

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metotrexato Wyeth 2,5 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene metotrexato sódico equivalente a 2,5 mg de metotrexato.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 65,92 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos redondos convexos de color amarillo y con una ranura en una de las caras.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### *Quimioterapia antineoplásica*

Metotrexato está indicado en el tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma).

Metotrexato está indicado en neoplasias hematológicas como:

- Leucemias agudas: metotrexato se usa como componente de varios regímenes quimioterapéuticos en el tratamiento de leucemias agudas, en especial de la leucemia aguda linfoblástica, tanto en la fase de consolidación/intensificación como sobre todo en la fase de mantenimiento asociado a la 6-mercaptopurina.
- Linfoma no Hodgkin: metotrexato se ha usado en terapia combinada sobre todo en los casos de linfomas de alto grado de malignidad. También se ha empleado en monoterapia en los linfomas cutáneos de células T, de bajo grado de malignidad (micosis fungoides).

##### *Artritis*

Metotrexato está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa y grave en pacientes adultos.

Metotrexato está indicado en el tratamiento de formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil activa (AIJ), y grave cuando la respuesta a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ha sido inadecuada.

##### *Psoriasis*

Metotrexato está indicado en el tratamiento de la psoriasis discapacitante recalcitrante grave, que no responde adecuadamente a otras formas de terapia, tal como fototerapia, PUVA y retinoides, y artritis psoriásica grave en pacientes adultos.

##### *Síndrome de Reiter*

Metotrexato está indicado en el síndrome de Reiter en las formas crónicas activas graves que no responden al tratamiento convencional con esteroides y/o AINEs.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

#### Quimioterapia antineoplásica

Es posible la administración por vía oral de metotrexato a dosis de hasta 30 mg/m<sup>2</sup>, pero dosis más altas se deben administrar por vía parenteral. A modo orientativo, se aconseja:

#### *Neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma):*

La dosis habitual para las neoplasias no metastásicas o las metastásicas de bajo riesgo es de 15-30 mg diarios administrados por vía oral durante 5 días y repetido cada 12-14 días según toxicidad.

La dosis total diaria se debe repartir en dos tomas administradas cada 12 horas. En función de la tolerancia del paciente, la toma diaria se puede dividir hasta en tres tomas al día administradas cada 8 horas.

Normalmente se administran de 3 a 5 ciclos de tratamiento. El tratamiento se evalúa mediante análisis cuantitativo de la gonadotropina coriónica en orina de 24 horas que debe regresar a valores normales o menores de 50 UI/día, normalmente después del tercer o cuarto ciclo. La resolución completa de las lesiones medibles, se alcanza normalmente de 4 a 6 semanas después. Normalmente se administran uno o dos ciclos de tratamiento con metotrexato después de alcanzar la total normalización de los valores de gonadotropina coriónica en orina. Para las neoplasias metastásicas de alto riesgo se han usado combinaciones de etopósido, metotrexato y actinomicina D.

#### *Neoplasias hematológicas:*

*Leucemia aguda:* por lo general el metotrexato administrado por vía oral se utiliza sólo una vez que se ha alcanzado la remisión de esta enfermedad, asociado a 6-mercaptopurina. La dosis de la fase de mantenimiento es de 20-30 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía oral **una vez por semana** asociado a 6-mercaptopurina.

*Linfoma no Hodgkin:* el tratamiento del linfoma no Hodgkin de alto grado de malignidad con metotrexato oral es excepcional, dado que se suelen emplear combinaciones quimioterápicas con altas dosis intravenosas. En micosis fungoides la dosis en los estadios iniciales es de 5 a 50 mg por vía oral **una vez por semana**. En estadios avanzados se han administrado dosis más altas intravenosas asociadas a rescate con ácido folínico.

### **Advertencia importante sobre la posología de Metotrexato Wyeth 2,5 mg comprimidos (metotrexato)**

En el tratamiento de artritis, psoriasis y síndrome de Reiter, Metotrexato Wyeth 2,5 mg comprimidos (metotrexato) **solo se debe tomar una vez a la semana**. Los errores de administración durante el uso de Metotrexato Wyeth 2,5 mg comprimidos (metotrexato) pueden producir reacciones adversas graves, incluida la muerte. Lea con mucha atención esta sección de la ficha técnica.

En el tratamiento de artritis, psoriasis y síndrome de Reiter, el médico debe especificar el día de la administración en la receta.

### Artritis

Este medicamento se debe tomar una vez a la semana.

El médico debe especificar el día de la semana de la toma en la receta.

*Artritis reumatoide:* La dosis inicial para artritis reumatoide en adultos es de 3 comprimidos (7,5 mg) **una vez a la semana**. La dosis puede administrarse en una sola toma o repartido en 3 tomas de 1 comprimido,

cada 12 horas. El efecto terapéutico se alcanza normalmente en 6 semanas, con una mejora del estado del paciente después de 12 semanas o más. Si no se obtiene respuesta tras 6-8 semanas y no se ha observado la aparición de síntomas tóxicos, la dosis puede aumentarse de forma gradual en 2,5 mg por semana. Generalmente, la dosis óptima está entre 7,5 y 15 mg, no debiendo exceder de 20 mg semanales. Si no se obtiene respuesta tras 8 semanas con la dosis máxima, el tratamiento con metotrexato debe interrumpirse. Cuando se obtenga una respuesta al tratamiento, la dosis de mantenimiento se debe reducir a la menor dosis posible. La duración óptima del tratamiento no se conoce en este momento, pero datos provisionales indican que el efecto obtenido inicialmente persistirá durante al menos 2 años si se continúa con la dosis de mantenimiento. Cuando se interrumpe el tratamiento, los síntomas vuelven a aparecer al cabo de 3-6 semanas.

*Posología en niños y adolescentes menores de 16 años con formas poliartísticas de artritis idiopática juvenil:* La dosis inicial recomendada para artritis idiopática juvenil poliarticular es de 10-15 mg/m<sup>2</sup> **una vez a la semana** administrados por vía oral. En casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se puede incrementar hasta 15-20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/semana.

Los pacientes con artritis idiopática juvenil se mandarán a una unidad reumatológica especializada en el tratamiento de niños y adolescentes.

No está recomendado el uso en niños menores de 2 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia en esta población (ver sección 4.4).

### Psoriasis

*Psoriasis y artritis psoriásica:* La dosis inicial en adultos para psoriasis y artritis psoriásica es de 3 comprimidos (7,5 mg) **una vez a la semana**. La dosis puede administrarse en una sola toma o repartido en 3 tomas de 1 comprimido, cada 12 horas. Se aumentará la dosis paulatinamente, pero por lo general, no deberá superar una dosis semanal de 25 mg de metotrexato. No obstante, las dosis superiores a 20 mg/semana se pueden asociar a un aumento significativo de la toxicidad, en especial mielosupresión. Se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 2 – 6 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, se reducirá la dosis paulatinamente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

### Síndrome de Reiter

La dosis recomendada para el Síndrome de Reiter es de 3 comprimidos (7,5 mg) a 8 comprimidos (20 mg) **una vez por semana**. Dependiendo de la tolerabilidad del paciente se puede aumentar progresivamente la dosis en 2,5 por semana hasta un máximo de 8 comprimidos (20 mg) a la semana. No se deberá exceder la dosis total de 20 mg/semana de forma habitual.

