

**Metotrexato en pauta de administración
semanal por vía oral**

Comprimidos

Solución Oral

**Guía dirigida a
profesionales sanitarios**

El objetivo principal de esta Guía es explicar a los profesionales sanitarios el riesgo de la administración de metotrexato semanal oral en una pauta diaria y los efectos adversos que puede ocasionar, ya que estos pueden ser mortales.

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Julio 2021

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

ÍNDICE

- 01** INTRODUCCIÓN.
- 02** RIESGO DE SOBREDOSIS DEBIDO A LA ADMINISTRACIÓN DIARIA EN LUGAR DE SEMANAL DE METOTREXATO ORAL.
- 03** PRESCRIPCIÓN DE METOTREXATO ORAL – INFORMACIÓN PARA MÉDICOS PRESCRIPTORES.
- 04** DISPENSACIÓN DE METOTREXATO ORAL – INFORMACIÓN PARA FARMACÉUTICOS.
- 05** SEGUIMIENTO DEL PACIENTE Y SÍNTOMAS DE UNA POSIBLE SOBREDOSIS.
- 06** TRATAMIENTO DE UNA POSIBLE SOBREDOSIS DE METOTREXATO ORAL.
- 07** TIPOS DE FORMAS FARMACÉUTICAS DISPONIBLES DE METOTREXATO ORAL.
 - 7.1 COMPRIMIDOS.
 - 7.2 SOLUCIÓN ORAL.
- 08** NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS.

Esta Guía se ha desarrollado con el objeto de proporcionar a los profesionales sanitarios que prescriben o dispensan metotrexato oral, la información necesaria sobre el riesgo de errores de medicación con metotrexato para uso oral debido a la administración involuntaria de una dosis diaria en lugar de la dosis semanal. Para ello se explica la importancia de:

- Informar adecuadamente a los pacientes, familiares o cuidadores de la administración semanal,
- Prescribir el medicamento con instrucciones claras en la receta incluyendo el día de la semana de la toma del metotrexato oral,
- Conocer los riesgos asociados a la sobredosis de metotrexato oral y el modo de actuar en caso de que ésta se produzca.

Actualmente, las formas farmacéuticas disponibles de metotrexato oral en el mercado son comprimidos o solución oral.

Esta guía para los profesionales sanitarios debe leerse junto con la ficha técnica de metotrexato que vaya a prescribir o dispensar a su paciente, disponible a través del Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. La información sobre este riesgo de sobredosis debido a la administración involuntaria de una dosis diaria en lugar de la dosis semanal se incluye en las secciones 4.4. *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y 4.9. *Sobredosis*, de la ficha técnica.

RIESGO DE SOBREDOSIS DEBIDO A LA ADMINISTRACIÓN DIARIA EN LUGAR DE SEMANAL DE METOTREXATO ORAL

El **metotrexato oral** está indicado para:

- Quimioterapia antineoplásica para varias afecciones oncológicas: neoplasias hematológicas y neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma),
- Formas graves de psoriasis discapacitante recalcitrante que no responde adecuadamente a otras formas de terapia como la fototerapia, PUVA, y retinoides y artritis psoriásica grave en adultos,
- Artritis reumatoide activa en pacientes adultos,
- Formas poliartriticas de artritis idiopática juvenil activa (AIJ) en niños mayores de 3 años y adolescentes.

Para todas estas indicaciones anteriormente descritas, excepto para el coriocarcinoma, la administración del medicamento es **semanal**. Para la indicación de coriocarcinoma, la administración del medicamento es diaria.

El metotrexato es un agente citotóxico, por lo que su administración diaria en lugar de semanal puede conducir a una sobredosis, incluso a desenlaces adversos graves, incluida la muerte. Los pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal o con enfermedad hepática significativa son especialmente susceptibles a sufrir toxicidades graves.

Durante la fase postcomercialización, se han notificado casos de sobredosis graves, que pueden llegar a poner en peligro la vida del paciente o llegar a ser incluso mortales debidos a la administración involuntaria de una dosis diaria en lugar de semanal de metotrexato oral en diversas formas farmacéuticas. Estos casos de sobredosis se notifican principalmente en pacientes que toman metotrexato en indicaciones no oncológicas (es decir, artritis reumatoide, psoriasis o AIJ). A pesar de que ya se han implementado medidas de minimización de riesgos, se siguen notificando estos errores de medicación durante este tratamiento. Entre dichas medidas, se ha incluido un recordatorio visual para enfatizar la dosis semanal tanto en el envase y en el blíster de los comprimidos, como en el envase y el frasco de la solución oral de metotrexato; y se ha desarrollado una “*Tarjeta del paciente*”.

