

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metotrexato MYLAN 50 mg solución inyectable
Metotrexato MYLAN 500 mg solución inyectable
Metotrexato MYLAN 1000 mg solución inyectable
Metotrexato MYLAN 5000 mg solución inyectable

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene una solución de 25 mg/ml de Metotrexato D.C.I. (sal sódica)

Metotrexato 50 mg:	Vial de 2 ml con 50 mg de Metotrexato
Metotrexato 500 mg:	Vial con 20 ml con 500 mg de Metotrexato
Metotrexato 1000 mg:	Vial de 40 ml con 1000 mg de Metotrexato
Metotrexato 5000 mg:	Vial de 200 ml con 5000 mg de Metotrexato

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable, vía parenteral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Quimioterapia antineoplásica:

- Leucemia linfocítica y no linfocítica aguda, con o sin afectación meníngea.
- Linfomas, especialmente en niños y linfoma de Burkitt.
- Carcinoma de mama.
- Coriocarcinoma.
- Osteosarcoma.
- Tumores epidermoides de cabeza y cuello.
- Carcinoma pulmonar de célula pequeña.

4.2. Posología y forma de administración

A modo orientativo, se aconseja:

- Leucemia linfocítica y no linfocítica:
 - Dosis de inducción: 3,3 mg/m² junto a 60 mg/m² de prednisona al día, durante 4-6 semanas.
 - Dosis de mantenimiento: 30 mg/m² (oral o i.m.) dos veces a la semana.
- Linfoma de Burkitt:
 - Dosis en estadios I - II : 10-25 mg/día (oral) cada 4-8 días.
 - Dosis en estadio III: 0,625 - 2,5 mg/kg/día, asociado a otros principios activos antineoplásicos.

- Carcinoma de mama:
 - Habitualmente se asocia a otros principios activos antineoplásicos (regímenes CMF, MMM), a la dosis de 40 mg/m², secuencial durante el tratamiento.
- Coriocarcinoma:
 - Se puede administrar en dosis de 15-30 mg/día (oral o i.m.) durante 5 días.
- Osteosarcoma:
 - Se pueden administrar dosis de 8-12 g/m² a intervalos semanales.
- Tumores epidermoides de cabeza y cuello:
 - Se pueden administrar dosis de 40 mg/m² semanales.
- Carcinoma pulmonar de célula pequeña:
 - Habitualmente se asocia a otros principios activos antineoplásicos (regímenes CMC, MAC, COM), a las dosis de 15-40 mg/m², secuencial durante el tratamiento.

En términos generales cabe indicar que las dosis de Metotrexato pueden variar según la patología a tratar, entre 2,5 mg a 30 g/m²; pudiéndose administrar, a juicio del facultativo, sólo o en combinación con otros agentes citostáticos, con períodos de infusión de 6 a 36 horas, aunque en ocasiones puede administrarse en 1 o 2 horas y con una duración de tratamiento entre uno a cinco días cada una a tres semanas. Para más detalles consultar la bibliografía disponible.

Dosis altas de Metotrexato (por encima de 3 g/m²) pueden administrarse en función del tipo de neoplasia, edad del paciente, combinación de citostáticos, etc. Dicha administración debe efectuarse mediante perfusión intravenosa durante 6 a 8 horas. Las dosis altas de Metotrexato requieren rescate con ácido fólico.

4.3. Contraindicaciones

- Mujeres embarazadas
- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
- Individuos con discrasias sanguíneas (anemia, leucopenia, trombocitopenia) tanto si son debidas a depresión de la médula ósea como si no lo son.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Metotrexato debe ser administrado con suma precaución y por facultativos que tengan experiencia en la utilización clínica del producto.

En la vigilancia del pacientes 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 brusco 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 indeseados de toxicidad sistémica. La penetración del Metotrexato en el líquido pleural, tejidos edematosos o "terceros espacios" que actúan como reservorios, puede traducirse en una mayor semi-vida y que se alcancen por tanto niveles tóxicos.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves o fatales con el uso de Metotrexato, 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, el Metotrexato o sus metabolitos, pueden precipitar en los túbulos renales. Como medida preventiva se recomienda alcalinizar la orina (a un pH de 6,5 a 7) con bicarbonato sódico e hidratar al paciente para conseguir una diuresis doble de lo normal.

Deberá utilizarse con precaución especial en presencia de infección, úlcera péptica, colitis ulcerosa, estomatitis ulcerativa, diarrea, debilidad y en edades extremas de la vida. Si aparecen signos de toxicidad gastrointestinal, que normalmente se manifiestan por estomatitis, debe interrumpirse la terapia, ya que puede aparecer enteritis o perforación intestinal.

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.

4.5. 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-p-aminobenzóico 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 éste 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.

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

Los preparados vitamínicos que contienen ácido fólico pueden reducir la respuesta al Metotrexato, por contrarrestar directamente su acción.

El Metotrexato puede aumentar el efecto hipoprotrombinémico de los anticoagulantes orales.

4.6. Embarazo y lactancia

La gestación es una contraindicación absoluta al uso de Metotrexato.

En la mujer no gestante, pero con vida sexual activa, es necesario evaluar muy cuidadosamente los beneficios a obtener, frente a los riesgos potenciales si se produjera un embarazo. Deberá evitarse la concepción durante al menos los tres meses siguientes al final del tratamiento con Metotrexato.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No han sido descritos.

