

Información para Prescribir

Metobject®



1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Metobject® 50 mg/ml, solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 50 mg de metotrexato (como metotrexato disódico).

1 jeringa precargada de 0,15 ml contiene 7,5 mg de metotrexato.

1 jeringa precargada de 0,2 ml contiene 10 mg de metotrexato.

1 jeringa precargada de 0,3 ml contiene 15 mg de metotrexato.

1 jeringa precargada de 0,4 ml contiene 20 mg de metotrexato.

1 jeringa precargada de 0,5 ml contiene 25 mg de metotrexato.

Para los excipientes véase 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución clara, amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Metobject® está indicado para el tratamiento de:

- Artritis reumatoide activa y grave, en pacientes adultos.
- Artritis idiopática juvenil en sus formas poliartríticas, activas y graves cuando la respuesta a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ha sido inadecuada.
- Psoriasis vulgar grave y generalizada, especialmente del tipo en placas
- Artritis psoriásica en pacientes adultos que no responden a tratamiento convencional.
- Terapia Inmunosupresora sola, o 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.

4.2 Posología y forma de administración

Metobject® únicamente debe ser prescrito por médicos que estén familiarizados con las distintas características del medicamento y con su mecanismo de acción. Metobject® se administra una vez a la semana.

Posología en pacientes adultos con artritis reumatoide:

Dosis semanal por vía subcutánea entre 7,5 y 25 mg

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana, administrados por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y de la tolerabilidad del paciente, la dosis inicial puede ser aumentada gradualmente en 2,5 mg semanales. No se debe superar una dosis semanal de 25 mg. Se puede esperar una

respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 4 – 8 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéuticamente deseado, habrá que reducir la dosis progresivamente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Posología en pacientes con psoriasis vulgar y artritis psoriásica:

Dosis semanal por vía subcutánea entre 10 y 25 mg

Se recomienda administrar por vía parenteral una dosis de prueba de 5-10 mg, una semana antes del tratamiento para detectar reacciones adversas idiosincrásicas. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana, administrados por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. La dosis se aumentará de forma progresiva, aunque, por lo general, no se deberá superar una dosis semanal de 25 mg de metotrexato. Por lo general, se puede esperar una respuesta al tratamiento después de aproximadamente 2-6 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, se reducirá la dosis progresivamente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Pacientes con insuficiencia renal:

Metोजect® debe ser empleado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse como se indica:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis
>50	100%
20-50	50%
<20	No debe administrarse Metोजect®

Pacientes con insuficiencia hepática:

El metotrexato debe administrarse con mucho cuidado, sólo si es estrictamente necesario, en pacientes con enfermedades hepáticas actuales o previas significativas, especialmente si son debidas al alcohol. Si la bilirrubina es > 5 mg/dl (85,5 µmol/L), la administración del metotrexato está contraindicada.

Uso en pacientes de edad avanzada:

En pacientes ancianos se debe considerar la reducción de la dosis debido a la disminución de las funciones hepática y renal, así como por el descenso de las reservas de folato que se produce a medida que avanza la edad.

Posología en niños menores de 16 años con formas poliartísticas de la artritis idiopática juvenil:

La dosis recomendada es de 10-15 mg/m² de superficie corporal (SC)/semana. En caso de falta de eficacia, la dosis semanal puede aumentarse hasta 20 mg/m² superficie corporal (SC)/semana. Debido a lo limitado de los datos de uso subcutáneo e intravenoso en niños el uso en la artritis idiopática juvenil está limitado a la inyección intramuscular.

Duración de la acción y forma de administración

Metोजect® puede inyectarse por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea.

Para conseguir otras dosis diferentes de las disponibles en las jeringas precargadas, extraer el volumen apropiado, o transferir el contenido de una jeringa de Metोजect® de forma aséptica a un recipiente estéril y extraer el volumen requerido.

La duración global del tratamiento será decidida por el médico.

Nota:

Si se cambia la administración oral por la aplicación parenteral puede ser necesaria una reducción de la dosis debido a la variabilidad de la biodisponibilidad del metotrexato después de la administración oral. Puede considerarse el suplemento de ácido fólico de acuerdo con los protocolos de tratamiento vigentes.

