

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metotrexato Mylan 25 mg/ml solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 25 mg de metotrexato.

Un vial de 2 ml contiene 50 mg de metotrexato

Un vial de 20 ml contiene 500 mg de metotrexato

Un vial de 200 ml contiene 5000 mg de metotrexato

Excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene 4,66 mg (0,20 mmol) de sodio por mililitro.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución amarilla, transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- El metotrexato se utiliza solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos para el tratamiento de:
 - Leucemia linfoblástica aguda,
 - Linfoma no Hodgkin de grado intermedio o alto en adultos.
 - Linfoma no Hodgkin en niños.
 - Tratamiento adyuvante del cáncer de mama tras la resección del tumor o mastectomía.
 - Cáncer de mama avanzado.
 - Coriocarcinoma u otros tumores trofoblásticos (en monoterapia en pacientes de bajo riesgo o en terapia combinada en pacientes de alto riesgo).
 - Tratamiento adyuvante o neoadyuvante del osteosarcoma.
 - Cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico.
 - Cáncer de vejiga avanzado
- Artritis reumatoide activa y grave en pacientes adultos
- Formas poliartríticas de artritis crónica juvenil activa (AIJ) y grave, cuando la respuesta a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) haya sido inadecuada.
- Psoriasis grave recalcitrante e incapacitante, que no responde adecuadamente a otras formas de terapia, tales como fototerapia, PUVA y retinoides, y artritis psoriásica grave en pacientes adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

ADVERTENCIAS

Si el metotrexato se utiliza para el tratamiento de **enfermedades tumorales**, la **dosis debe ser ajustada cuidadosamente** en función de la superficie corporal. Se han comunicado casos de intoxicación mortales tras la administración de dosis **calculadas incorrectamente**.

El metotrexato puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa, intraarterial e intratecal.

La dosis generalmente se calcula por m^2 de área de superficie corporal (ASC).

El tratamiento con metotrexato debe ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento con citostáticos.

Si se cambia la administración oral a administración parenteral puede ser necesario reducir la dosis, debido a la variable biodisponibilidad del metotrexato después de la administración oral.

Es útil dividir el tratamiento con metotrexato de acuerdo al siguiente régimen:

Tratamiento con dosis bajas	Dosis única inferior a 100 mg/m^2
Tratamiento con dosis medias	Dosis única entre 100 mg/m^2 y 1.000 mg/m^2
Tratamiento con dosis altas	Dosis única superior a 1.000 mg/m^2
Para dosis de metotrexato superiores a, aproximadamente, 100 mg/m^2 como dosis única, después del tratamiento con metotrexato se tiene que administrar folinato de calcio (ver rescate con folinato de calcio).	

Las recomendaciones de uso y dosis para la administración de metotrexato (tratamiento con dosis bajas, sobre todo como parte de la poliquimioterapia) para las diferentes indicaciones varían considerablemente. A continuación, se muestran algunas dosis y protocolos de tratamiento habituales que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de cada enfermedad. Además, varias poliquimioterapias diferentes con metotrexato han sido eficaces para las distintas indicaciones del tratamiento con dosis altas de metotrexato. Ninguno de estos protocolos de tratamiento puede considerarse actualmente como tratamiento estándar. Dado que las recomendaciones de uso y dosis para la administración de dosis altas y bajas de metotrexato varían, sólo se muestran las pautas utilizadas con más frecuencia, que deben considerarse como ejemplos. El tratamiento con dosis altas de metotrexato sólo debe llevarse a cabo si la concentración de creatinina se encuentra dentro del intervalo normal. Si existen indicios de alteración de la función renal (por ejemplo, efectos adversos marcados desde el tratamiento previo con metotrexato o deterioro del flujo de orina), se debe determinar el aclaramiento de creatinina. Para las dosis y el método y la secuencia de administración se deben consultar los protocolos actuales publicados.

El metotrexato puede utilizarse a dosis altas ($>1 \text{ g}$) en determinadas enfermedades neoplásicas. Las enfermedades que se han tratado satisfactoriamente con dosis altas de metotrexato, tanto en monoterapia como en combinación con otros citostáticos, son leucemia linfocítica aguda, sarcoma osteogénico y determinados tumores sólidos. El tratamiento con dosis altas normalmente se administra como perfusión durante 24 horas.