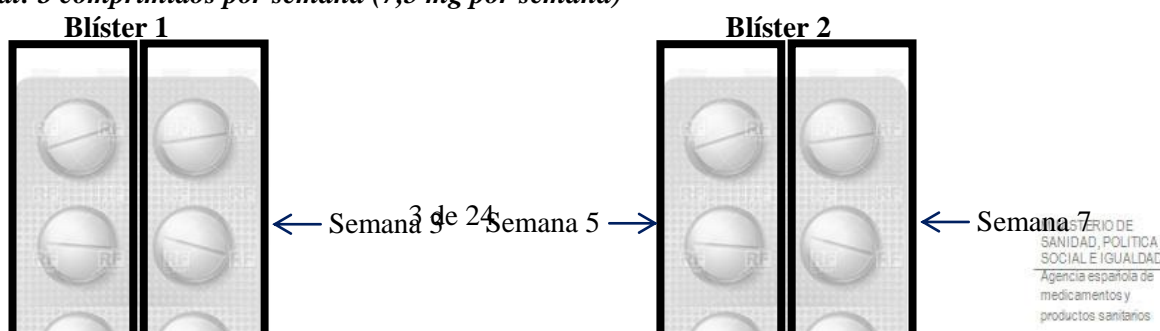
### Información gráfica sobre la toma de comprimidos en las indicaciones inflamatorias para adultos

Cada envase de Metotrexato Wyeth contiene 24 comprimidos, que se presentan repartidos en 2 blísteres, de 12 comprimidos cada uno. Cada comprimido contiene una dosis de 2,5 mg de metotrexato. A continuación se incluyen esquemas gráficos de la cantidad recomendada de comprimidos que el paciente ha de tomar para cada una de las indicaciones inflamatorias descritas anteriormente. Se recuerda al profesional sanitario que es muy importante que instruya al paciente en la toma del número correcto de comprimidos así como que le recuerde que la toma ha de hacerse 1 vez a la semana (no de forma diaria) e indicar al paciente que anote el día elegido para la toma semanal en el espacio indicado en el envase.

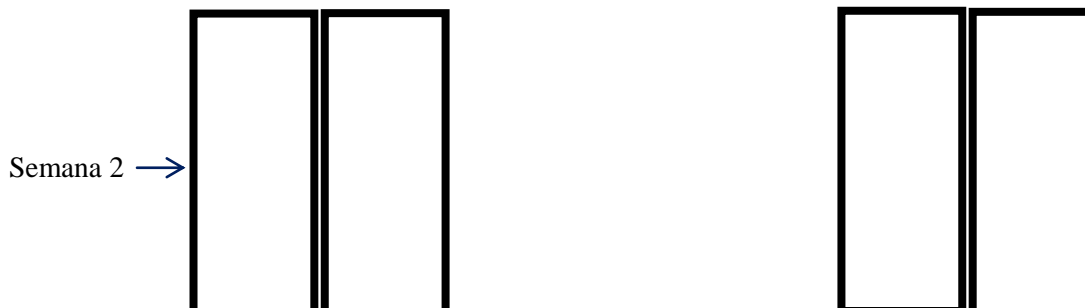
### **ARTRITIS REUMATOIDE, PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIÁSICA**

La dosis inicial en adultos es de 3 comprimidos (7,5 mg) **una vez a la semana**. Por tanto, el envase de Metotrexato Wyeth 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)*

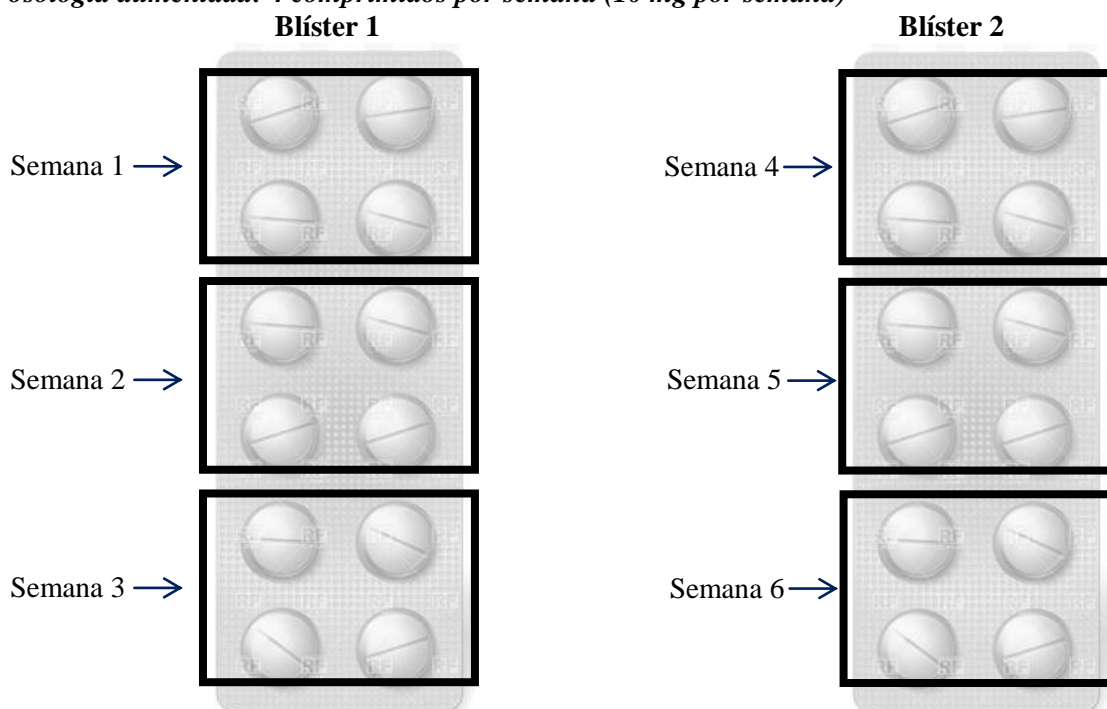


Semana 1 →



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

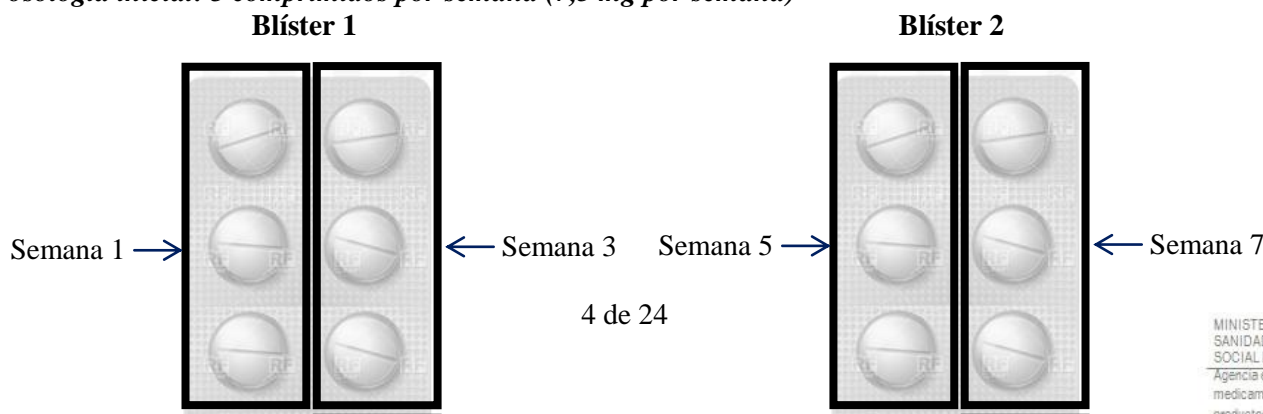
**Posología aumentada: 4 comprimidos por semana (10 mg por semana)**