4.3 Contraindicaciones

Metobject® está contraindicado en caso de:

- hipersensibilidad al metotrexato o a cualquiera de los excipientes,
- insuficiencia hepática (ver también 4.2 Posología y forma de administración),
- abuso de alcohol,
- insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min., (ver también 4.2 Posología y forma de administración),
- 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,
- embarazo, lactancia (ver también 4.6 Embarazo y lactancia),
- vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos o atenuadas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes deben ser informados claramente de que el tratamiento debe ser aplicado una vez a la semana, no cada día.

Los pacientes en tratamiento deben ser sometidos a una vigilancia apropiada de forma que los signos de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan ser detectados y evaluados con el mínimo retraso. Por tanto, el metotrexato sólo debe ser administrado por o bajo la supervisión de médicos que conozcan y tengan experiencia en el tratamiento con antimetabolitos. Debido a la posibilidad de reacciones graves y hasta fatales, el paciente debe ser completamente informado por el médico de los riesgos relacionados y de las medidas de seguridad recomendadas.

Exploraciones durante el seguimiento y medidas de seguridad recomendadas:

Antes de comenzar o reinstaurar el tratamiento con metotrexato tras un período de reposo: 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 (como mínimo una vez al mes durante los seis primeros meses y después cada tres meses):

También debe considerarse un aumento de la frecuencia de monitorización cuando se aumenta la dosis.

1. Exploración para detectar alteraciones en las mucosas de la boca y la garganta.
2. Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas. La supresión hematopoyética causada por el metotrexato puede presentarse de forma súbita y con dosis aparentemente seguras. Cualquier disminución severa en el número de células blancas o plaquetas obligan a una retirada inmediata del medicamento y un tratamiento de soporte adecuado. Los pacientes deben ser advertidos para que informen de cualquier signo o síntoma indicativo de infección. Los pacientes que reciben simultáneamente otros medicamentos hematotóxicos (ej., leflunomida) deben ser cuidadosamente monitorizados con hemogramas y recuentos de plaquetas.

3. Estudios de función hepática: Debe prestarse una especial atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no debe ser instaurado o debe suspenderse si se presenta o desarrolla durante el tratamiento cualquier alteración en las pruebas de función hepática, o en la biopsia hepática. Tales anomalías deberían volver a la normalidad en dos semanas, después de las cuáles el tratamiento puede ser reinstaurado a criterio del médico. No hay evidencia que apoye la realización de una biopsia hepática para monitorizar la toxicidad hepática en las indicaciones reumatológicas. La necesidad de biopsia hepática, antes y durante el tratamiento, para los pacientes con psoriasis debe ser evaluada de acuerdo a los conocimientos científicos actuales. La evaluación debería diferenciar entre pacientes sin factores de riesgo y pacientes con factores de riesgo tales como antecedentes de un consumo de alcohol excesivo, elevación persistente de las enzimas hepáticas, historia de enfermedad hepática, historia familiar de enfermedades hepáticas hereditarias, diabetes melitus, obesidad, e historia de exposición significativa a medicamentos o agentes hepatotóxicos.

Control de las enzimas hepáticas en suero: se han descrito en los pacientes aumentos pasajeros de las transaminasas, dos o tres veces por encima del límite superior de la normalidad, con una frecuencia del 13 % – 20 %. En el caso de un aumento constante de las enzimas hepáticas, 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 (ver 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Un control de las enzimas hepáticas más estricto debe realizarse en pacientes que tomen otros medicamentos hepatotóxicos simultáneamente (ej. leflunomida). Debe tenerse en cuenta lo mismo con la administración simultánea de medicamentos hematotóxicos (ej. leflunomida).

4. La función renal debe monitorizarse con estudios funcionales y análisis de orina. Como el metotrexato se elimina principalmente por vía renal, en casos de insuficiencia renal cabe esperar un aumento de las concentraciones séricas, que podrían dar lugar a graves reacciones adversas.

Cuando existe la posibilidad de que haya un deterioro de la función renal (como en los ancianos), los controles deberán realizarse con mayor frecuencia. Ésto debe tenerse en cuenta sobretodo cuando se administran fármacos concomitantemente que afectan a la eliminación del metotrexato, que producen una lesión renal (p. ej. los fármacos antiinflamatorios no esteroideos) o que tienen potencial para alterar la hematopoyesis. También la deshidratación puede intensificar la toxicidad del metotrexato.