Las dosis altas pueden producir la precipitación del metotrexato o sus metabolitos en los túbulos renales. Como medida preventiva, se recomienda un elevado rendimiento urinario y la alcalinización de la orina a pH 6,5-7,0 mediante la administración oral o intravenosa de bicarbonato de sodio (por ej., 5 veces 625 mg comprimidos cada tres horas) o acetazolamida (por ej., 500 mg por vía oral, cuatro veces al día).

Antes de comenzar un tratamiento de combinación con dosis altas de metotrexato, los recuentos de leucocitos y trombocitos deben ser superiores a sus valores mínimos respectivos (leucocitos: de 1.000 a 1.500/ μ l; trombocitos: de 50.000 a 100.000/ μ l). Cuando se administre un tratamiento con dosis altas de metotrexato, se debe controlar regularmente la concentración sérica de metotrexato. Los tiempos de muestreo y las concentraciones séricas tóxicas máximas de metotrexato que requieren medidas, como un aumento de la dosis de folinato de calcio o la administración intravenosa de líquidos, pueden tomarse de los protocolos de tratamiento individuales. Para prevenir los efectos nefrotóxicos, cuando se realice un ciclo de tratamiento con dosis altas de metotrexato es necesario administrar líquidos por vía intravenosa y alcalinizar la orina. Durante la perfusión de metotrexato se debe controlar el flujo de orina y el pH de la orina. El rescate con folinato de calcio debe realizarse después de un tratamiento con dosis altas de metotrexato.

Rescate con ácido folínico:

El rescate con folinato de calcio es necesario cuando el metotrexato se administra a dosis que exceden los 100 mg/m² de superficie corporal.

Como norma, la primera dosis de folinato de calcio es de 15 mg (6-12 mg/m²) para administrarse 12-24 horas (24 horas como máximo) después del inicio de la perfusión de metotrexato. La misma dosis se administra cada 6 horas a lo largo de un periodo de 72 horas. Después de varias dosis por vía parenteral, puede cambiarse el tratamiento a la forma oral.

Cuarenta y ocho horas después del inicio de la perfusión del metotrexato, debe medirse el nivel residual del mismo. Si el nivel residual de metotrexato es >0,5 μ mol/l, podría ser necesaria una intensificación del régimen de rescate.

Además de la administración de folinato de calcio, se debe asegurar una pronta excreción del metotrexato mediante:

- mantenimiento de un elevado rendimiento urinario (adecuada hidratación)
- alcalinización de la orina (por ej., con bicarbonato sódico al 8,4%)

Se debe controlar la función renal midiendo diariamente los niveles de creatinina sérica. Para una información más detallada, consultar la Ficha Técnica del Folinato de calcio. Si aparecen signos de leucopenia, se recomienda suspender temporalmente la administración de metotrexato.

A continuación se presentan diferentes pautas posológicas a modo de ejemplo.

- Leucemia linfoblástica aguda:
 - 3,3 mg/m² en combinación con otros agentes citostáticos, una vez al día, durante 4-6 semanas.
 - 2,5 mg/kg cada dos semanas.
 - Tratamiento de mantenimiento con 30 mg/m²/semana.
 - Régimen con dosis altas de entre 1 y 12 g/m² (i.v., 1-6 h) repetido cada 1-3 semanas.
 - 20 mg/m² en combinación con otros agentes citostáticos, una vez a la semana.

En niños:

Se han utilizado de forma secuencial dosis de entre 1.000 y 5.000 mg/m² de ASC por vía intravenosa (con administración posterior de leucovorina) para la consolidación de la remisión y tratamiento de mantenimiento. El tratamiento por vía oral con dosis de hasta 20 mg/m²/semana, se utiliza junto con administración intravenosa e intratecal como tratamiento de mantenimiento en la profilaxis del SNC.

En adultos:

Es habitual con metotrexato utilizar un tratamiento de mantenimiento con la combinación secuencial de POMP y la profilaxis del SNC por vía intratecal. En las recaídas, se puede probar a administrar altas dosis de metotrexato.

- Linfomas no Hodgkin

El linfoma de Burkitt en estadio I o II se ha tratado con metotrexato (por vía oral). Los linfomas en estadio III y los linfosarcomas pueden responder a la administración de dosis de metotrexato de 0,625-2,5 mg/kg de peso corporal al día como parte de la poliquimioterapia, y de 90-900 mg como perfusión intravenosa, seguida de la administración de folinato de calcio.