03

PRESCRIPCIÓN DE METOTREXATO ORAL – INFORMACIÓN PARA MÉDICOS PRESCRIPTORES

Tanto antes de realizar la primera prescripción de metotrexato, como a lo largo del tratamiento con dicho medicamento, el médico prescriptor deberá valorar si la situación del paciente (por ejemplo, su estado mental, sus condiciones de vida, sus comorbilidades o medicamentos concomitantes, entre otros factores) o de sus familiares/cuidadores, son compatibles con la administración semanal de metotrexato oral.

De esta manera, a todos los pacientes / familiares / cuidadores, se les deberá:

- Explicar cuidadosamente las instrucciones de prescripción y dosificación de metotrexato oral,
- Resaltar la importancia de tomar metotrexato oral, tal y como se lo recetaron, es decir, **solo una vez a la semana**,
- Enfatizar la importancia de no exceder la dosis prescrita y el riesgo de que se produzcan reacciones adversas graves si se toma con más frecuencia,
- Solicitar que le repitan las instrucciones sobre la toma de metotrexato oral para verificar su comprensión,
- Asegurar que conozcan la “*Tarjeta del paciente*” e indicarles que anoten el día de la semana elegido de tratamiento y que la lleven consigo siempre, ya que es especialmente útil en aquellos casos en los cuales el paciente tiene múltiples cuidadores o éstos cambian,
- Explicar las reacciones adversas asociadas a la sobredosis de metotrexato oral para que puedan reconocerlas y detectarlas e instarles a que, en caso de que las presenten, acudan a un médico lo antes posible.

Adicionalmente, en cada prescripción de metotrexato, (independientemente de que sea nueva o repetida), se deberá:

- Especificar en cada receta: la indicación, la concentración y la dosis de metotrexato en miligramos,
- Proporcionar instrucciones para la dosificación de una vez a la semana, incluido el día de la semana en el que se tomará la medicación. El día de la semana elegido deberá ser aquel en el que el paciente pueda integrar en su rutina diaria, de un modo óptimo y minimizando la posibilidad de olvidos, la administración del medicamento.
- Evitar usar abreviaturas de las dosis de metotrexato en la receta.

Es importante que las instrucciones de dosificación y administración de metotrexato de uso oral sean verificadas por al menos dos profesionales sanitarios.

El metotrexato está contraindicado para aquellos pacientes con:

- Insuficiencia renal grave y hepática grave,
- Hipersensibilidad al metotrexato o a alguno de los excipientes incluidos en la ficha técnica del producto,
- Alcoholismo,
- Discrasias sanguíneas pre-existentes, como la hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa,
- Infecciones crónicas o agudas graves y síndromes de inmunodeficiencia,
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia,
- Durante el tratamiento con metotrexato no se deben realizar simultáneamente vacunaciones con vacunas de microorganismos vivos,
- Estomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa.

Para más información, puede consultar la ficha técnica de la forma farmacéutica de metotrexato que vaya a prescribir en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

A la hora de dispensar el producto, el farmacéutico deberá:

- Recordar a los pacientes o cuidadores que metotrexato se administra semanalmente,
- Advertir del riesgo de sobredosis debido a la posible confusión con la administración diaria,
- Solicitar a los pacientes que repitan las instrucciones para tomar metotrexato oral para verificar la comprensión,
- Informar a los pacientes sobre la utilización de la *Tarjeta del paciente*, incluida en el envase del medicamento, para anotar el día de la semana en la que se tomarán el medicamento, y que la lleven siempre con ellos,
- Recordar a los pacientes que acudan al médico de inmediato si cometen algún error en la administración del metotrexato oral y/o si presentan signos y síntomas de sobredosis.

