

METREXATO® 500 mg

Ficha Técnica para Medicamentos

DESCRIPCIÓN GENERAL



Nombre Genérico	Concentración	Forma Farmacéutica	Vía De Administración
Metotrexato	500 mg	Polvo para reconstituir	Intramuscular Intravenosa Intratecal
Nombre Comercial	Registro Sanitario No.	Vigencia DD/MM/AAAA	Modalidad
Metrexato®	INVIMA 2018M-0018407	09/10/2023	Importar y vender
Fabricante	País de origen	Código CUM	Código de barras
Laboratorio Kemex S.A.	Argentina	20116869-01	7707291700178
ATC	Código IUM	Vida útil	PBS
L04AX03	1M1007631000100	24 meses	Si

INDICACIONES

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfoma y psoriasis. Artritis reumatoide incluyendo artritis reumatoide juvenil (JRA) de curso poli articular. Terapia inmunosupresora sola, o más comúnmente en combinación con otros agentes (usualmente corticoides) para inducción y mantenimiento de la remisión de enfermedad de Crohn en pacientes refractarios o intolerantes a las tiopurinas.

CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al metotrexato o a alguno de los excipientes de la formulación, mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina con valores inferiores a 30 ml7min), pacientes con hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica o en pacientes alcohólicos, en pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea que tiene discrasias sanguíneas preexistentes tales como depresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa, en pacientes con psoriasis o artritis reumatoideas que tiene síndromes de inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidentes, cuando metotrexato se utiliza en elevadas dosis o para administraciones por vía intratecal está contraindicado el uso de formulaciones o disolventes que contengan algún conservante

Precauciones y advertencias: Se debe informar claramente a los pacientes que el tratamiento de artritis reumatoidea y psoriasis se debe administrar una vez por semana y no todos los días. La administración incorrecta de metotrexato puede producir efectos adversos graves incluyendo los potencialmente letales. El personal sanitario y los pacientes deben ser instruidos claramente.

Los pacientes en tratamiento deben ser monitorizados apropiadamente, de forma que los signos de los posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan detectarse y evaluarse sin retraso. Por tanto, metotrexato sólo debe administrarse por o bajo la supervisión de médicos que conozcan y tengan experiencia en el tratamiento con antimetabolitos.

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el médico debe informar perfectamente al paciente de los riesgos (incluyendo los signos y síntomas iniciales de toxicidad) y medidas de seguridad recomendadas. Deben ser informados de la necesidad de consultar inmediatamente con el médico si ocurren síntomas de intoxicación así como sobre la monitorización necesaria subsecuente de los síntomas de intoxicación. Dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento importante de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea.

Se debe evitar cualquier contacto de metotrexato con la piel y las mucosas. En caso de contaminación, las partes afectadas deben lavarse inmediatamente con abundante cantidad de agua.

Exploraciones durante el seguimiento y medidas de seguridad recomendadas: Antes de comenzar o de reinstaurar el tratamiento tras un período de descanso: Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiología de tórax y pruebas de función renal. Si estuviera indicado por la clínica, descartar tuberculosis y hepatitis.

Durante el tratamiento (una vez a la semana en las dos primeras semanas y después cada dos semanas durante el siguiente mes y como mínimo una vez al mes durante los seis primeros meses y después al menos cada tres meses):

También debe considerarse aumentar la frecuencia de la monitorización cuando se aumente la dosis. Se deben examinar los signos de toxicidad iniciales en intervalos cortos de tiempo particularmente en pacientes de edad avanzada.

1. Exploración de la cavidad bucal y garganta para cambios de las mucosas.

2. Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas: La supresión hematopoyética causada por metotrexato puede presentarse de forma súbita y con dosis aparentemente seguras. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, solamente debe prolongarse la administración de metotrexato si el beneficio potencial supera el riesgo de mielosupresión severa. En psoriasis y artritis reumatoide, en el caso de cualquier disminución significativa de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse un tratamiento de soporte adecuado. Se debe advertir a los pacientes que tienen que informar todos los signos y síntomas indicativos de infección. En pacientes que reciban concomitantemente otros medicamentos hematotóxicos (por ejemplo, leflunomida), los hemogramas y el recuento de plaquetas deberán ser estrechamente monitorizados. Se debe llevar a cabo biopsias de la médula espinal durante el tratamiento prolongado con metotrexato.

3. Pruebas de función hepática: debe prestarse especial atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no debe iniciarse o debe suspenderse si existe o aparece durante el tratamiento cualquier alteración de las pruebas de función hepática o de la biopsia hepática. Tales anomalías deberían volver a la normalidad en el plazo de dos semanas, después de las cuales el tratamiento podrá reinstaurarse a criterio del médico. Se ha descrito un aumento transitorio en los niveles de transaminasas de dos o tres veces el límite superior de lo normal con una frecuencia del 13-20%. Las anomalías persistentes en las enzimas hepáticas y/o el incremento en la albúmina sérica pueden ser un indicativo de hepatotoxicidad grave. Los diagnósticos enzimáticos no permiten una predicción fiable del desarrollo de hepatotoxicidad morfológicamente detectable, por ejemplo, incluso en caso de transaminasas normales, la fibrosis hepática solo se puede identificar histológicamente, o más raramente, puede aparecer hepatocirrosis.