En linfomas no Hodgkin en niños, el metotrexato se administra según la fase de la enfermedad y el tipo histológico a las dosis apropiadas en varias poliquimioterapias. El intervalo de dosificación del tratamiento con dosis medias o altas de metotrexato es: dosis únicas de 300 a 5.000 mg/m² como perfusión intravenosa.

- Cáncer de mama

La combinación cíclica prolongada con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo ha dado buenos resultados como tratamiento adyuvante a la mastectomía radical en cáncer de mama primario con afectación de ganglios linfáticos axilares. La dosis de metotrexato es de 40 mg/m² por vía intravenosa en el primer y octavo día del ciclo. El metotrexato, a dosis intravenosas de 10-60 mg/m², también se incluye habitualmente en los regímenes de combinación cíclicos con otros fármacos citotóxicos en el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

- Neoplasia trofoblástica gestacional

15-30 mg/m² por vía intramuscular durante 5 días. Por lo general, estos ciclos pueden repetirse de 3 a 5 veces, según sea necesario, con períodos de descanso entre los ciclos de una o más semanas, hasta que remita cualquier síntoma de toxicidad.

- Osteosarcoma

La quimioterapia de combinación efectiva requiere la administración de varios agentes quimioterápicos citotóxicos.

Además de dosis altas de metotrexato con rescate con folinato de calcio, pueden administrarse doxorubicina, cisplatino y una combinación de bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina (BCD). La dosis inicial para el tratamiento con dosis altas de metotrexato es de 2 g/m². Si esta dosis es insuficiente para alcanzar las concentraciones séricas máximas de 10⁻³ M al final de la perfusión, en los tratamientos posteriores la dosis se puede aumentar a 15 g/m². Si el paciente tiene vómitos o no puede tolerar el tratamiento por vía oral, el folinato de calcio se administra por vía intravenosa o intramuscular.

- Cáncer de cabeza y cuello

Monoterapia: pueden administrarse 40-60 mg/m² una vez a la semana como inyección intravenosa en bolo. Se han utilizado perfusiones intravenosa de 240-1,080 mg/m² con rescate con folinato de calcio en el tratamiento de tumores metastásicos o recurrentes. También se han utilizado perfusiones intraarteriales de metotrexato.

Cáncer de vejiga urinaria

El metotrexato se ha utilizado en diferentes regímenes quimioterápicos en el tratamiento de cáncer de vejiga urinaria, en dosis de 30 mg/m² por vía intravenosa.

- **Posología en pacientes adultos con artritis reumatoide**

Se recomienda administrar una dosis de prueba por vía parenteral una semana antes de iniciar el tratamiento, con el fin de detectar si se producen reacciones adversas idiosincrásicas.

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato **una vez por semana**, administrados por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Dependiendo del grado de actividad de la enfermedad y de la tolerancia del paciente, la dosis inicial puede aumentarse gradualmente a razón de 2,5 mg semanales. No se debe superar una dosis semanal de 25 mg. Dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea.

La respuesta al tratamiento puede esperarse al cabo de aproximadamente 4 - 8 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis deberá ser reducida progresivamente hasta alcanzar la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

- Posología en niños y adolescentes menores de 16 años con formar poliartríticas de artritis crónica juvenil

La dosis recomendada es de 10-15 mg/m² **una vez por semana**. En los casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se podrá incrementar hasta 20 mg/m². Si se incrementa la dosis, se deberá aumentar la frecuencia de monitorización.

Debido a que los datos disponibles sobre la administración intravenosa en niños y adolescentes son limitados, la administración parenteral se limita a la inyección subcutánea e intramuscular. No se recomienda el uso en niños menores de 3 años debido a que los datos disponibles de eficacia y seguridad que existen para esta población son insuficientes.

Los pacientes con artritis idiopática juvenil se derivarán siempre a una unidad reumatológica especializada en el tratamiento de niños/adolescentes.

- Psoriasis y artritis psoriásica

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato **una vez por semana**, administrados por vía SC, IM o IV. La dosis se aumentará en caso necesario, pero no se deberá superar una dosis semanal de 30 mg de metotrexato.

Se recomienda administrar por vía parenteral una dosis de prueba de 5-10 mg una semana antes de iniciar el tratamiento para detectar reacciones adversas idiosincrásicas.

Por lo general, 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 progresivamente hasta alcanzar la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Población pediátrica:

Únicamente en quimioterapia cancerígena y en artritis crónica juvenil de curso poliarticular se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de metotrexato en pacientes pediátricos.