Durante este tratamiento, se debe monitorizar a los pacientes para detectar todos aquellos signos y/o síntomas (principalmente aquellos que afecten al sistema hematopoyético y gastrointestinal) que pueden estar relacionados con una sobredosis de metotrexato como, por ejemplo:

- leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, depresión medular;
- sangrados de diferente localización o naturaleza (hematomas, sangrado nasal o gastrointestinal entre otros);
- sensación inusual de debilidad o malestar;
- mucositis o estomatitis;
- úlceras bucales o pépticas;
- náuseas o vómitos;
- aparición de melenas o heces con sangre;
- hemoptisis;
- hematemesis;
- disminución de la diuresis.

Los síntomas pueden aparecer a cualquier dosis y en cualquier momento del tratamiento.

Se han notificado casos mortales, mayoritariamente en pacientes ancianos, debidos a la administración involuntaria de metotrexato oral de forma diaria en lugar de semanal. Estos casos, iban asociados a cuadros clínicos tipo sepsis o shock séptico, insuficiencia renal o anemia aplásica.

Los profesionales sanitarios deberán instar al paciente a acudir de forma inmediata a urgencias en caso de presentar síntomas sugestivos de sobredosis.

Se debe asegurar la disponibilidad del procedimiento de rescate apropiado en caso de sobredosis (ver ficha técnica).

En caso de sobredosis accidental con metotrexato, el antídoto específico para reducir o compensar los efectos tóxicos, es el ácido fólico o folínico. La administración debe iniciarse lo antes posible y en el plazo de una hora tras la administración de metotrexato oral y mantenerse hasta que los niveles séricos de metotrexato sean inferiores a 10^{-7} mol/l. La dosis de folinato de calcio debe ser al menos tan alta como la dosis de metotrexato recibida por el paciente. Es importante el control de las concentraciones séricas de metotrexato para determinar la dosis correcta de folinato cálcico y la duración de la terapia.

Si se trata de una sobredosis masiva, será necesario hidratar y alcalinizar la orina para evitar la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales.

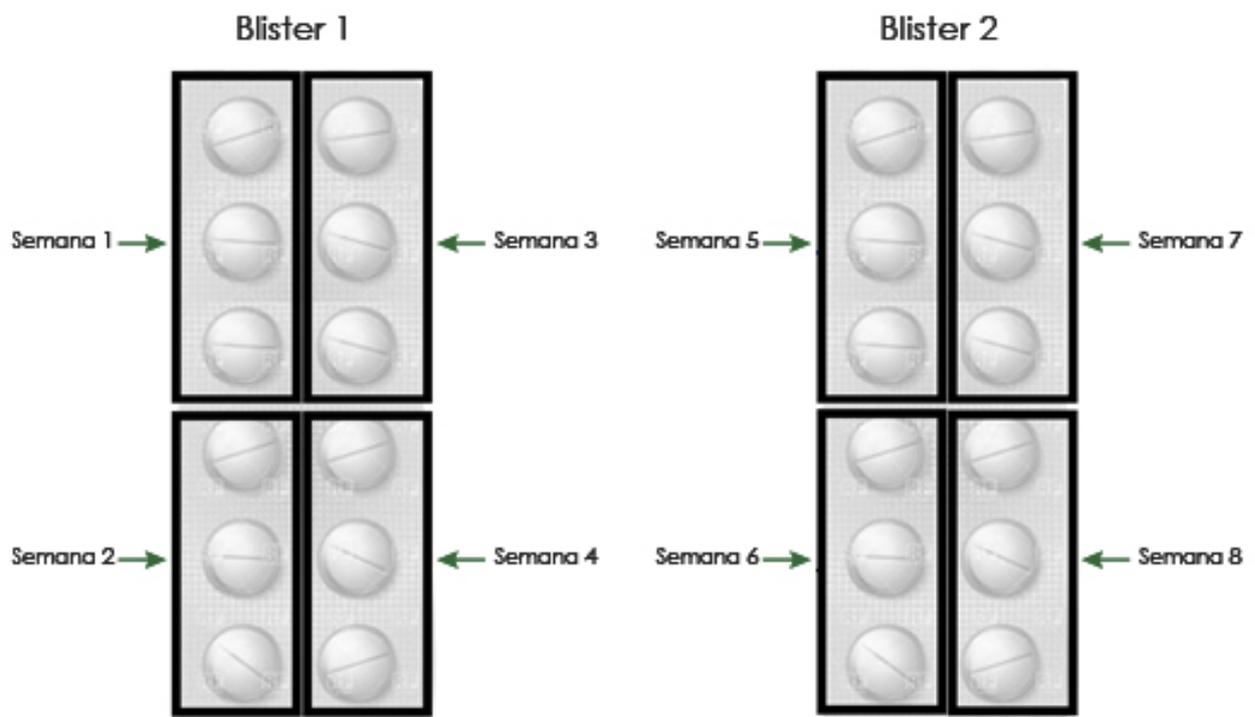
La diálisis estándar o peritoneal no mejoran la eliminación de este principio activo. Sin embargo, se ha descrito que la diálisis aguda intermitente usando un dializador de alto flujo, sí consigue una eliminación eficaz del metotrexato.