4.8. 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, eritema, prurito, fotosensibilidad, despigmentación, alopecia. Las lesiones psoriáticas pueden ser agravadas por el uso simultáneo de Metotrexato y radiaciones ultravioleta.

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

Gastrointestinal: Vómitos, diarrea, estomatitis ulcerativa, úlcera, toxicidad hepática (cirrosis hepática, atrofia hepática aguda y otras manifestaciones de hepatotoxicidad), hemorragias.

Urogenital: Trastornos de la menstruación, ovogénesis y espermatogénesis defectuosa, infertilidad, insuficiencia renal y nefropatías graves.

Respiratorio: Neumonitis intersticial.

Sistema Nervioso Central: Cefaleas, mareos, visión borrosa. Afasia, hemiparesia, convulsiones, paresias transitorias, ataxias y raramente demencia. La administración intratecal puede ocasionar a veces reacciones de aracnoiditis química (dolor de cabeza o nuca, fiebre, dolor de espalda), paresia transitoria o leucoencefalopatía en pacientes que habían recibido radiaciones craneoespinales.

Otras: Osteoporosis, malestar general, conjuntivitis, anafilaxia, escalofríos y fiebre, etc.

4.9. Sobredosificación

En caso de sobredosificación, el ácido folínico neutraliza los efectos tóxicos inmediatos del Metotrexato en el sistema hematopoyético. Como normal 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 la administración de metotrexato.

A modo orientativo se recomienda lo siguiente:

- Para dosis altas de Metotrexato:
Hasta 75 mg de ácido folínico vía IV dentro de las primeras 12-24 horas, seguidas de 4 dosis IM (cada 6 horas) de 12-15 mg por dosis.
- Dosis medias y bajas de Metotrexato:
6 a 15 mg de ácido folínico vía IM cada 6 horas, hasta un total de 4 dosis.
- Tratamiento oral con ácido folínico (alternativo a los anteriores):
10-15 mg/m² lo antes posible, seguido de dosis de 10-15 m² cada 6 horas, durante 72 horas.
- "Super rescate" con ácido folínico:

En los casos en los que el paciente muestra 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 IV continua.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

El Metotrexato es un principio activo que entra en las células a través del transporte activo de los derivados fisiológicos N⁵-metiltetrahidrofólico y L-N⁵-formiltetrahidrofólico, inhibiendo de forma competitiva la enzima hidrofolatorreductasa, bloqueando la reducción de ácido fólico a ácido tetrahidrofólico y derivados folatos, necesarios para la síntesis de purinas y pirimidinas y la consecuente formación de ADN y ARN. La afinidad del Metotrexato por el enzima dihidrofolatorreductasa es 100.000 veces superior a la del ácido fólico.

Para aumentar el índice terapéutico del metotrexato, particularmente en tratamiento con dosis altas, se administra folinato cálcico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El Metotrexato se distribuye en el organismo entre el 62-78% del peso corporal. Se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en un 50-70%. El Metotrexato se localiza preferentemente en tejidos con alto nivel de dihidrofolatorreductasa (túbulos renales proximales, epitelio intestinal, hígado, pulmón). Los líquidos intersticiales y cavidades orgánicas (líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, vesícula biliar, cavidad peritoneal) pueden constituir "terceros espacios" en condiciones patológicas (ascitis, derrame pleural, edemas, íleo paralítico, etc.) con modificación del volumen de distribución y por tanto del aclaramiento plasmático y/o semi-vida plasmática. Probablemente el Metotrexato tiene un comportamiento farmacocinético según modelo multicompartimental.

La excreción de Metotrexato se realiza por vía renal (filtración glomerular, reabsorción y secreción tubular).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad de Metotrexato ha sido ampliamente estudiada en forma experimental. Dicha toxicidad, así como la de sus metabolitos, está en relación logarítmica con la concentración extracelular multiplicada por la duración de la misma.

En estudios de toxicidad los animales tratados con una dosis letal fallecen a los 5-7 días, pudiendo haber presentado anorexia, pérdida de peso, diarrea, leucopenia, depresión y coma. Las lesiones más graves aparecen en el intestino y en la médula ósea. Se observa edema y vacuolización citoplasmática del epitelio intestinal, seguidas de descamación e infiltración leucocitaria de la submucosa. Finalmente todo el tracto intestinal presenta una severa enteritis descamativa hemorrágica.

A nivel de la médula ósea se produce una rápida degeneración con alteración evidente de la maduración de los eritrocitos y cambios patológicos de la mielopoyesis. La alteración de la hematopoyesis se refleja en forma de granulocitopenia y reticulocitopenia marcadas y linfopenia moderada.

En animales se ha demostrado la presencia de material cristalino en los túbulos renales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio
Agua para inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Período de validez

12 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C en envase original.
Condiciones de conservación de la solución reconstituida: Estable durante 24 h a 25°C en cloruro sódico isotónico 0,9% o solución de glucosa isotónica 5%

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Viales de vidrio, clase hidrolítica I, transparentes. Tapones de clorobutilo, cápsulas de aluminio "flip-off".

6.6. Instrucciones de uso / manipulación

En función de la dosis, la solución de Metotrexato puede administrarse mediante suero fisiológico, en perfusión continua.

El Metotrexato no debe mezclarse con otros medicamentos en el mismo frasco de goteo.

6.7. Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización.

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/Plom 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España