Para el tratamiento de la leucemia meníngea en niños, las dosis intratecales en función de la edad serían: 6 mg (menos de un año de edad); 8 mg (entre uno y dos años de edad); 10 mg (entre dos y tres años de edad); 12 mg (a partir de tres años de edad).

La dosis inicial recomendada para artritis crónica juvenil es de 10-15 mg/m² una vez por semana vía subcutánea o IM, pudiéndose llevar a cabo un ajuste gradual de la dosis hasta alcanzar una respuesta óptima.

Uso en personas mayores de 65 años:

Debido a que estos pacientes pueden sufrir una disminución en la función hepática o renal y tienen menores niveles de folatos almacenados, debería considerarse la administración de dosis relativamente bajas, debiendo ser monitorizados estrechamente con el fin de detectar los primeros síntomas de toxicidad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

En estos pacientes se hace necesario un ajuste de la dosis de acuerdo con los siguientes parámetros:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	% de la dosis que debe administrarse
>50	100% de la dosis
20-50	50% de la dosis
<20	Uso contraindicado

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 (ver secciones 4.3 y 4.4).

Valores de bilirrubina (mg/dl)	Valores de AST (UI)	Porcentaje a administrar de dosis estándar
<3,0	<180	Dosis completa
3,1-5,0	>180	75 %
>5,0	-	Uso contraindicado

Pacientes con acumulación patológica de líquido

La eliminación de metotrexato se reduce en pacientes con acumulación patológica de líquidos (líquidos en un tercer espacio) como ascitis o derrame pleural, que puede producir una prolongación de la semivida de eliminación plasmática y una toxicidad inesperada. Los derrames pleurales y la ascitis deben drenarse antes de empezar el tratamiento con metotrexato. Se debe reducir la dosis de metotrexato según las concentraciones séricas de metotrexato.

Forma de administración:

Para las precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazadas y lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2)
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) (ver sección 4.2).
- Abuso de alcohol.
- Individuos con discrasias sanguíneas preexistentes como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia y anemia, significativa.
- Úlceras de la cavidad bucal y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida
- Infecciones graves, agudas o crónicas tales como la tuberculosis y el VIH u otros síndromes de inmunodeficiencia.
- Vacunación reciente con vacunas de microorganismos vivos ó atenuados.
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Embarazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe establecer una adecuada supervisión de los pacientes en tratamiento, de forma que los signos de los posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan detectarse y evaluarse con la mayor brevedad. Por lo tanto el metotrexato solo se debe administrar por o bajo la supervisión de médicos que conozcan o tengan experiencia en el tratamiento con antimetabolitos. Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el médico debe informar al paciente de todos los riesgos que conlleva y de las medidas de seguridad recomendadas.

Sin embargo, dosis superiores a 20 mg/semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente con mielodepresión.

Está demostrado que el metotrexato *causa* una disminución de la fertilidad, oligospermia, disfunción menstrual y amenorrea en humanos, durante el tratamiento y durante un corto periodo tras la finalización del mismo. Además, el metotrexato produce embriotoxicidad, abortos y anomalías fetales en humanos. Por tanto, se debe informar a los pacientes en edad fértil de los posibles riesgos de efectos sobre la reproducción (vea la sección 4.6).

Exploraciones y medidas de seguridad recomendadas:

Antes de comenzar el tratamiento o de reinstaurarlo tras un período de descanso:

Hemograma completo con fórmula leucocitaria y trombocitos, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiografía de tórax y pruebas de función renal. Si estuviera clínicamente indicado, descartar tuberculosis y hepatitis.

Durante el tratamiento (como mínimo una vez al mes durante los seis primeros meses y después al menos cada tres meses):

También debe considerarse aumentar la frecuencia de los controles cuando se aumente la dosis.

- Exploración de la cavidad bucal y garganta para detectar **cambios en las mucosas**.

- **Hemograma completo** con fórmula leucocitaria y trombocitos.

La supresión hematopoyética inducida por el metotrexato puede presentarse de forma repentina y a dosis aparentemente seguras. En el caso de cualquier disminución significativa de los leucocitos o trombocitos, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse el tratamiento sintomático adecuado. Se debe advertir a los pacientes que tienen que informar de todos los signos y síntomas indicativos de infección. En pacientes que reciban de manera simultánea otros medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida), se deberán vigilar de cerca los hemogramas y el número de trombocitos.