7.1 COMPRIMIDOS

Para las indicaciones de artritis reumatoide, psoriasis y artritis psoriásica

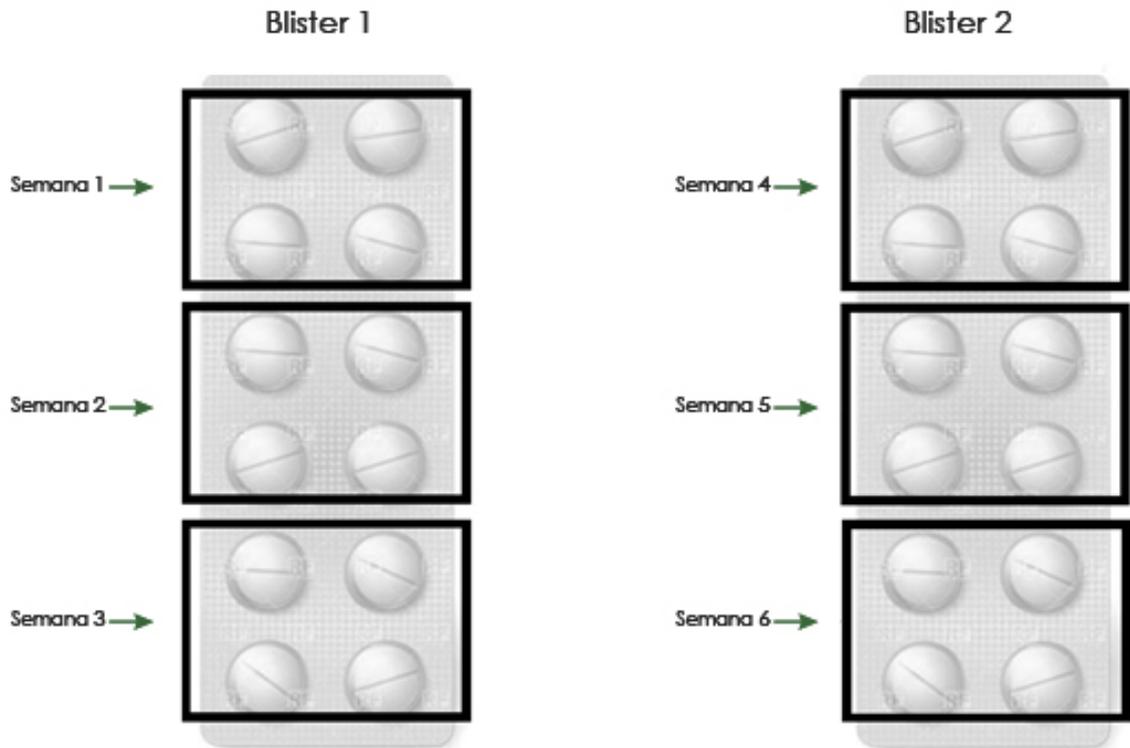
- **Información gráfica sobre la toma de comprimidos:** La dosis inicial en adultos es de 3 comprimidos (7,5 mg) de metotrexato **una vez por semana**. Por tanto, el envase que contiene 24 comprimidos cubre el tratamiento de 8 semanas, distribuyendo los comprimidos de la siguiente forma:

Posología inicial: 3 comprimidos por semana (7,5 mg por semana)



- Si la dosis tuviera que aumentarse, se añadiría 1 comprimido adicional (2,5 mg) por semana, es decir, un total de 4 comprimidos por semana (10 mg/semana). En este caso, el envase con 24 comprimidos cubriría el tratamiento de 6 semanas, de la siguiente forma.