5. Valoración del sistema respiratorio: Es preciso estar atento a la aparición de síntomas de alteración de la función pulmonar y, si fuera necesario se realizarán pruebas de función pulmonar. La afectación pulmonar requiere un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con metotrexato. Los síntomas pulmonares, (especialmente una tos seca e improductiva) o una neumonitis no específica, presentados durante el tratamiento con metotrexato pueden ser indicativos de una lesión potencialmente peligrosa y requieren la interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa. Aunque es clínicamente variable, el paciente típico con enfermedad pulmonar inducida por metotrexato presenta fiebre, tos, disnea, hipoxemia, y un infiltrado en la exploración radiológica de tórax, siendo necesario excluirse una infección. Esta lesión puede ocurrir a altas dosis.

6. Debido a su efecto sobre el sistema inmunitario, el metotrexato puede alterar la respuesta a los resultados de la vacunación y afectar al resultado de las pruebas inmunológicas. Será necesario también actuar con especial cautela en presencia de infecciones inactivas crónicas (p. ej. herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B o C) ante la posibilidad de que se produzca una activación. Concomitantemente no se deben realizar vacunaciones con microorganismos vivos.

En pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato pueden presentarse linfomas malignos, en cuyo caso el tratamiento debe ser suspendido. Cualquier fallo del linfoma en mostrar signos de regresión espontánea requiere la iniciación del tratamiento citotóxico.

Debe confirmarse la ausencia de embarazo antes de la administración de Metoject®. El metotrexato causa en los humanos embriotoxicidad, abortos y anomalías fetales. Durante el período de administración del metotrexato los efectos sobre la espermatogénesis y la oogénesis pueden motivar una disminución de la fertilidad. Estos efectos parecen ser reversibles al suspender el tratamiento. En hombres y mujeres una contracepción efectiva debe mantenerse durante el tratamiento y durante al menos seis meses después. Los posibles riesgos de efectos sobre la reproducción deben discutirse con los pacientes con posibilidad de tener hijos y sus parejas deben estar convenientemente informadas (ver 4.6 Embarazo y lactancia).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alcohol, medicamentos hepatotóxicos, medicamentos hematotóxicos

Las probabilidades de que el metotrexato tenga un efecto hepatotóxico aumentan con el consumo regular de alcohol y cuando se administran otros fármacos hepatotóxicos al mismo tiempo (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos hepatotóxicos (p. ej., leflunomida) deberán ser controlados con especial atención. Lo mismo sucede en casos de administración simultánea de fármacos hematotóxicos (p. ej., leflunomida). La incidencia de pancitopenia y hepatotoxicidad pueden aumentar cuando se asocia leflunomida con metotrexato.

Antibióticos orales

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

Antibióticos

Los antibióticos, como las penicilinas, glicopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacino y cefalotina pueden, en casos individuales, reducir el aclaramiento renal del metotrexato, de forma que se puede producir un aumento de las concentraciones séricas del metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal simultánea.

Probenecid®, ácidos orgánicos débiles, pirazoles y agentes antiinflamatorios no esteroideos

El Probenecid®, los ácidos orgánicos débiles como los diuréticos del asa, y los pirazoles (fenilbutazona) pueden reducir la eliminación del metotrexato y provocar así un aumento de la concentración sérica induciendo una toxicidad hematológica más alta. También hay una posibilidad de aumento de la toxicidad cuando se combinan bajas dosis de metotrexato y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o salicilatos.

Medicamentos con reacciones adversas sobre la médula ósea

En caso de tratamientos con fármacos con reacciones adversas potenciales sobre la médula ósea (p. ej. sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina), deberá prestarse atención a la posibilidad de una alteración importante de la hematopoyesis.

Medicamentos que causan déficit de folato

La administración concomitante de productos que provocan un déficit de folato (p. ej. sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol) puede provocar un aumento de la toxicidad al metotrexato. Por tanto, se aconseja tener especial precaución en presencia de un déficit de ácido fólico.

Otros medicamentos antirreumáticos

Por lo general, no se esperan aumentos de los efectos tóxicos del metotrexato cuando se administra Metoject® simultáneamente con otros fármacos antirreumáticos (p. ej. sales de oro, penicilamina, hidroxiclороquina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina).