**SÍNDROME DE REITER**

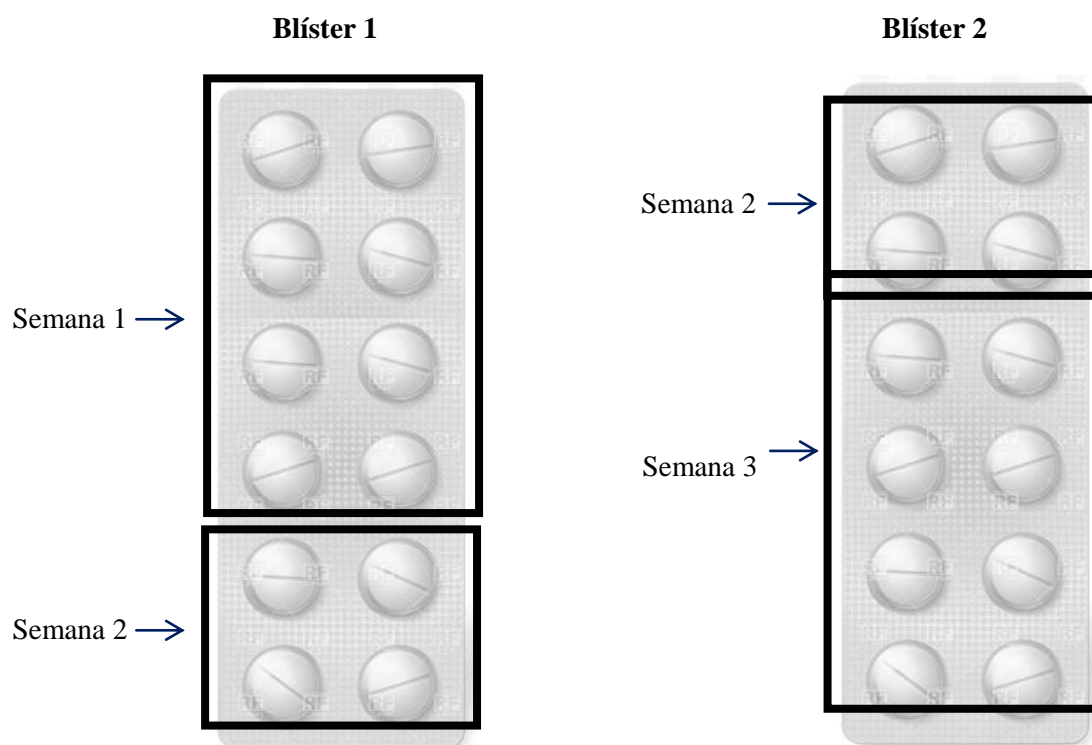
La dosis recomendada es de 3 comprimidos (7,5 mg) a 8 comprimidos (20 mg) **una vez por semana**. Por tanto, el envase de Metotrexato Wyeth que contiene 24 comprimidos cubre el tratamiento de 8 semanas a la dosis inicial de 3 comprimidos (7,5 mg), distribuyendo los comprimidos de la siguiente forma:

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



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 Metotrexato Wyeth con 24 comprimidos cubriría el tratamiento de 3 semanas, de la siguiente forma.

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



#### *Uso en personas de edad avanzada*

Debido a que estos pacientes pueden sufrir una disminución en la función hepática o renal y tienen un menor nivel de folatos almacenado, debería considerarse la administración de dosis relativamente bajas (especialmente en indicaciones de artritis y psoriasis), debiendo ser monitorizados estrechamente con el fin de detectar los primeros síntomas de toxicidad (ver sección 4.4). Consultar la tabla siguiente para ver las reducciones de la dosis en pacientes oncológicos.

#### *Uso en pacientes con ajustes de la dosis por insuficiencia renal*

Metotrexato debe ser empleado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse como se indica a continuación:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	% de dosis estándar que se debe administrar
>80	Dosis completa
80	75
60	63
50	56
<50	Uso de un tratamiento alternativo

#### *Uso en pacientes con insuficiencia hepática*

Metotrexato deberá administrarse con gran precaución en pacientes con enfermedad hepática significativa previa o actual, especialmente si es debida al alcohol. Metotrexato está contraindicado si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl (85,5  $\mu$ mol/l) (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### *Rescate con ácido fólico*

En pacientes con artritis reumatoide, incluida la artritis idiopática juvenil de evolución poliarticular, o con psoriasis, el ácido fólico o el ácido folínico pueden reducir las toxicidades por metotrexato, tales como síntomas gastrointestinales, estomatitis, alopecia y enzimas hepáticas elevadas.

Antes de tomar un suplemento de folato, es aconsejable comprobar los niveles de B<sub>12</sub>, especialmente en los adultos de más de 50 años, ya que la administración de folato puede enmascarar los síntomas de una carencia de B<sub>12</sub>.

#### Forma de administración

La biodisponibilidad de metotrexato no se ve reducida con los alimentos por lo que se puede administrar con o sin alimentos.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina con valores inferiores a 50 ml/min).
- Pacientes con insuficiencia hepática si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl (85,5  $\mu$ mol/l).
- Úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida.
- Vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos atenuados.
- Lactancia (ver sección 4.6).

Aplicable únicamente a pacientes con psoriasis o artritis reumatoide:

- Pacientes con hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica o en pacientes alcohólicos.
- Síndromes de inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidentes.
- Individuos con discrasias sanguíneas preexistentes tales como depresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
- Embarazo (ver sección 4.6).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

<b>SE DEBE ADVERTIR A LOS PACIENTES QUE NO EXCEDAN LA DOSIS RECOMENDADA. DEBE ENFATIZARSE AL PACIENTE QUE LA DOSIS RECOMENDADA PARA ARTRITIS, PSORIASIS Y SÍNDROME DE REITER SE</b>
---

**ADMINISTRA DE FORMA SEMANAL. SE HAN NOTIFICADO CASOS DE MUERTE RELACIONADOS CON LA ADMINISTRACIÓN DIARIA EN LUGAR DE SEMANAL, ESPECIALMENTE EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA.**

### **El médico debe especificar el día de la administración en la receta.**

El médico se debe asegurar que los pacientes comprenden que Metotrexato Wyeth 2,5 mg comprimidos (metotrexato) solo se debe tomar una vez a la semana.

Se debe informar a los pacientes la importancia de cumplir las tomas una vez a la semana.

Metotrexato debe ser utilizado con suma precaución y por facultativos que tengan experiencia con el medicamento.

Se han notificado toxicidades mortales relacionadas con la administración diaria involuntaria en lugar de semanal, en particular en pacientes ancianos.

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves (que pueden llegar a ser mortales), metotrexato debería ser utilizado solamente en enfermedades neoplásicas que pongan en riesgo la vida, o en pacientes con psoriasis, o artritis reumatoide grave, invalidante, que no responde adecuadamente a otras formas de tratamiento. Se han comunicado fallecimientos con el uso de metotrexato en neoplasias, psoriasis y artritis reumatoide. Por la posibilidad de reacciones tóxicas graves, el paciente debe estar informado por su médico de los riesgos que supone y debe estar bajo supervisión médica constante.

Los pacientes tratados con metotrexato deberían ser monitorizados estrechamente con el fin de detectar los efectos tóxicos lo antes posible. La evaluación básica debería incluir recuento hematológico completo, con recuento diferencial de plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas de infección por hepatitis B o C, pruebas de función renal, radiografía de tórax y biopsia hepática si fuera necesario.

Los efectos tóxicos pueden estar relacionados con la frecuencia o la dosis administrada, pero pueden aparecer a cualquier dosis y en cualquier momento del tratamiento. Muchas reacciones adversas son reversibles si se detectan precozmente. Cuando tales reacciones ocurren, la dosis deberá reducirse o ser suspendida, y adoptar las medidas correctoras apropiadas (ver sección 4.9). Si se vuelve a iniciar el tratamiento con metotrexato, debe ser realizado con precaución, considerando la necesidad adicional de fármacos y con especial atención a la posible recurrencia de la toxicidad.

Al igual que otros medicamentos citotóxicos, metotrexato puede inducir el llamado “síndrome de lisis tumoral” en pacientes con tumores de rápido crecimiento. Esta complicación puede prevenirse o aliviarse con el tratamiento y las medidas de soporte adecuadas (ver también sección 4.8).

El metotrexato puede provocar muerte fetal y/o anomalías congénitas. No se recomienda su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en mujeres en edad de riesgo de embarazo, a menos que haya una clara evidencia médica de que los beneficios esperados superen los riesgos. El intervalo óptimo entre la finalización del tratamiento para cualquier miembro de la pareja y el embarazo no se ha establecido con claridad. El intervalo recomendado en la literatura publicada varía entre 3 meses y 1 año.