En indicaciones reumatológicas no hay evidencias que respalden la realización de biopsias hepáticas para monitorizar la toxicidad hepática. La necesidad de hacer una biopsia hepática, antes y durante el tratamiento, a los pacientes con psoriasis es controvertida. Se precisan más estudios para establecer si las pruebas bioquímicas hepáticas seriadas o el propéptido del colágeno de tipo III son suficientes para detectar la hepatotoxicidad. Esta evaluación debería diferenciar entre pacientes sin factores de riesgo y pacientes con factores de riesgo, como por ejemplo, antecedentes de consumo excesivo de alcohol, elevación persistente de enzimas hepáticas, historia de enfermedad hepática, antecedentes familiares de enfermedad hepática hereditaria, diabetes mellitus, obesidad y contactos previos con medicamentos o agentes hepatotóxicos y tratamiento prolongado con metotrexato o con dosis acumuladas de 1,5 g o más.

Si el aumento de las enzimas hepáticas se mantiene, deberá considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Debido a su potencial efecto tóxico sobre el hígado, no se deben tomar otros medicamentos hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato a menos que sea estrictamente necesario y se evitará o reducirá en gran medida el consumo de alcohol. Debe realizarse una monitorización más frecuente de las enzimas hepáticas en pacientes que tomen otros medicamentos hepatotóxicos concomitantemente (por ejemplo, leflunomida). Lo mismo ocurre con la administración simultánea de medicamentos hematotóxicos. Se debe aumentar la precaución en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependientes, ya que en casos aislados se ha desarrollado hepatocirrosis sin incremento intermitente de las transaminasas.

4. Pruebas de función renal y parcial de orina: Si aumenta la creatinina sérica, se debe reducir la dosis. Si los valores de creatinina sérica superan los 2 mg/dl, no se debe realizar el tratamiento con metotrexato. Como metotrexato se elimina principalmente por vía renal, en caso de insuficiencia renal cabe esperar un aumento de las concentraciones séricas que podría dar lugar a reacciones adversas graves. Cuando la función renal pueda estar alterada (como en pacientes de edad avanzada), se requiere una monitorización más frecuente. Esto deberá tenerse en cuenta sobre todo cuando se administren concomitantemente medicamentos que afecten a la eliminación de metotrexato, que produzcan lesiones renales (por ejemplo, AINES) o que puedan producir potencialmente alteraciones hematopoyéticas. En presencia de factores de riesgo, como alteración de la función renal, no se recomienda la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos. La deshidratación también puede intensificar la toxicidad de metotrexato.

5. Sistema respiratorio: se debe preguntar la paciente sobre posibles disfunciones pulmonares y si es necesario, realizar una prueba de función pulmonar. Se puede producir neumonitis intersticial crónica o aguda, a menudo asociada a eosinofilia

sanguínea, y se han comunicado casos de muerte. Los síntomas típicos son: disnea, tos (especialmente tos seca no productiva), dolor torácico y fiebre; los pacientes deberán controlarse en cada visita de seguimiento. Se debe informar a los pacientes sobre este riesgo de neumonitis y aconsejarles que contacten inmediatamente con su médico si presentan tos persistente o disnea. Se debe interrumpir el tratamiento con metotrexato en los pacientes con síntomas pulmonares y realizar una exploración exhaustiva (incluida la radiografía de tórax) para excluir infecciones y tumores.

Si se sospecha una enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, se debe iniciar tratamiento con corticosteroides y no se debe reinstaurar el tratamiento con metotrexato. Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato como la neumonitis, pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento y no son siempre completamente reversibles y han sido notificadas para todas las dosis (incluso dosis bajas de 7,5 mg/semana).

Durante el tratamiento con metotrexato, se pueden producir infecciones oportunistas incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii* que puede llegar a ser mortal. Se debe tener precaución especial en pacientes con la función pulmonar alterada. Será necesario actuar con especial cautela en presencia de infecciones crónicas inactivas (p. ej., herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B o C) debido a su posible activación.

6. Debido a su efecto sobre el sistema inmunitario, metotrexato puede alterar la respuesta a la vacunación y afectar al resultado de las pruebas inmunológicas. No se debe vacunar simultáneamente con microorganismos vivos.

7. En los pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato pueden presentarse linfomas malignos, en cuyo caso habrá que suspender el tratamiento. Si el linfoma no muestra signos de regresión espontánea, es necesario instaurar un tratamiento citotóxico. En pacientes con acúmulo patológico de líquido en las cavidades del cuerpo (tercer espacio), como ascitis o derrames pleurales, se puede prolongar la semivida de eliminación del plasma de metotrexato. Los derrames pleurales y la ascitis deben drenarse antes de empezar el tratamiento con metotrexato.

Situaciones que produzcan deshidratación como emesis, diarrea o estomatitis, pueden aumentar la toxicidad de metotrexato debido al aumento de niveles del agente. En estos casos, el uso de metotrexato se debe interrumpir hasta que los síntomas cesen.