Sulfasalazina

Aunque la combinación de metotrexato y sulfasalazina puede dar lugar a un aumento de la eficacia del 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.

Inhibidores de la bomba de protones

La administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o pantoprazol, puede dar lugar a interacciones: 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.

Bebidas que contengan cafeína o teofilina

Un consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, refrescos con cafeína, té negro) deben evitarse durante el tratamiento con metotrexato.

4.6 Embarazo y lactancia

Metoject® está contraindicado durante el embarazo (véase 4.3 Contraindicaciones). En estudios con animales, el metotrexato ha mostrado toxicidad sobre la reproducción especialmente durante el primer trimestre (véase 5.3 Datos preclínicos de seguridad). Se ha visto que el 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 (42) demostró una mayor incidencia (1:14) de malformaciones (craneales, cardiovasculares y de las extremidades). Cuando se suspende la administración de metotrexato antes de la concepción, se han comunicado embarazos normales. Durante el tratamiento con metotrexato las mujeres no deben quedarse embarazadas. Las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento, deben solicitar consejo médico acerca del riesgo de reacciones adversas para el niño asociadas al tratamiento con metotrexato. Por tanto, los pacientes en edad sexualmente madura (mujeres y varones) deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Metoject® y por lo menos 6 meses después (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Lactancia: el metotrexato se excreta en la leche materna en concentraciones suficientes para que exista riesgo para el lactante, por lo que se debe interrumpir la lactancia materna antes y durante la administración del fármaco.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento pueden presentarse síntomas del sistema nervioso central tales como cansancio y mareos; Metoject® tiene una influencia pequeña o moderada sobre la habilidad para conducir y usar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son la supresión del sistema hematopoyético y las lesiones gastrointestinales.

Se han utilizado los siguientes criterios para clasificar las reacciones adversas en orden de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$) y muy raros ($< 1/10.000$).

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: estomatitis, dispepsia, náuseas, pérdida de apetito.

Frecuentes: úlceras orales, diarrea.

Poco frecuentes: faringitis, enteritis, vómitos.

Raros: úlceras gastrointestinales.

Muy raros: hematemesis, hematorrea

Trastornos de la piel

Frecuentes: exantema, eritema, prurito.

Poco frecuentes: fotosensibilización, caída de cabello, aumento de los nódulos reumáticos, herpes zoster, vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, urticaria.

Raros: aumento de la pigmentación.

Muy raros: síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), aumento de las alteraciones pigmentarias de las uñas, paroniquia aguda.

Trastornos generales

Raros: reacciones alérgicas, shock anafiláctico; vasculitis alérgica, fiebre, conjuntivitis, infecciones, sepsis, trastornos en la cicatrización de las heridas, derrame pleural, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico, hipogammaglobulinemia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefaleas, cansancio, somnolencia.

Poco frecuentes: mareos, confusión, depresión.

Muy raros: alteraciones de la visión, dolor, astenia muscular o parestesias en las extremidades, alteraciones en el sentido del gusto (sabor metálico), convulsiones, meningismo, parálisis.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: aumento de las transaminasas.

Poco frecuentes: cirrosis, fibrosis y degeneración grasa del hígado.

Trastornos respiratorios

Frecuentes: alveolitis intersticial/neumonitis. Los síntomas que indican potencial daño pulmonar grave (neumonitis intersticial) son: tos seca no productiva, disnea y fiebre.

Raros: fibrosis pulmonar, neumonía por *Pneumocystis carinii*, disnea y asma bronquial.

Trastornos sanguíneos

Frecuentes: leucopenia, anemia, trombocitopenia.

Poco frecuentes: pancitopenia.

Muy raros: agranulocitosis, episodios graves de depresión de la médula ósea.

Trastornos del sistema renal, urinario y reproductor

Poco frecuentes: inflamación y ulceración de la vejiga urinaria o la vagina, disfunción renal, alteración de la micción.

Raros: insuficiencia renal. Oliguria, anuria, alteraciones electrolíticas.

Muy raros: pérdida de la libido, impotencia, oligospermia, alteraciones de la menstruación, secreción vaginal.

Trastornos musculoesqueléticos y óseos

Poco frecuentes: artralgias, mialgias, osteoporosis.