Metotrexato provoca hepatotoxicidad, fibrosis hepática y cirrosis, pero normalmente solo después de un uso prolongado. De forma aguda, se observan con frecuencia elevaciones de las enzimas hepáticas. Normalmente son transitorias y asintomáticas, y no parecen predictivas de una hepatopatía posterior. La

biopsia hepática tras un uso ininterrumpido muestra a menudo cambios histológicos, y se han notificado casos de fibrosis y cirrosis; estas últimas lesiones pueden no estar precedidas de síntomas o pruebas de función hepática anómalas en la población con psoriasis. Normalmente se recomienda realizar biopsias hepáticas periódicas a los pacientes psoriásicos sometidos a tratamientos a largo plazo. Las anomalías persistentes en las pruebas de función hepática pueden preceder a la aparición de fibrosis o cirrosis en la población con artritis reumatoide.

Los pacientes con artritis reumatoide corren el riesgo de presentar enfermedad pulmonar, reumatoide, que se asocia a menudo con la enfermedad pulmonar intersticial. Metotrexato puede empeorar esta enfermedad pulmonar subyacente. Los síntomas pulmonares (especialmente la tos seca no productiva) pueden requerir la interrupción del tratamiento y exploraciones complementarias minuciosas.

En pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato, pueden aparecer linfomas que pueden sufrir una regresión tras la retirada del metotrexato, sin que sea necesario comenzar con un tratamiento citotóxico. La pauta a seguir podría consistir en discontinuar en primer lugar el metotrexato y, en caso de que el linfoma no remita, debería instaurarse el tratamiento adecuado.

Si aparece diarrea o estomatitis ulcerosa se debe interrumpir el tratamiento, ya que de otro modo puede aparecer enteritis hemorrágica o muerte por perforación intestinal. El metotrexato debe utilizarse con gran precaución ante la existencia de úlcera péptica o colitis ulcerosa.

La administración concomitante de metotrexato con radioterapia puede incrementar el riesgo de necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis.

Se han comunicado casos de mielosupresión, anemia aplásica y toxicidad gastrointestinal de carácter grave e inesperado (en ocasiones letal) en administración concomitante de metotrexato (generalmente a altas dosis) y medicamentos antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs).

*Niveles plasmáticos de metotrexato y rescate con ácido folínico:* La monitorización rutinaria de los niveles séricos de metotrexato puede ser beneficiosa. La monitorización de niveles plasmáticos de metotrexato estaría indicada de forma preferente en dosis intermedias-altas de metotrexato, superiores a 250 mg/m<sup>2</sup>. El metotrexato se libera lentamente desde terceros espacios. Esto da lugar a una prolongación del tiempo de semivida terminal y a una toxicidad inesperada. En pacientes con acumulaciones significativas en dichos terceros espacios se aconseja la evacuación de los fluidos antes de iniciar el tratamiento con metotrexato. Algunos pacientes pueden sufrir un retraso en el aclaramiento de metotrexato aunque no presenten ninguna de estas condiciones. Es importante identificar estos pacientes en un periodo de tiempo máximo de 48 horas, ya que la toxicidad del metotrexato podría ser irreversible si el rescate adecuado con ácido folínico se retrasa más de 42-48 horas. La monitorización de las concentraciones de metotrexato deberá incluir determinación de los niveles de metotrexato a las 24, 48 y 72 horas. Asimismo deberá incluir la evaluación de la tasa de disminución de las concentraciones de metotrexato con el fin de determinar cuánto tiempo continuar con el rescate con ácido folínico.

## **Toxicidad por sistemas de clasificación de órganos**

### *Gastrointestinal*

Si se presentan vómitos, diarrea o estomatitis que resulten en deshidratación, deberá discontinuarse la administración hasta la recuperación del sujeto.

### *Hematológica*



Metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y provocar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia. Metotrexato debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración hematopoyética preexistente (ver sección 4.5). En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, solamente debe prolongarse la administración de metotrexato si el beneficio potencial supera el riesgo de mielosupresión grave. En psoriasis y artritis reumatoide, debe interrumpirse inmediatamente la administración de metotrexato si se produce un descenso significativo en el recuento de células sanguíneas.

### *Hepática*

Metotrexato puede provocar hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis hepática y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente mortal; por lo general, se ha producido tras un uso prolongado (generalmente de 2 años o más) y tras una dosis acumulada total de al menos 1,5 g. En estudios con pacientes psoriásicos, la hepatotoxicidad pareció depender de la dosis acumulada total y estar potenciada por el alcoholismo, la obesidad, la diabetes y la edad avanzada.

Tras la administración de metotrexato se observan frecuentemente anomalías transitorias en los parámetros hepáticos, tales como elevaciones agudas de enzimas hepáticas que son asintomáticas y no suponen normalmente un motivo para la modificación del tratamiento y no tienen carácter predictivo de enfermedad hepática futura. La presencia de anomalías hepáticas persistentes y/o descenso de los niveles séricos de albúmina pueden ser indicadores de toxicidad hepática grave.

Metotrexato ha causado la reactivación de la infección por hepatitis B o el empeoramiento de las infecciones por hepatitis C, que en algunos casos tuvieron un desenlace mortal. Se han producido algunos casos de reactivación de la hepatitis B tras la interrupción de metotrexato. Deben realizarse evaluaciones clínicas y analíticas para evaluar la enfermedad hepática preexistente en pacientes con infecciones por hepatitis B o C anteriores. Basándose en estas evaluaciones, puede que el tratamiento con metotrexato no resulte apropiado para algunos pacientes.

En psoriasis, antes de establecer la dosificación deberían llevarse a cabo varias pruebas de funcionalidad y daño hepático, incluyendo niveles de albúmina sérica y tiempo de protrombina. Las pruebas de funcionalidad hepática son a menudo normales durante el desarrollo inicial de fibrosis o cirrosis, las cuales podrían ser detectadas únicamente mediante biopsia. Se recomienda la realización de una biopsia hepática: 1) antes de iniciar el tratamiento, o al comienzo del mismo (entre 2 y 4 meses); 2) cuando exista una dosis total acumulada de 1,5 g; y 3) cada vez que exista un acúmulo adicional de 1 a 1,5 g. En caso de aparición de fibrosis moderada o cirrosis, se recomienda retirar el fármaco. Si la fibrosis es leve se sugiere repetir la biopsia en 6 meses. Otros hallazgos histológicos de menor importancia tales como esteatosis o inflamación portal leve son relativamente comunes antes del inicio del tratamiento. Aunque estas alteraciones moderadas no constituyen normalmente una razón suficiente para evitar o suspender el tratamiento, éste debería administrarse con precaución.

En artritis reumatoide, se consideran como factores de riesgo de hepatotoxicidad la edad del paciente cuando se administra metotrexato por primera vez y la duración del tratamiento con éste. En la población artrítica pueden observarse anomalías persistentes en las pruebas de funcionalidad hepática precediendo a la aparición de fibrosis o cirrosis. En los pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato las pruebas de función hepática deberían llevarse a cabo al comienzo y a intervalos de 4-8 semanas. En los pacientes con historial de consumo excesivo de alcohol, hepatitis B o C crónica, o valores basales de las pruebas de funcionalidad hepática persistentemente anormales, debería realizarse biopsia hepática antes del tratamiento. Si durante el tratamiento con metotrexato, y estando la artritis reumatoide bien controlada, existieran anomalías persistentes de la función hepática o descenso de la albúmina sérica, se debería realizar biopsia hepática.

Si los resultados de la biopsia hepática revelan alteraciones ligeras (grados de Roenigk I, II o IIIa), podría continuarse la administración de metotrexato, monitorizándose al paciente de acuerdo con las recomendaciones anteriores.