Es importante identificar a los pacientes que puedan tener elevados los niveles de metotrexato durante las 48 horas posteriores al tratamiento, ya que la toxicidad de metotrexato puede ser irreversible.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser efectos tóxicos y requieren la interrupción del tratamiento; de lo contrario, podría producirse una enteritis hemorrágica y la muerte por perforación intestinal. Se debe interrumpir el tratamiento, si se produce hematemesis, decoloración negra de las heces o sangre en las heces. Los preparados vitamínicos y demás productos que contengan ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden reducir la eficacia de metotrexato.

Las dermatitis inducidas por radiaciones y quemaduras solares pueden reaparecer durante el tratamiento con metotrexato (la llamada "reacción de memoria"). La radiación ultravioleta y la administración simultánea de metotrexato pueden empeorar las lesiones psoriásicas.

Metotrexato puede producir disminución de la fertilidad, oligospermia, alteración de la menstruación y amenorrea en humanos, tanto durante el tratamiento como después de un corto periodo tras la finalización del mismo.

Se deben tomar medidas anticonceptivas en hombres y mujeres durante el tratamiento y al menos durante los 6 meses posteriores. Los hombres deben informarse acerca de la posibilidad de la preservación del esperma antes empezar el tratamiento, ya que el tratamiento con metotrexato puede producir desórdenes graves y posiblemente irreversibles en la espermatogénesis. El metotrexato está contraindicado durante el embarazo. Se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de la administración de metotrexato, debido a que causa embriotoxicidad, aborto y defectos fetales en humanos. Como metotrexato pasa a la leche materna y puede causar toxicidad a los lactantes, el tratamiento está contraindicado durante el periodo de lactancia. La lactancia debe interrumpirse antes de comenzar el tratamiento

LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol.

ENVASE

Tipo	: Frasco Vial
Material	: Frasco de vidrio tipo I
Cantidad contenida	: 500 mg

EMPAQUE

Tipo : Caja plegadiza
Material : Cartón
Cantidad Contendida : Caja x 1 Frasco Vial

Dimensiones : **Alto:** 74 mm **Largo:** 42 mm **Ancho:** 42 mm

EMBALAJE

Tipo : Caja
Material : Cartón Corrugado
Cantidad Contendida : Acorde a solicitud del cliente

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL

Almacenar a una temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original, protegido de la luz. La vida útil del medicamento es de 24 meses a partir de la fecha de fabricación. Una vez abierto debe ser utilizado inmediatamente.

RECOMENDACIONES DE PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN

Estabilidad después de Reconstitución			
Estabilidad	Temperatura	Diluyente	Observaciones
48 horas	2°C a 8°C	Cloruro de Sodio al 0,9%	Utilizar 20 mL para reconstituir. Concentración final 25mg/mL

Desde un punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes de su empleo son responsabilidad del profesional de salud.

Si necesita ser diluido, puede hacerse en solución de cloruro sódico al 0,9% y conservará la siguiente estabilidad si la dilución se realiza inmediatamente después de la reconstitución.

Estabilidad después de Dilución			
Estabilidad	Temperatura	Diluyente	Observaciones
48 horas	Entre 2 a 8°C	Cloruro de Sodio al 0,9%	La cantidad de Diluyente estará definida de acuerdo con esquema de tratamiento e indicación del médico tratante.

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

CONDICIONES DE VENTA

Venta bajo fórmula médica

TOXICIDAD

En estudios realizados se determinó que la DL50 por vía intraperitoneal era de 94 mg/kg para ratón y de 6 a 25 mg/kg para rata. La DL50 por vía oral en ratas era de 180 mg/kg. En ratones se observó que la tolerancia al metotrexato se incrementaba con la edad. En perros, la dosis de 50 mg/kg por vía intravenosa fue letal. El sistema hemolinfopoyético y el

tracto gastrointestinal son las dos dianas principales tras una dosis única de metotrexato. Los efectos tóxicos tras la administración de dosis repetidas de metotrexato se estudiaron en ratones y en ratas. Los principales órganos diana del metotrexato en las especies animales mencionadas anteriormente fueron: el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, pulmón, hígado, riñones, testículos y piel. La tolerancia de los ratones a dosis repetidas de metotrexato aumenta con la edad.

Se ha evaluado el potencial carcinogénico de metotrexato en estudios con animales de experimentación, sin haberse obtenido resultados concluyentes. Aunque es evidente que metotrexato provoca daño cromosómico en células somáticas animales y células de médula ósea humana, la repercusión clínica de este hecho se desconoce.

RECOMENDACIONES ADICIONALES

No usar si la fecha de vencimiento está cumplida o si presenta algún cambio en sus características físicas.

Nota: El producto conserva sus características físicas, químicas y de acción terapéutica dentro de los rangos establecidos, si se conserva en las condiciones indicadas en cuanto a temperatura.

FARMACOVIGILANCIA

Notificar cualquier sospecha de evento adverso anexando el FOREAM a farmacovigilancia@blaufarma.com.co y/o comunicarse al PBX. : (571) 742 00 10 Ext 116-115