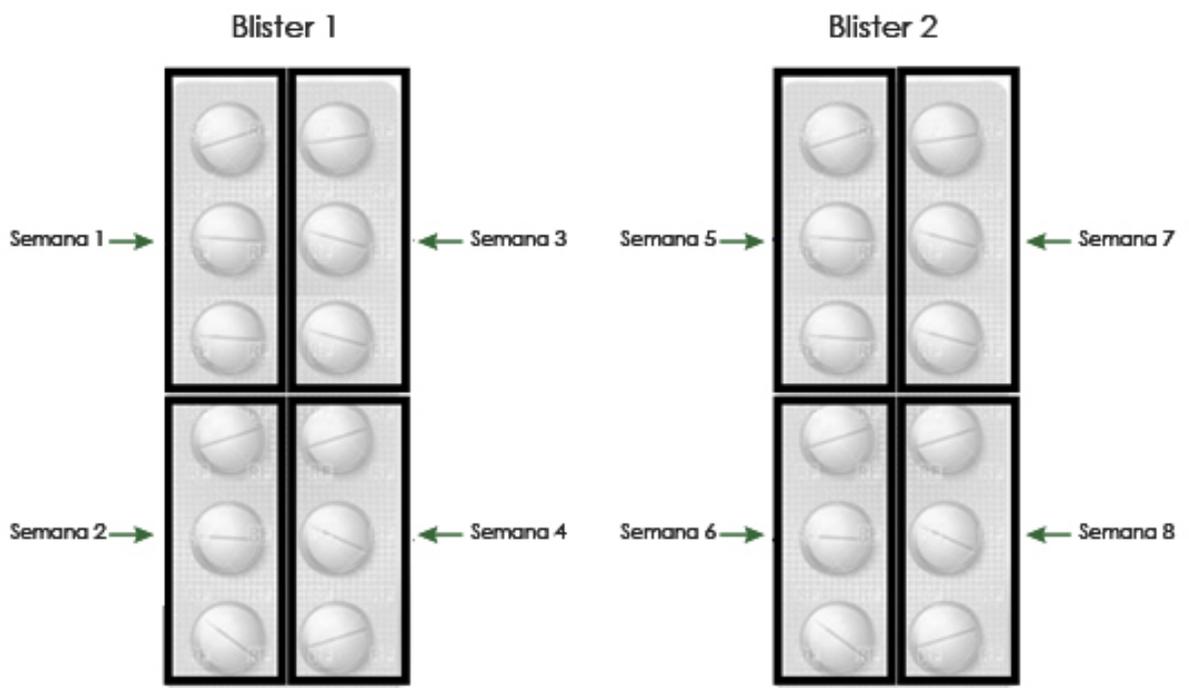
Posología aumentada: 4 comprimidos por semana (10 mg por semana)



Para la indicación de artritis reactiva (solo ciertas presentaciones de metotrexato comprimidos poseen esta indicación).