El tratamiento debería discontinuarse en aquellos pacientes que presenten anomalías persistentes en las pruebas de función hepática y no quieran realizarse una biopsia hepática, o cuando los resultados de la biopsia muestren alteraciones moderadas a graves (grados de Roenigk IIIb o IV).

#### *Infecciones o estados inmunológicos*

Metotrexato deberá utilizarse con extrema precaución cuando exista una infección activa, estando normalmente contraindicado en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia patentes o demostrados en laboratorio.

Pueden darse casos de neumonía (en algunos casos unido a insuficiencia respiratoria). Durante el tratamiento con metotrexato podrían darse potencialmente infecciones oportunistas letales, incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii*. Cuando se observen síntomas pulmonares en un paciente, deberá considerarse la posibilidad de una neumonía por *Pneumocystis carinii*.

#### *Inmunización*

Las vacunas pueden perder capacidad inmunógena cuando se administran durante el tratamiento con metotrexato. Por lo general, no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos.

#### *Pulmonar*

Los trastornos pulmonares inducidos por metotrexato, incluyendo la neumonitis intersticial aguda o crónica de causa no infecciosa y el derrame pleural, pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, y han sido notificados a bajas dosis. Estos trastornos no siempre son completamente reversibles, y se han comunicado fallecimientos.

La aparición de signos y síntomas pulmonares durante el tratamiento con metotrexato, tales como tos seca no productiva, fiebre, dolor en el pecho, disnea, hipoxemia, infiltrados en rayos X de tórax o neumonitis inespecífica, podría ser indicativa de una lesión potencialmente peligrosa, requiriendo la interrupción del tratamiento y una cuidadosa investigación. El diagnóstico de neumonitis intersticial por metotrexato exige la exclusión previa de neumonitis infecciosa.

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.

#### *Renal*

Cuando se administre metotrexato a altas dosis, él o sus metabolitos pueden precipitar en los túbulos renales. La utilización de metotrexato puede producir daño renal, que puede conducir a una insuficiencia renal aguda. Se recomienda vigilancia de la función renal, incluyendo una hidratación adecuada (3 litros/m<sup>2</sup>/24 horas de suero salino), alcalinización de la orina desde 12 horas antes hasta al menos 24 horas después de la infusión del fármaco, y valoración del metotrexato sérico y de la función renal.

El tratamiento con metotrexato en pacientes con la función renal disminuida (insuficiencia renal leve a moderada, con valores de aclaramiento renal de creatinina comprendidos entre 50 y 80 ml/min) deberá realizarse con extremada precaución, evaluando la relación beneficio/riesgo del tratamiento, y a dosis

reducidas porque la insuficiencia de la función renal disminuirá la eliminación de metotrexato. No se administrará metotrexato a pacientes con valores de aclaramiento renal de creatinina inferiores a 50 ml/min.

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y dosis elevadas de metotrexato, especialmente en pacientes con alteración renal.

### *Piel*

Se han comunicado casos de reacciones dermatológicas graves, en ocasiones de carácter mortal, entre las que se incluyen la necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, de aparición tras días de la administración oral, intramuscular, intravenosa o intratecal de metotrexato.

Así mismo, algunas lesiones de psoriasis pueden agravarse por la exposición simultánea de radiación ultravioleta. Las lesiones de radiodermatitis y las quemaduras solares anteriores al uso de metotrexato pueden reaparecer con el uso de metotrexato (fenómeno denominado “*recalled*”).

## **Monitorización mediante pruebas analíticas**

### *General*

Debe someterse a una estrecha monitorización a los pacientes en tratamiento con metotrexato, con el fin de detectar rápidamente los efectos tóxicos.

La evaluación inicial debe incluir un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas de la hepatitis B o C, pruebas de función renal y radiografía de tórax.

Durante el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis, se recomienda la monitorización de los siguientes parámetros: hematología al menos una vez al mes, actividad de las enzimas hepáticas y función renal cada uno o dos meses. Durante el tratamiento antineoplásico, está indicada normalmente una monitorización más frecuente. También puede estar indicada una monitorización más frecuente durante la dosificación inicial o cambios en la misma, o durante periodos en los que el riesgo de niveles sanguíneos elevados de metotrexato sea mayor (por ejemplo, en caso de deshidratación).

### *Pruebas de función pulmonar*

Las pruebas de función pulmonar pueden ser útiles cuando se sospeche una enfermedad pulmonar (por ejemplo, neumonitis intersticial), especialmente si se dispone de cuantificaciones iniciales.

### *Nivel de metotrexato*

La monitorización del nivel sérico de metotrexato puede reducir la toxicidad y la mortalidad de forma importante, ya que permite el ajuste de la dosis de metotrexato y la implantación de las medidas de rescate pertinentes. La monitorización de niveles plasmáticos de metotrexato estaría indicada de forma preferente en dosis intermedias-altas de metotrexato, superiores a 250 mg/m<sup>2</sup>.

Los pacientes que sufren las siguientes afecciones están predispuestos a presentar niveles de metotrexato elevados o prolongados y obtienen beneficios con la monitorización periódica de dichos niveles: derrame pleural, ascitis, obstrucción del tracto gastrointestinal, tratamiento previo con cisplatino, deshidratación, aciduria y función renal alterada, entre otras.

Algunos pacientes pueden experimentar un retraso en el aclaramiento de metotrexato sin que estén presentes estas características. Es importante identificar a dichos pacientes en un plazo de 48 horas, ya que

la toxicidad por metotrexato puede ser irreversible si el rescate apropiado con ácido folínico se retrasa más de entre 42 y 48 horas.

El método de monitorización de las concentraciones de metotrexato varía de un centro a otro. La monitorización de las concentraciones de metotrexato debería incluir la determinación del nivel de metotrexato a las 24, 48 o 72 horas y la evaluación de la tasa de disminución de las concentraciones de metotrexato (con el fin de determinar el tiempo durante el que debe prolongarse el rescate con ácido folínico).

## **Poblaciones especiales**

### Población pediátrica

La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos se han establecido únicamente en la quimioterapia antineoplásica y en la artritis idiopática juvenil de evolución poliarticular.

Los estudios clínicos publicados que evaluaron el uso de metotrexato en niños y adolescentes (es decir, en pacientes con edades comprendidas entre los 2 y los 16 años) con artritis idiopática juvenil pusieron de manifiesto una seguridad similar a la observada en adultos con artritis reumatoide.

Se han producido casos de sobredosis a causa de un cálculo erróneo de la dosis intravenosa e intratecal (especialmente en niños y jóvenes). Debe prestarse especial atención al cálculo de la dosis (ver sección 4.2).

### Uso geriátrico

Se han notificado toxicidades de carácter mortal relacionadas con la administración involuntaria diaria en lugar de semanal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Debe insistirse a los pacientes en que la dosis recomendada se toma de forma semanal en el caso de la artritis reumatoide y la psoriasis (ver sección 4.2).

### *Otros*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **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 4.6). En las indicaciones no oncológicas, se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar Metotrexato Wyeth 2,5 mg comprimidos. 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 sección 4.6.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

##### *Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*

No deberían administrarse AINEs antes o de forma concomitante con altas dosis de metotrexato, como las usadas en el tratamiento del osteosarcoma. Se ha informado de la elevación y prolongación de los niveles séricos de metotrexato tras la administración concomitante de AINEs con altas dosis de metotrexato, provocando incluso algunos casos de muerte por su grave toxicidad hematológica (como depresión de la médula ósea y anemia aplásica) y gastrointestinal (ver sección 4.4). Los AINEs y salicilatos reducen la secreción tubular de metotrexato en el modelo animal, pudiendo aumentar su toxicidad por incremento en los niveles de metotrexato. Su administración concomitante con metotrexato debe llevarse a cabo por tanto con cautela, utilizando las dosis más bajas de metotrexato. Especialmente con ketoprofeno, conviene cesar su administración al menos 12 horas antes de la administración de metotrexato.

