

# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metotrexato Pfizer 50mg/2 ml solución inyectable EFG  
Metotrexato Pfizer 500mg/20 ml solución inyectable EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Principio activo

Por vial:

Metotrexato (D.C.I.) 25 mg/ml

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en vial.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### a) Indicaciones terapéuticas

Quimioterapia antineoplásica.

Artritis reumatoide.

Psoriasis, artritis psoriásica, pero solo cuando la gravedad lo requiere y hayan fracasado otros tratamientos.

Polimiositis, sarcoidosis.

### b) Posología y forma de administración

A modo orientativo, se aconseja:

- Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares: La dosis usual es 15-30 mg I.M. diarios durante 5 días.

- Leucemia: Inducción 3,3 mg/m<sup>2</sup> junto a 60 mg/m<sup>2</sup> de prednisona al día durante 4-6 semanas.

Mantenimiento: 30 mg/m<sup>2</sup> I.M. dos veces a la semana.

Varios expertos han introducido recientemente esquemas de tratamientos variados tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión.

- Linfoma Burkitt (estadio III): Se debe asociar a otros fármacos. Metotrexato se puede dar a dosis de 0,625-2,5 mg/kg/día.

- Psoriasis: I.V.: 25-50 mg/semana (bolo).

Dosis divididas: 2,5-5 mg/12 horas, 3 dosis semanales.

- Artritis psoriásica: 2,5-5 mg/12 horas, 3 dosis semanales.

- Artritis reumatoide: Inicialmente: 2,5 mg/12 horas en tres dosis a la semana, aumentando progresivamente a intervalos mensuales, hasta 15 mg/semana.

Inyectable: 7,5-10 mg en dosis única o cada 12 horas en tres dosis. En artritis reumatoide refractaria a otros tratamientos.

También se puede utilizar una vez por semana iniciando con 5 mg y aumentando gradualmente.

### c) Contraindicaciones

- Mujeres embarazadas.

- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

- Individuos con discrasias sanguíneas, (anemia, leucopenia, trombopenia), tanto si son debidas a depresión de la médula ósea como si no lo son.

### d) Advertencias y precauciones especiales de empleo

El metotrexato debe ser utilizado con suma precaución y por facultativos que tengan experiencia con el producto.

En la vigilancia del paciente es importante incluir análisis hematológico completo, análisis de orina, y pruebas de función renal y hepática.

Puede ocurrir que dosis aparentemente seguras de metotrexato produzcan depresión brusca de la médula ósea. Cualquier descenso súbito de la cifra de leucocitos o plaquetas obliga a retirar inmediatamente el medicamento e instaurar una terapia correctora adecuada.

Téngase en cuenta que las dosis intratecales pueden dar lugar a cuadros inesperados de toxicidad sistémica. La penetración del metotrexato en el líquido pleural, tejidos edematosos u otros "terceros espacios" que actúan

como reservorios, puede traducirse a una semi-vida mayor en suero y que se alcance por tanto niveles tóxicos.

Además, se ha notificado con metotrexato hemorragia alveolar pulmonar cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas. Este acontecimiento, también, se puede asociar a vasculitis y otras comorbilidades. Cuando se sospeche de hemorragia alveolar pulmonar se deben considerar pruebas complementarias rápidas para confirmar el diagnóstico.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves o fatales, especialmente con el uso de metotrexato en psoriasis, el paciente debe ser informado por el médico de tales eventualidades y de la necesidad de una estrecha y constante vigilancia tanto clínica como analítica antes, durante y después del tratamiento.

Al ser excretado fundamentalmente por el riñón, se necesita la existencia de una función renal aceptable, con el fin de evitar una acumulación del fármaco y una mayor toxicidad.

Cuando se administra a altas dosis, él o sus metabolitos pueden precipitar en los túbulos renales. Como medida preventiva se recomienda alcalinizar la orina con bicarbonato de sodio e hidratar al paciente.

Deberá utilizarse con precaución especial en presencia de infección, úlcera péptica, colitis ulcerativa, debilidad y en edades extremas de la vida.

Si durante el tratamiento apareciese infección bacteriana, se suspenderá dicho tratamiento y se indicará el antibiótico adecuado.

Al poseer acción inmunosupresora, deberá evitarse la aplicación de vacunas durante su empleo.

No es aconsejable utilizar sustancias potencialmente hepatotóxicas (incluido el alcohol).

