

# 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

- Embarazo y lactancia (ver Embarazo y lactancia).

- 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 apareciera 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).

### Fertilidad

Se ha notificado que metotrexato causa alteraciones de la fertilidad, oligospermia, alteraciones de la menstruación y amenorrea en humanos, durante el tratamiento y durante un breve periodo después de la interrupción del tratamiento, que afectan a la espermatogénesis y la ovogénesis durante el periodo de administración, efectos que parecen ser reversibles al suspender el tratamiento.

### Teratogenicidad y riesgo para la reproducción

El metotrexato produce embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por lo tanto, se debe comentar con las mujeres en edad fértil acerca de los posibles efectos sobre la reproducción, abortos y malformaciones congénitas (ver sección Embarazo y lactancia). En las indicaciones no oncológicas, se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar Metotrexato Pfizer solución inyectable. Si se trata a mujeres sexualmente maduras, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos seis meses después.

Para obtener información sobre los métodos anticonceptivos masculinos, ver Embarazo y lactancia.

### 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.

#### Anestesia por óxido nitroso

El uso del óxido nitroso potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, dando lugar a toxicidad aumentada en forma de mielosupresión grave e impredecible y, en caso de administración intratecal, aumenta la neurotoxicidad grave e impredecible. Si bien este efecto se puede reducir con la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante de óxido nitroso y metotrexato.

### 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.

#### Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento con metotrexato y deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con metotrexato y durante al menos 6 meses después (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a las mujeres en edad fértil del riesgo de malformaciones asociadas al metotrexato y se debe descartar, con certeza, la existencia de un embarazo tomando las medidas adecuadas, por ejemplo, una prueba de embarazo. Durante el tratamiento se repetirán las pruebas de embarazo cuando esté clínicamente indicado (p. ej., tras cualquier posible interrupción de la anticoncepción). Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre la prevención y la planificación del embarazo.

#### Anticoncepción masculina

Se desconoce si metotrexato pasa al semen. En estudios en animales se ha demostrado que el metotrexato es genotóxico, de manera que no se puede descartar por completo el riesgo de efectos genotóxicos en los espermatozoides. Los datos clínicos limitados no indican un riesgo aumentado de malformaciones o abortos tras la exposición paterna a metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana). A dosis más altas, los datos existentes son insuficientes para estimar los riesgos de malformaciones o abortos tras la exposición paterna.

Como medida de precaución, se recomienda que los hombres sexualmente activos o sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 6 meses después de la suspensión del metotrexato. Los hombres no donarán semen durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes a la suspensión del metotrexato.

#### Embarazo

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones oncológicas (ver sección Contraindicaciones). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con metotrexato o durante los seis meses siguientes, se debe prestar asesoramiento médico en relación al riesgo de efectos perjudiciales para el niño asociados con el tratamiento y se deben realizar exploraciones ecográficas para confirmar que el desarrollo del feto es normal. En estudios realizados en animales, metotrexato ha mostrado toxicidad para la reproducción, en especial durante el primer trimestre (ver sección Contraindicaciones). El metotrexato ha demostrado un efecto teratógeno en humanos; se ha notificado que causa muerte fetal, abortos y/o anomalías congénitas (p. ej., craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central y relacionadas con las extremidades).

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

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

- Se observaron malformaciones congénitas importantes en el 6,6 % de los nacidos vivos de mujeres expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana) durante el embarazo, comparado con, aproximadamente, el 4 % de los nacidos vivos de pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato.

No se dispone de datos suficientes sobre la exposición al metotrexato a dosis de más de 30 mg/semana durante el embarazo, pero cabe esperar

tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas, sobre todo con las dosis utilizadas habitualmente en indicaciones oncológicas.

En los casos en los que se interrumpió el tratamiento con metotrexato antes de la concepción, se han notificado embarazos normales.

Cuando se utiliza en indicaciones oncológicas, metotrexato no debe administrarse durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre de gestación. Se debe sopesar el beneficio del tratamiento frente al posible riesgo para el feto en cada caso. Si se utiliza el fármaco durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma metotrexato, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

#### Fertilidad

El metotrexato afecta a la espermatogénesis y la ovogénesis y puede disminuir la fertilidad. Se ha notificado que metotrexato causa oligospermia, alteración de la menstruación menstrual y amenorrea en humanos. Estos efectos parecen ser reversibles tras la interrupción del tratamiento en la mayoría de los casos. En indicaciones oncológicas, se aconseja a las mujeres que deseen quedarse embarazadas que acudan a un centro de asesoramiento genético, si es posible, antes del tratamiento; los hombres deben consultar la posibilidad de conservar el semen antes de empezar el tratamiento, ya que el metotrexato puede ser genotóxico a dosis altas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### 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: Ulceras 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, trastornos linfoproliferativos.

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

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

Respiratorio: Neumonitis intersticial, 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, Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos), etc.

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

### i) Sobredosificación

En caso de sobredosificación, el ácido fólico 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 fólico 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 fólico 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 fólico por vía intramuscular cada 6 horas, hasta un total de 4 dosis.

- Tratamiento oral con ácido fólico (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.