En el tratamiento de la artritis reumatoide con metotrexato, el uso de ácido acetilsalicílico, AINEs y/o dosis bajas de esteroides puede ser continuado.

La posibilidad de una toxicidad incrementada con el uso concomitante de AINEs, incluyendo salicilatos, no ha sido plenamente evaluada. Los esteroides podrían disminuirse gradualmente en pacientes que respondan a metotrexato. A pesar de las posibles interacciones, los estudios llevados a cabo en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato normalmente incluyen el uso concurrente de AINEs en régimen de dosificación constante, sin que aparezcan dificultades. No obstante, las dosis de metotrexato utilizadas en la artritis reumatoide (entre 7,5 y 15 mg/semana) son algo más bajas que las utilizadas en psoriasis, por lo que dosis más altas podrían desembocar en una toxicidad inesperada.

##### *Inhibidores de la bomba de protones*

La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y metotrexato puede reducir el aclaramiento de metotrexato y provocar un aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato, con signos y síntomas clínicos de toxicidad por metotrexato. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de IBP y dosis elevadas de metotrexato, especialmente en pacientes con alteración renal.

##### *Leflunomida*

El metotrexato en combinación con leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia y otras reacciones hematológicas así como reacciones hepáticas graves.

##### *Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas*

El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica, por lo que su toxicidad podría incrementarse al ser desplazado por ciertos fármacos con alta afinidad por proteínas plasmáticas como salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, sulfonamidas, sulfonilureas, ácido aminobenzoico, algunos antibióticos como penicilinas, tetraciclinas, pristinamicina, probenecid y cloranfenicol, y agentes hipolipemiantes, como la colestiramina. El citado desplazamiento originaría un aumento de metotrexato libre en plasma y consiguientemente un mayor riesgo de toxicidad.

##### *Probenecid*

El transporte tubular renal está disminuido por el probenecid; el empleo del metotrexato con este fármaco deberá monitorizarse cuidadosamente.

### *Antibióticos*

El ciprofloxacino disminuye el transporte tubular renal, por lo que el uso combinado de ambos debe ser estrechamente monitorizado.

Las penicilinas y sulfonamidas pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato; se ha observado toxicidad hematológica y gastrointestinal tanto cuando se administran con dosis bajas como con dosis altas de metotrexato.

Otros antibióticos orales tales como tetraciclinas, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato. Igualmente pueden interferir con la circulación enterohepática al inhibir o suprimir el metabolismo de metotrexato por las bacterias de la flora intestinal.

En pacientes tratados con metotrexato, el trimetoprim/sulfametoxazol ha incrementado en algunas ocasiones el efecto supresor sobre la médula ósea, debido probablemente a una disminución de la secreción tubular y/o un efecto antifolato aditivo.

El uso simultáneo de *pirimetamina* antiprotozoaria puede aumentar los efectos tóxicos de metotrexato debido al efecto antifolato aditivo.

### *Agentes quimioterapéuticos*

Se puede observar un aumento de la nefrotoxicidad cuando se administran altas dosis de metotrexato en combinación con un agente quimioterapéutico potencialmente nefrotóxico, como el cisplatino.

Metotrexato incrementa los niveles plasmáticos de mercaptopurina, por lo que la combinación de ambos puede requerir un ajuste de dosis.

Cuando se administra de forma concomitante con citarabina intravenosa, el metotrexato intratecal puede aumentar el riesgo de acontecimientos adversos neurológicos graves, como cefalea, parálisis, coma y episodios similares a un ictus.

Se ha comunicado que la administración de L-asparaginasa antagoniza el efecto de metotrexato.

### *Agentes hepatotóxicos*

No ha sido evaluado el posible incremento de hepatotoxicidad cuando se administra metotrexato con otros agentes hepatotóxicos. No obstante, sí se ha informado de hepatotoxicidad en estos casos. Por esta razón, los pacientes que estén recibiendo metotrexato concomitantemente con otros potenciales hepatotóxicos (e.j. leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deben ser estrechamente monitorizados para detectar un posible incremento de hepatotoxicidad.

### *Teofilina*

Metotrexato puede disminuir el aclaramiento de teofilina; los niveles de ésta deberían monitorizarse cuando se administre junto con metotrexato.

### *Vitaminas y ácido fólico*

Los preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o sus derivados podrían disminuir la respuesta al metotrexato administrado por vía sistémica, aunque no existen ensayos clínicos al respecto. Por el contrario, los estados de deficiencia de folatos pueden aumentar la toxicidad del metotrexato.

### *Radioterapia*

La administración concomitante de metotrexato con radioterapia puede incrementar el riesgo de necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis.

### *Inmunización*

Las vacunas pueden ser menos inmunogénicas cuando se administran durante el tratamiento con metotrexato. De forma general no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos. Se han notificado casos de infecciones diseminadas en pacientes tratados con metotrexato, tras haber sido vacunados contra la viruela.

### *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, estomatitis y neurotoxicidad con la administración intratecal. Si bien este efecto se puede reducir con la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante.

### *Amiodarona*

La administración de amiodarona a pacientes en tratamiento con metotrexato para psoriasis ha provocado lesiones ulcerativas en la piel.

### *Tratamiento con psoralenos y luz ultravioleta (PUVA)*

Se han notificado casos de cáncer de piel en algunos pacientes con psoriasis o micosis fungoide (linfoma cutáneo de células T) que recibieron tratamiento concomitante con metotrexato y terapia PUVA (metoxaleno y luz ultravioleta).

### *Concentrado de eritrocitos*

Se debe tener precaución cuando se administren conjuntamente metotrexato y concentrados de eritrocitos: los pacientes en tratamiento con metotrexato en perfusión durante 24 horas que recibieron transfusiones inmediatamente después presentaron una mayor toxicidad, probablemente a consecuencia de la prolongación de concentraciones plasmáticas elevadas de metotrexato.

### *Diuréticos*

Se han descrito depresión de la médula ósea y disminución de los niveles de folato con la administración concomitante de triamtereno y metotrexato.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y 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 4.4). 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 no oncológicas (ver sección 4.3). 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 5.3). 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 4.4).



### Lactancia

Se ha detectado la presencia de metotrexato en la leche materna, por lo que está contraindicado durante la lactancia.

### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8, tales como mareos y cansancio pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Se deberá advertir al paciente de que tenga precaución y espere a ver cómo le afecta el tratamiento antes de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

### 4.8. Reacciones adversas

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas agudas está relacionada, por lo general, con la dosis y frecuencia de administración. Deben consultarse las secciones pertinentes cuando se busque información sobre las reacciones adversas con metotrexato.

Las más descritas son: estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Otras reacciones adversas descritas frecuentemente son malestar, cansancio no justificado, escalofríos y fiebre, mareos, y un descenso en la resistencia a las infecciones. Las ulceraciones de la mucosa oral son habitualmente los signos más tempranos de toxicidad.

A continuación se enumeran, por sistemas de clasificación de órganos y por frecuencia, otras reacciones adversas notificadas con metotrexato. En el ámbito oncológico, el tratamiento concomitante y la enfermedad subyacente dificultan la atribución específica de una reacción a metotrexato. Ver sección 4.4 para una referencia específica a acontecimientos a largo plazo con relevancia médica, incluidos los que se producen tras un tratamiento a largo plazo o tras una acumulación de dosis elevadas (por ejemplo, hepatotoxicidad).