Neoplasias

Muy raros: Se ha informado de casos de linfoma, algunos de los cuáles remitieron una vez que el tratamiento con metotrexato fue interrumpido. En un estudio reciente no se pudo establecer que el tratamiento con metotrexato incrementase la incidencia de linfomas.

La aparición y el grado de gravedad de las reacciones adversas, dependerán de la posología y de la frecuencia de administración. Sin embargo, puesto que se pueden producir reacciones adversas graves incluso con las dosis más bajas, es indispensable que el médico someta a los pacientes a controles periódicos a intervalos cortos.

Cuando se administra metotrexato por vía intramuscular, se pueden producir reacciones adversas locales (sensación de quemazón) o lesiones (formación de abscesos estériles, destrucción del tejido graso) en el lugar de la inyección.

4.9 Sobredosis

a) Síntomas de sobredosis

La toxicidad del metotrexato afecta principalmente al sistema hematopoyético.

b) Medidas terapéuticas en caso de sobredosis

El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar las reacciones adversas tóxicas del metotrexato.

En casos de sobredosis accidental, debe administrarse intravenosa o intramuscularmente 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 del 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 del metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal han demostrado mejorar la eliminación del

metotrexato. Se ha informado del aclaramiento efectivo de metotrexato con hemodiálisis aguda, intermitente, usando un dializador de alto flujo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonista del ácido fólico.

Código ATC: L01BA01

Fármaco antirreumático para el tratamiento de enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas y formas poliartriticas de la artritis idiopática juvenil.

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que pertenece a la clase de fármacos citotóxicos conocida 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 del metotrexato en el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica y la poliartritis crónica se debe a un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor y hasta que punto el aumento de la concentración de la adenosina extracelular inducido por el metotrexato en los lugares inflamados contribuye a estos efectos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Aproximadamente el 50 % del 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, el metotrexato pasa a los líquidos orgánicos en cantidades mínimas. La semivida terminal alcanza un promedio de 6 a 7 horas y muestra variaciones considerables (3 - 17 horas). La semivida se puede alargar hasta 4 veces su duración normal en pacientes con distribución en un tercer espacio (derrame pleural, ascitis).

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

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

Aproximadamente el 5 % – 20 % del 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales demuestran que el metotrexato altera la fertilidad, es embriotóxico, fetotóxico y teratogénico. El metotrexato es mutagénico in vivo e in vitro. Los estudios de carcinogenicidad en roedores no indican una mayor incidencia de tumores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio.

Hidróxido de sodio para ajuste del pH.

Agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

No se ha estudiado la compatibilidad con otros productos parenterales. Se recomienda que esta formulación no se mezcle con otros medicamentos o diluentes.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar el recipiente en el embalaje exterior.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Naturaleza del recipiente:

Jeringa precargada de vidrio incoloro (tipo I) de 1, 2.25, 3 ml de capacidad con o sin adaptador para la aguja de inyección y caperuza elastomérica, cilindro del émbolo de clorbutilo (tipo I) y varilla de poliestireno insertada en el cilindro para formar el émbolo de la jeringa.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación, y eliminación

La forma de manipular y eliminar debe seguir las pautas de las preparaciones de citotóxicos de acuerdo con los requerimientos locales. El personal sanitario gestante no debe manipular y/o administrar Metoject®.

El metotrexato no debe entrar en contacto con la piel ni las mucosas. En caso de contaminación, se debe enjuagar inmediatamente la zona afectada con agua abundante.

Para un solo uso. Cualquier solución no utilizada debe ser eliminada.

7. REGISTRO SANITARIO:

- METOJECT® 7.5 mg/0.15 ml, registro sanitario: INVIMA 2017M-0012522-R1;
- METOJECT® 10 mg/0.20 ml, registro sanitario: INVIMA 2017M-0012544-R1.
- METOJECT® 15 mg/0.30 ml, registro sanitario: INVIMA 2017M-0012523-R1.
- METOJECT® 20 mg/0.40 ml, registro sanitario: INVIMA 2017M-0012535-R1.
- METOJECT® 25 mg/0.50 ml, registro sanitario: INVIMA 2017M-0012534-R1.
-

Para mayor información comuníquese con Pharmed PHL Laboratorios SAS. Teléfono: 621 5380. Dirección: Calle 85ª # 28b-34, Bogotá. Correo electrónico: info@pharmed.com