben ser sometidos a una supervisión adecuada, de forma que, los signos de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan detectarse y evaluarse con el mínimo retraso.

Después de la aplicación de una vacuna o de la realización de pruebas inmunológicas, la respuesta inmune y los resultados, respectivamente, pueden ser menos eficaces o reducirse su respuesta, por el uso concomitante con el metotrexato.

### 10. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a metotrexato o a cualquiera de los excipientes

Insuficiencia hepática grave

Abuso de alcohol

Insuficiencia renal grave

Discrasias sanguíneas preexistentes, tales como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa,

Infecciones graves, agudas o crónicas tales como la tuberculosis y el VIH

Úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia

Vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos o atenuados

### 11. SOBREDOSIS

#### 11.1. Signos y síntomas

La toxicidad de metotrexato afecta principalmente al sistema hematopoyético y gastrointestinal. Los síntomas incluyen anorexia, pérdida de peso progresivo, diarrea sanguinolenta, leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras orales, náuseas, vómitos, úlceras gastrointestinales y hemorragia digestiva.

Se ha informado de muertes por sepsis, shock séptico, falla renal y anemia aplásica.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se han notificado casos de sobredosis, debido a errores en la toma oral de metotrexato, que han desencadenado en muerte del paciente, por la toma diaria en vez de semanal.

### 11.2. Tratamiento

El antídoto específico para neutralizar los efectos secundarios tóxicos de metotrexato, es el Folinato cálcico.

En casos de sobredosis accidental, debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular una dosis de folinato cálcico igual o mayor que la dosis recibida de metotrexato en el plazo de una hora y continuar su administración hasta que los niveles séricos de 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 de metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal han demostrado mejorar la eliminación de metotrexato. Se ha informado del aclaramiento efectivo de metotrexato con hemodiálisis aguda, intermitente, usando un dializador de alto flujo.

## 12. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

### 12.1. VIA IM, IV E INTRATECAL

USO HOSPITALARIO.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

VIA DE ADMINISTRACION: IV, IM, INTRATECAL.

ADVERTENCIAS.

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12.2. VIA ORAL

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar el producto, leer prospecto interno.

### CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