### e) Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metotrexato tiene un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, pudiendo ser desplazado de las mismas por ciertos fármacos como los salicilatos, sulfonamidas, difenilhidantoina, tetraciclinas, cloranfenicol, ácido-aminobenzoico y antiinflamatorios. El citado desplazamiento originaría un aumento de metotrexato libre en plasma y consiguientemente un mayor riesgo de toxicidad.

Deberá tenerse precaución cuando se administren, de forma concomitante, antiinflamatorios no esteroideos y salicilatos con metotrexato. Se ha comunicado que estos medicamentos reducen la secreción tubular del metotrexato en un modelo animal, y por lo tanto, pueden aumentar su toxicidad. El transporte tubular renal está también disminuido por el probenecid; el empleo del metotrexato con este fármaco deberá monitorizarse cuidadosamente.

En los pacientes con artritis reumatoide, los ensayos clínicos controlados han incluido el uso concurrente de regímenes con dosis constantes de antiinflamatorios no esteroideos sin que se hayan observado problemas. Por lo tanto, hasta que no se conozca más sobre la interacción antiinflamatorios no esteroideos/metotrexato, se recomienda que la dosificación de metotrexato sea cuidadosamente controlada durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos.

### f) Embarazo y lactancia

Embarazo: Metotrexato esta contraindicado en mujeres embarazadas.

Lactancia: Metotrexato se excreta en leche materna; por lo que la paciente en tratamiento con este medicamento debe suspender la lactancia.

### g) Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se recomienda conducir vehículos o utilizar maquinaria después de la administración del producto.

### h) Reacciones adversas

Son por lo general, dependientes de la dosis. Los más descritos son: Úlceras bucales, leucopenia, náuseas y malestar abdominal.

Las reacciones adversas a tener en cuenta en cada sistema afectado son:  
Piel: rash, prurito, fotosensibilidad, despigmentación, alopecia.

Hematopoyético: Depresión de la médula ósea con leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipogammaglobulinemia.

Gastrointestinal: Vómitos, diarrea, úlcera, toxicidad hepática, hemorragias.

Urogenital: Alteraciones menstruales, oligospermia transitoria, infertilidad, fallo renal.

Respiratorio: Neumonitis intersticia, hemorragia alveolar pulmonar\*.

Sistema Nervioso Central: Cefaleas, mareos, visión borrosa. Afasia, hemiparesia, convulsiones. Tras la administración intratecal se ha observado leucoencefalopatía en pacientes que habían recibido radiaciones craneoespinales.

Otras: Osteoporosis, etc.

\*(se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas).

#### i) Sobredosificación

En caso de sobredosificación, el ácido folínico neutraliza los efectos tóxicos inmediatos del metotrexato en el sistema hematopoyético. Como norma general, debe administrarse una dosis igual o mayor que la dosis de metotrexato que se sospecha sea la causante de la intoxicación. A ser posible, el ácido folínico se administrará en la primera hora tras el metotrexato.

A modo orientativo, se recomienda lo siguiente:

- Para dosis altas de metotrexato:  
Hasta 75 mg de ácido folínico vía intravenosa, dentro de las primeras 12-14 horas, seguidas de 4 dosis intramuscular (cada 6 horas) de 12-15 mg por dosis.
- Dosis medias y bajas de metotrexato: 6 a 15 mg de ácido folínico por vía intramuscular cada 6 horas, hasta un total de 4 dosis.
- Tratamiento oral con ácido folínico (alternativa a los anteriores): 10-15 mg/m<sup>2</sup> lo antes posible, seguido de dosis de 10-15 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas durante 72 horas.
- "Super-rescate" con ácido fólico:  
En los casos en que el paciente muestre toxicidad elevada debida al metotrexato, o unos niveles en plasma excesivamente altos, generalmente debidos a excreción disminuida del metotrexato, se emplearán dosis de ácido fólico de 1-2 g/día, administrados en dosis divididas cada 3 horas o en infusión intravenosa continua.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### a) Propiedades farmacodinámicas

**Clase:** Fármaco antineoplásico.

**Mecanismo de acción:** Metotrexato ejerce su efecto citotóxico por inhibición competitiva del enzima dihidrofolato reductasa, el cual cataliza la conversión del ácido fólico en tetrahidrofolato. Este interfiere con la síntesis del ácido timidílico y las purinas lo que se convierte en una inhibición de la síntesis de ADN y la reproducción celular y en una menor síntesis de proteínas y ARN.