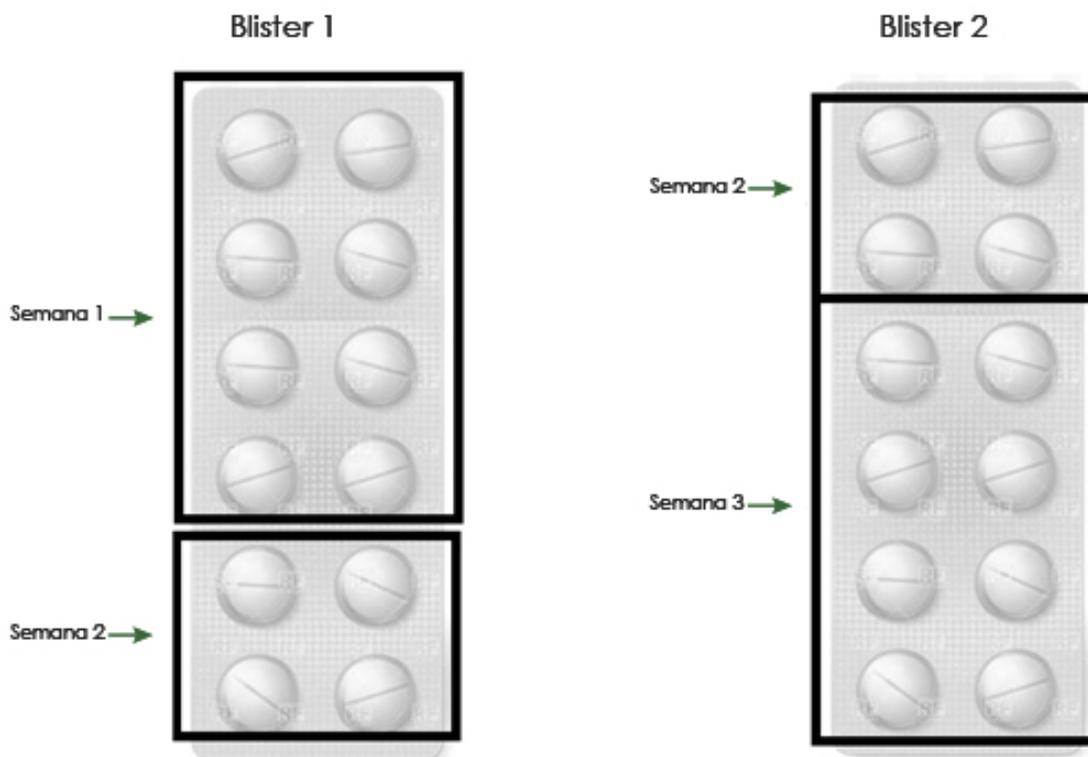
La dosis recomendada es de 3 comprimidos (7,5 mg) a 8 comprimidos (20 mg) de metotrexato **una vez por semana**. Por tanto, el envase de 24 comprimidos cubre el tratamiento de 8 semanas a la dosis inicial de 3 comprimidos (7,5 mg), distribuyendo los comprimidos de la siguiente forma:

Posología inicial: 3 comprimidos por semana (7,5 mg por semana)



- Para esta indicación, si la dosis tuviera que aumentarse, se añadiría 1 comprimido adicional (2,5 mg) por semana, hasta un máximo de 8 comprimidos (20 mg) a la semana. En este caso de dosis máxima, el envase de 24 comprimidos cubriría el tratamiento de 3 semanas, de la siguiente forma:

Posología máxima: 8 comprimidos por semana (20 mg por semana)



7.2. SOLUCIÓN ORAL

Cada mililitro (ml) de solución oral de metotrexato contiene 2 miligramos (mg) de metotrexato (2 mg/ml). La jeringa dosificadora que se proporciona junto al medicamento **está graduada en ml y no en mg** y contiene marcas numeradas cada 1 ml y marcas menores cada 0,25 ml.

La dosis semanal deberá calcularse en función de la superficie corporal del paciente, siendo la dosis inicial recomendada para la artritis idiopática juvenil poliarticular de 10 - 15 mg/m² una vez a la semana. En casos resistentes al tratamiento, la dosis podrá incrementarse hasta los 15 - 20 mg/m² de superficie corporal una vez a la semana.

Puede usar la siguiente tabla como guía para determinar la dosis en mg y en ml en función de la superficie corporal del paciente:

| Superficie corporal (m ²) | DOSIS PRESCRITA | | | | | |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| | 10 mg/m ² | | 15 mg/m ² | | 20 mg/m ² | |
| | mg de metotrexato | Volumen de solución oral (ml) | mg de metotrexato | Volumen de solución oral (ml) | mg de metotrexato | Volumen de solución oral (ml) |
| 0,2 | 2 | 1 | 3 | 1,5 | 4 | 2 |
| 0,25 | 2,5 | 1,25 | 3,75 | 1,75* | 5 | 2,5 |
| 0,3 | 3 | 1,5 | 4,5 | 2,25 | 6 | 3 |
| 0,35 | 3,5 | 1,75 | 5,25 | 2,5* | 7 | 3,5 |
| 0,4 | 4 | 2 | 6 | 3 | 8 | 4 |
| 0,45 | 4,5 | 2,25 | 6,75 | 3,25* | 9 | 4,5 |
| 0,5 | 5 | 2,5 | 7,5 | 3,75 | 10 | 5 |
| 0,55 | 5,5 | 2,75 | 8,25 | 4* | 11 | 5,5 |
| 0,6 | 6 | 3 | 9 | 4,5 | 12 | 6 |
| 0,65 | 6,5 | 3,25 | 9,75 | 4,75* | 13 | 6,5 |
| 0,7 | 7 | 3,5 | 10,5 | 5,25 | 14 | 7 |
| 0,75 | 7,5 | 3,75 | 11,25 | 5,5* | 15 | 7,5 |
| 0,8 | 8 | 4 | 12 | 6 | 16 | 8 |
| 0,85 | 8,5 | 4,25 | 12,75 | 6,25* | 17 | 8,5 |
| 0,9 | 9 | 4,5 | 13,5 | 6,75 | 18 | 9 |
| 0,95 | 9,5 | 4,75 | 14,25 | 7* | 19 | 9,5 |
| 1 | 10 | 5 | 15 | 7,5 | 20 | 10 |
| 1,05 | 10,5 | 5,25 | 15,75 | 7,75* | 21 | 10,5 |
| 1,1 | 11 | 5,5 | 16,5 | 8,25 | 22 | 11 |
| 1,15 | 11,5 | 5,75 | 17,25 | 8,5* | 23 | 11,5 |
| 1,2 | 12 | 6 | 18 | 9 | 24 | 12 |
| 1,25 | 12,5 | 6,25 | 18,75 | 9,25* | 25 | 12,5 |
| 1,3 | 13 | 6,5 | 19,5 | 9,75 | 26 | 13 |
| 1,35 | 13,5 | 6,75 | 20,25 | 10* | 27 | 13,5 |
| 1,4 | 14 | 7 | 21 | 10,5 | 28 | 14 |
| 1,45 | 14,5 | 7,25 | 21,75 | 10,75* | 29 | 14,5 |
| 1,5 | 15 | 7,5 | 22,5 | 11,25 | 30 | 15 |
| 1,55 | 15,5 | 7,75 | 23,25 | 11,5* | 31 | 15,5 |
| 1,6 | 16 | 8 | 24 | 12 | 32 | 16 |
| 1,65 | 16,5 | 8,25 | 24,75 | 12,25* | 33 | 16,5 |
| 1,7 | 17 | 8,5 | 25,5 | 12,75 | 34 | 17 |
| 1,75 | 17,5 | 8,75 | 26,25 | 13* | 35 | 17,5 |
| 1,8 | 18 | 9 | 27 | 13,5 | 36 | 18 |
| 1,85 | 18,5 | 9,25 | 27,75 | 13,75* | 37 | 18,5 |
| 1,9 | 19 | 9,5 | 28,5 | 14,25 | 38 | 19 |
| 1,95 | 19,5 | 9,75 | 29,25 | 14,5* | 39 | 19,5 |
| 2 | 20 | 10 | 30 | 15 | 40 | 20 |
| 2,05 | 20,5 | 10,25 | 30,75 | 15,25* | 41 | 20,5 |
| 2,1 | 21 | 10,5 | 31,5 | 15,75 | 42 | 21 |
| 2,15 | 21,5 | 10,75 | 32,25 | 16* | 43 | 21,5 |
| 2,2 | 22 | 11 | 33 | 16,5 | 44 | 22 |

* Redondeo de dosis a la baja.

Riesgo de sobredosis de metotrexato con la solución oral:

Con la solución oral también podría llegar a producirse una sobredosis de metotrexato por un uso incorrecto de la jeringa o por una mala interpretación de la dosis prescrita, si se produce una confusión entre la dosis en mg y en ml.

Es responsabilidad del médico prescriptor:

- Determinar qué pacientes y/o cuidadores son adecuados para la autoadministración de la solución oral de metotrexato,
- Instruir sobre cómo medir la dosis prescrita con la jeringa dosificadora,
- Prescribir la dosis de solución oral en mg y anotar su equivalencia en ml.

A la hora de dispensar el producto, el farmacéutico deberá indicar al paciente que siga las instrucciones dadas por su médico y las incluidas en el prospecto del producto para el **uso correcto de la jeringa dosificadora**, recordando que la jeringa está graduada en **ml**.

08 NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas, y cualquier error de medicación, a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente, se puede realizar la notificación directamente a la Unidad de Farmacovigilancia del laboratorio titular del fármaco en cuestión, a través de los datos de contacto indicados en el cuerpo del mensaje.