Las categorías de la frecuencia se definen del modo siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### Tabla de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Raras	Sepsis
Desconocida	Infecciones (incluyendo sepsis mortales), neumonía, neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , nocardiosis, histoplasmosis, criptococosis, <i>Herpes zoster</i> , hepatitis por <i>Herpes simplex</i> , <i>H. simplex</i> diseminado, infección por citomegalovirus (incluyendo neumonía por citomegalovirus), reactivación de la infección por hepatitis B, empeoramiento de la infección por hepatitis C
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
Poco frecuentes	Linfoma (incluyendo linfoma reversible)
Muy raras	Síndrome de lisis tumoral*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>
Poco frecuentes	Insuficiencia de médula ósea, anemia, trombocitopenia,
Muy raras	Anemia aplásica, trastornos linfoproliferativos
Desconocida	Agranulocitosis, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatía y alteraciones linfoproliferativas (incluyendo reversibles), eosinofilia, anemia megaloblástica
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes	Reacciones anafilactoides
Muy raras	Hipogammaglobulinemia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Raras	Diabetes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Raras	Alteración del humor, alteración cognitiva transitoria
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Parestesia
Poco frecuentes	Hemiparesia, encefalopatía/leucoencefalopatía*, convulsiones*, cefaleas
Raras	Paresia, disartria, afasia, somnolencia
Muy raras	Trastorno de los pares craneales
Desconocida	Aumento de la presión de líquido cefalorraquídeo, neurotoxicidad, aracnoiditis, paraplejia, estupor, ataxia, demencia, mareo
<b>Trastornos oculares</b>	
Raras	Visión borrosa, cambios visuales graves
Muy raras	Pérdida de visión/ceguera transitoria, conjuntivitis
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Raras	Hipotensión
Muy raras	Derrame pericárdico, pericarditis
<b>Trastornos vasculares</b>	
Raras	Episodios tromboembólicos (incluyendo trombosis cerebral, trombosis arterial, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, tromboflebitis y trombosis venosa de retina)
Muy raras	Vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	Neumonitis intersticial (incluyendo neumonitis mortales), derrame pleural
Raras	Fibrosis respiratoria, faringitis
Desconocida	Enfermedad intersticial pulmonar crónica, alveolitis, disnea, dolor torácico, hipoxia, tos, hemorragia alveolar pulmonar**
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco frecuentes	Pancreatitis, apetito disminuido, vómitos, diarrea, estomatitis
Raras	Sangrado y ulceración gastrointestinal, melena, enteritis, gingivitis
Muy raras	Hematemesis
Desconocida	Perforación intestinal, peritonitis no infecciosa, glositis, náuseas
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas
Raras	Cirrosis y fibrosis crónicas, hepatitis aguda, hepatotoxicidad
Muy raras	Disminución de la albúmina sérica
Desconocida	Insuficiencia hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson, alopecia

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>
Raras	Eritema multiforme, erupciones eritematosas, erosión dolorosa de las placas psoriásicas, fotosensibilidad, ulceración de la piel, urticaria, acné, equimosis, trastorno de la pigmentación, prurito
Muy raras	Furunculosis, telangiectasia
Desconocida	Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, dermatitis, petequias
<b>Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Raras	Artralgia/mialgia, osteoporosis, fracturas por sobrecarga
Desconocida	Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes	Insuficiencia renal, nefropatía
Raras	Disuria
Muy raras	Hematuria, azotemia, cistitis
Desconocida	Proteinuria
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>	
Poco frecuentes	Anormalidades fetales
Raras	Aborto
Desconocida	Muerte fetal
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Raras	Trastorno menstrual
Muy raras	Alteraciones de la ovogénesis u espermatogénesis, impotencia, infertilidad, pérdida de la libido, oligospermia transitoria, secreciones vaginales
Desconocida	Disfunción urogenital
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Raras	Nódulo
Muy raras	Muerte súbita
Desconocida	Pirexia, escalofrío, malestar general, fatiga

\* solo parenteral

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

### *Reacciones adversas en estudios de artritis idiopática juvenil*

Las incidencias aproximadas de las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil tratados con dosis semanales de metotrexato oral (de 5 a 20 mg/m<sup>2</sup>/semana o de 0,1 a 1,1 mg/kg/semana) fueron las siguientes (prácticamente todos los pacientes estaban siendo tratados con AINEs de forma concomitante, y algunos de ellos tomaban dosis bajas de corticoesteroides): aumento en las pruebas de la función hepática, 14%; reacciones gastrointestinales (por ej., náuseas, vómitos, diarrea), 11%; estomatitis, 2%; leucopenia, 2%; cefalea, 1,2%; alopecia, 0,5%; mareo 0,2% y erupción 0,2%.

Aunque hay experiencia con dosis de hasta 30 mg/m<sup>2</sup>/semana en artritis idiopática juvenil, los datos publicados relativos a dosis superiores a 20 mg/m<sup>2</sup>/semana son muy limitados como para poder proporcionar estimaciones de la frecuencia de reacciones adversas.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## 4.9. Sobredosis

En la experiencia post-comercialización, la sobredosis con metotrexato se ha producido generalmente con la administración oral e intratecal, aunque también se han notificado casos de sobredosis con la administración intravenosa e intramuscular.

Se han notificado casos de sobredosis, en ocasiones mortales, debido a un error en la toma de metotrexato, diaria en lugar de semanal. En estos casos, los síntomas notificados de forma frecuente son reacciones hematológicas y gastrointestinales. Por ejemplo: leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, ulceraciones gastrointestinales, sangrado gastrointestinal. En algunos casos no se han comunicado síntomas. Se han notificado casos de muertes ocurridas tras sobredosis oral en el tratamiento de artritis reumatoide y psoriasis. En estos casos también se notificaron acontecimientos tales como sepsis o shock séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

### *Tratamiento recomendado*

En caso de que se administren inadvertidamente sobredosis de metotrexato, está indicado ácido folínico con el fin de disminuir y contrarrestar sus efectos tóxicos inmediatos (ver sección 4.2, “Rescate con ácido folínico”). La administración de ácido folínico debería iniciarse lo antes posible. Cuanto mayor sea el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y la del ácido folínico, menor es la efectividad del ácido folínico para contrarrestar la toxicidad del metotrexato. La monitorización de la concentración sérica de metotrexato es esencial para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con ácido folínico.

En caso de sobredosis masiva, será necesario hidratar y alcalinizar la orina con el fin de evitar la precipitación de metotrexato o sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis estándar ni la diálisis peritoneal han mostrado una clara mejora en la eliminación de metotrexato. No obstante, se ha informado de un aclaramiento eficaz de metotrexato con diálisis aguda intermitente utilizando un dializador de alto flujo.

En general, la dosis de folínico debe administrarse mediante perfusión intravenosa en dosis de hasta 75 mg en las primeras 12 horas seguido de al menos 4 dosis de 15 mg de ácido folínico a intervalos de 6 horas, por vía oral o por vía intravenosa, hasta que los niveles séricos de metotrexato sean menores de  $5 \times 10^{-7}$  M.

Se han publicado casos de tratamientos con carboxipeptidasa G2 intravenosa e intratecal para acelerar el aclaramiento del metotrexato en casos de sobredosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes inmunosupresores, código ATC: L04AX03.  
Antimetabolitos - Análogos del ácido fólico, código ATC: L01BA01.

### Mecanismo de acción

Metotrexato (ácido 4-amino-10-metil fólico) es un antimetabolito y un análogo del ácido fólico. El fármaco penetra en las células por medio de un sistema de transporte activo para los folatos reducidos y debido a una unión relativamente irreversible. Metotrexato inhibe la dihidrofolato-reductasa. Los dihidrofolatos

deben ser reducidos a tetrahidrofolatos por esta enzima para poder ser utilizados como transportadores de grupos de un carbono en la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Por tanto, metotrexato interfiere en los procesos de síntesis, reparación y replicación celular del ADN. La afinidad de la dihidrofolato-reductasa por metotrexato es mucho mayor que su afinidad por el ácido fólico o el ácido dihidrofólico, por lo que incluso cantidades muy grandes de ácido fólico administradas simultáneamente no revertirán los efectos de metotrexato. El fármaco también parece provocar un aumento de los niveles de desoxiadenosina trifosfato intracelular, que se considera que inhibe la reducción ribonucleotídica y la polinucleótido-ligasa, enzima implicada en la síntesis y reparación del ADN.