Metotrexato actúa específicamente en la fase S del ciclo celular. Los tejidos con una alta proliferación celular, tales como los tejidos neoplásicos, médula ósea, células epiteliales o células fetales, parecen ser las más susceptibles. Por esta razón, metotrexato se utiliza en el tratamiento de la psoriasis, donde el porcentaje de producción de células epiteliales es mucho mayor que las células normales.

#### b) Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** Los niveles séricos máximos se alcanzan entre las 0,5 y las 2 horas después de la administración IV o IM. Aproximadamente la mitad del fármaco se une reversiblemente a las proteínas plasmáticas.

**Distribución:** Metotrexato se distribuye extensamente en los tejidos orgánicos. También se distribuye dentro de los espacios de acumulación de fluidos, tales como ascitis o efusiones pleurales. Metotrexato puede permanecer en algunos tejidos durante períodos prolongados de tiempo; por ejemplo, durante semanas en el riñón y durante varios meses en el hígado. A dosis normales, metotrexato atraviesa muy poco la barrera hematoencefálica. Cuando se requieren concentraciones altas en el SNC, metotrexato debe administrarse intratecalmente. Metotrexato atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna. Aproximadamente el 50% del fármaco en sangre está unido a proteínas plasmáticas.

**Excreción:** A las dosis convencionales, metotrexato no se metaboliza apreciablemente, mientras que a dosis altas, se produce un metabolismo parcial. La eliminación parece ser bifásica. Metotrexato se excreta predominantemente por el riñón y una pequeña cantidad en las heces, probablemente a través del tracto biliar. La excreción de metotrexato se reduce en presencia de insuficiencia renal; en estas condiciones, las concentraciones en suero y tejidos pueden aumentar rápidamente.

#### c) Datos preclínicos sobre seguridad

Metotrexato es teratogénico y causa muerte fetal. Se ha reportado que metotrexato causa daño cromosómico. Su potencial carcinogénico no se ha estudiado, sin embargo se ha notificado que los compuestos con un mecanismo de acción similar son carcinogénicos.

### 6. DATOS FARMACÉUTICOS

#### a) Relación de excipientes

Cloruro de sodio, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

#### b) Incompatibilidades

Metotrexato no debe mezclarse con ranitidina, droperidol o metoclopramida, ya que se produce precipitación.

#### c) Período de validez

24 meses.

#### d) Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

#### e) Naturaleza y contenido del envase

Metotrexato Pfizer se presenta en viales fabricados con polipropileno con tapones fabricados con caucho butílico halogenado, con una cápsula de aluminio y tapón de plástico "flip-off", conteniendo 2 y 20 ml.

#### f) Instrucciones de uso/manipulación

El metotrexato no debe mezclarse con otros medicamentos en el mismo frasco de goteo cuando se administre por vía intravenosa.

Metotrexato Pfizer no contiene ningún agente conservante. Los viales por ello son de un único uso y la porción no utilizada debe desecharse después de su uso.

Como con otros fármacos citotóxicos, la preparación de metotrexato debe ser realizada por parte de personal sanitario entrenado. Debe realizarse en un área designada (preferiblemente en cabina de flujo laminar citotóxica). Mientras se manipula metotrexato, deben utilizarse guantes. Si la solución contacta accidentalmente con la piel o las mucosas, el área afectada debe lavarse inmediatamente con agua y jabón.

Se recomiendan jeringas Luer-Lock. También se recomiendan agujas de diámetro grande para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles. Los aerosoles pueden reducirse también utilizando una aguja con ventilación durante la preparación.

Los utensilios utilizados para diluir metotrexato o los artículos de desecho corporales, deben meterse en una bolsa de polietileno e incinerarse a 1100°C.

#### Procedimiento de vertidos

Si se producen vertidos, debe restringirse el acceso al área afectada. Se recomienda el uso de guantes de caucho, mascarilla, bata protectora y gafas de seguridad. Limitar la expansión del vertido cubriéndolo con material absorbente, como papel, etc. Los vertidos pueden tratarse con hipoclorito de sodio al 5%. Recoger todo el material absorbente u otro utilizado en la retirada del vertido, meterlo en una bolsa de plástico e identificarla correctamente. Los residuos citotóxicos deben etiquetarse claramente con la leyenda "Residuo citotóxico para incineración a 1100°C". El material debe incinerarse a 1100°C durante al menos un segundo. Limpiar el área con abundante agua.

**g) Nombre ó razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización**

Pfizer, S.L.  
Avda Europa 20B  
Parque Empresarial La Moraleja  
28108, Alcobendas. Madrid.