Los tejidos de proliferación activa, tales como células neoplásicas, médula ósea, células fetales, mucosa bucal e intestinal, espermatozonios y células de la vejiga urinaria, son generalmente más sensibles a este efecto de metotrexato. Gracias al aumento de la proliferación celular, metotrexato puede reducir las neoplasias malignas sin dañar irreversiblemente los tejidos normales.

En psoriasis, el grado de producción de células epiteliales en la piel se ve incrementado en gran medida respecto a la piel normal. En esta diferencia en los rangos de proliferación se basa el uso de metotrexato en el control de los procesos psoriásicos.

Metotrexato puede utilizarse en altas dosis, seguido de rescate con ácido fólico, como parte del tratamiento de pacientes con osteosarcoma no metastásico. Originariamente, el tratamiento con altas dosis de metotrexato se basaba en el concepto de rescate selectivo de los tejidos normales por parte del ácido fólico. Actualmente, existen indicios que sugieren que dosis altas de metotrexato pueden mejorar también la resistencia al metotrexato originada por deficiencias en el transporte activo, disminución de la afinidad al metotrexato de la dihidrofolato reductasa o incremento de los niveles de dihidrofolato reductasa como resultado de alteraciones genéticas o disminución de la poliglutamación del metotrexato. El mecanismo de acción no se conoce actualmente.

En cuanto al tratamiento de la artritis reumatoide, se puede utilizar metotrexato tanto en monoterapia como combinado con otras medidas. Aunque se desconoce el mecanismo preciso de acción, metotrexato ha sido clasificado como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad en el tratamiento de la artritis reumatoide.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### *Absorción*

En los adultos, la absorción tras la administración oral parece depender de la dosis. En dosis de hasta 30 mg/m<sup>2</sup>, metotrexato presenta generalmente una buena absorción, con una biodisponibilidad media aproximada del 60%. La absorción de dosis superiores a 80 mg/m<sup>2</sup> es considerablemente inferior, posiblemente debido a un efecto de saturación. No obstante, se ha detectado variabilidad en la absorción de metotrexato en sujetos con tratamiento oral debido a la denudación epitelial, cambios en la motilidad y alteraciones de la flora intestinal provocados por el fármaco. Los niveles plasmáticos máximos tras la administración oral son ligeramente inferiores a los alcanzados tras la administración intramuscular; estos niveles máximos se alcanzan entre 1 y 4 horas tras la administración oral.

### *Distribución*

Metotrexato compete con los folatos reducidos en el transporte activo a través de las membranas celulares mediante un sistema de transporte activo mediado por transportador. Con concentraciones plasmáticas superiores a 100 micromolar, el mecanismo de transporte mayoritario pasa a ser la difusión pasiva,

mediante la cual se pueden conseguir concentraciones intracelulares efectivas. Su unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 50%.

Metotrexato se distribuye extensamente en los tejidos corporales y alcanza concentraciones máximas en riñón, vesícula biliar, bazo, hígado y piel. Metotrexato no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas cuando se administra por vía oral o parenteral.

Se han detectado pequeñas cantidades en la saliva y en la leche materna. El fármaco atraviesa la barrera placentaria.

El fármaco penetra lentamente en acumulaciones de líquido en el tercer espacio, como derrames pleurales, ascitis y edemas tisulares pronunciados.

### *Biotransformación*

Con dosis bajas, metotrexato no parece metabolizarse de forma significativa; después de un tratamiento con dosis elevadas, metotrexato sufre metabolismo hepático e intracelular hasta formas poliglutamadas, que pueden volver a convertirse en metotrexato por la acción de hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de los poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante largos periodos de tiempo. El grado de retención y de prolongación de la acción del fármaco de estos metabolitos activos varía entre las diferentes células, tejidos y tumores. Una pequeña proporción de metabolización a 7-hidroxi metotrexato puede producirse con las dosis comúnmente prescritas. La acumulación de este metabolito puede ser significativa con las altas dosis utilizadas en el sarcoma osteogénico. La solubilidad en agua del 7-hidroxi metotrexato es de 3 a 5 veces inferior a la del fármaco original. Metotrexato es parcialmente metabolizado por la flora intestinal tras su administración oral.

La vida media final del metotrexato es aproximadamente de 3 a 10 horas para pacientes con psoriasis, artritis reumatoide o en tratamiento antineoplásico con bajas dosis (inferiores a 30 mg/m<sup>2</sup>). Para pacientes sometidos a altas dosis de metotrexato, la vida media final es de 8 a 15 horas.

En pacientes pediátricos tratados con metotrexato con leucemia linfoblástica aguda (6,3 a 30 mg/m<sup>2</sup>) o artritis idiopática juvenil (3,75 a 26,20 mg/m<sup>2</sup>), la vida media final se sitúa en un rango de 0,7 a 5,8 horas y 0,9 a 2,3 horas respectivamente.

### *Eliminación*

La excreción renal es la principal ruta de eliminación, y depende de la dosis y de la vía de administración. Con la administración IV, se excreta en orina de forma inalterada en las 24 horas siguientes un 80-90% de la dosis administrada y, a continuación, se excreta el 1-2% de la dosis retenida diariamente. La excreción biliar es limitada (un 10% o menos de la dosis administrada). Se ha propuesto la existencia de recirculación enterohepática.

Los mecanismos por los que se lleva a cabo la excreción renal son la filtración glomerular y la secreción tubular activa. En pacientes psoriásicos tratados con dosis entre 7,5 y 30 mg, se ha observado una eliminación no lineal debido a la saturación de la reabsorción en los túbulos renales. El deterioro de la función renal, junto con la administración concomitante con fármacos tales como ácidos orgánicos débiles, que son también metabolizados mediante secreción tubular, puede incrementar considerablemente los niveles séricos de metotrexato. Existe una correlación excelente entre el aclaramiento de metotrexato y el aclaramiento de creatinina endógena.

El grado de aclaramiento de metotrexato varía ampliamente, disminuyendo generalmente a dosis elevadas. El retraso en el aclaramiento del fármaco se ha identificado como uno de los principales factores responsables de la toxicidad del metotrexato. Se ha postulado que la toxicidad del metotrexato en tejidos normales depende en mayor grado del tiempo de exposición al fármaco que del pico de nivel alcanzado. Cuando un paciente sufre un retraso en la eliminación del fármaco por tener insuficiencia renal, por derrame en un tercer espacio o por otras causas, las concentraciones séricas de metotrexato pueden permanecer elevadas durante un largo periodo de tiempo.

La posible toxicidad que cabría esperar con un régimen de dosis elevadas o un retraso en la excreción, se reduce con la administración de ácido fólico en la fase final de eliminación plasmática de metotrexato.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios realizados se determinó que la DL<sub>50</sub> por vía intraperitoneal era de 94 mg/kg para ratón y de 6 a 25 mg/kg para rata. La DL<sub>50</sub> 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Almidón de maíz, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, hidróxido de sodio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase conteniendo 24 comprimidos, acondicionados en 2 blísteres de cloruro de polivinilo (PVC) con una lámina de aluminio, cada uno de 12 comprimidos.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Metotrexato no debe ser manipulado ni administrado por mujeres embarazadas.

Los individuos que estén en contacto con medicamentos anticancerosos o trabajen en zonas donde se emplean estos medicamentos pueden estar expuestos a estos agentes en el aire o mediante contacto directo con objetos contaminados. Los efectos potenciales sobre la salud pueden reducirse mediante la adherencia a procedimientos institucionales, directrices publicadas y regulaciones locales para la preparación, administración, transporte y eliminación de medicamentos peligrosos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

WYETH FARMA, S.A.  
Ctra. Burgos, Km. 23  
San Sebastián de los Reyes  
28700 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº Registro: 40.698

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 5 de abril de 1965  
Fecha de la última renovación: 28 de febrero de 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2018