- Pruebas de la **función hepática:**

Se debe prestar una atención especial a la aparición de hepatotoxicidad. El tratamiento no debe iniciarse o debe suspenderse si existe o aparece durante el tratamiento cualquier alteración de las pruebas de función hepática o de la biopsia hepática. Tales anomalías deberían volver a la normalidad en el plazo de dos semanas, después de las cuales el tratamiento podrá reinstaurarse según el criterio del médico.

Se precisan más estudios para establecer si las pruebas bioquímicas hepáticas seriadas o el propéptido del colágeno de tipo III son suficientes para detectar hepatotoxicidad. Esta evaluación debería diferenciar entre pacientes sin factores de riesgo y pacientes con factores de riesgo, como p. ej., antecedentes de consumo excesivo de alcohol, elevación persistente de enzimas hepáticas, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes familiares de enfermedad hepática hereditaria, diabetes mellitus,

obesidad, contactos previos con medicamentos o agentes hepatotóxicos y tratamiento prolongado con metotrexato o con dosis acumuladas de 1,5 g o mayores.

Control de las enzimas hepáticas en el suero: se ha descrito un aumento transitorio en los niveles de transaminasas de dos o tres veces el límite superior normal con una frecuencia del 13-20%. Si el aumento de las enzimas hepáticas se mantiene, deberá considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Debido a su posible 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 (vea la sección 4.5). Debe realizarse un control más frecuente de las enzimas hepáticas en pacientes que tomen otros medicamentos hepatotóxicos de manera simultánea (p. ej., leflunomida). Lo mismo ocurre con la administración simultánea de medicamentos hematotóxicos.

- La **función renal** debe controlarse mediante pruebas de la función renal y análisis de orina (vea también las secciones 4.2 y 4.3):

Como el metotrexato se elimina principalmente por vía renal, en caso de insuficiencia renal cabe esperar un aumento de las concentraciones séricas que podría dar lugar a reacciones adversas graves.

Cuando la función renal pueda estar alterada (como en pacientes de edad avanzada), se requiere un control más frecuente. Esto deberá tenerse en cuenta sobre todo cuando se administren de manera simultánea medicamentos que afecten a la eliminación del metotrexato, que produzcan lesiones renales (p. ej., medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) o que potencialmente puedan producir alteraciones hematopoyéticas. La deshidratación también puede intensificar la toxicidad del metotrexato.

Se recomienda alcalinizar la orina y aumentar la diuresis, especialmente con el tratamiento a dosis altas.

- **Aparato respiratorio:** Se debe preguntar al paciente sobre posibles trastornos pulmonares, en caso necesario, se efectuará una prueba de función pulmonar. Se puede producir una neumonitis intersticial aguda o crónica, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han comunicado casos mortales. Los síntomas típicos son: disnea, tos (especialmente tos seca no productiva), dolor torácico y fiebre, en cuyo caso, los pacientes deben ser controlados en cada visita de seguimiento. Se debe informar a los pacientes sobre este riesgo de neumonitis y aconsejarles que contacten inmediatamente con su médico si presentan tos persistente o disnea.

Además, se ha notificado con metotrexato hemorragia alveolar pulmonar utilizado 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.

Se debe interrumpir el tratamiento con metotrexato en los pacientes con síntomas pulmonares y realizar una exploración exhaustiva (incluyendo una radiografía de tórax) para descartar infecciones. Si se sospecha una enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, se debe iniciar tratamiento con corticosteroides y no se debe reinstaurar el tratamiento con metotrexato.

Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con metotrexato. La neumonitis puede aparecer a cualquier dosis.

- Debido a su efecto sobre el **sistema inmunitario**, el metotrexato puede alterar la respuesta a la vacunación y afectar al resultado de las pruebas inmunológicas. Es preciso actuar con precaución especial en presencia de infecciones crónicas inactivas (p. ej. herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B o C) debido a su posible activación. Durante el tratamiento no se deben administrar vacunas atenuadas.

- En los pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato pueden aparecer **linfomas malignos**, en cuyo caso habrá que suspender el tratamiento. Si el linfoma no muestra signos de regresión espontánea, será necesario instaurar un tratamiento citotóxico.
- Los **derrames pleurales y la ascitis** deben drenarse antes de empezar el tratamiento con metotrexato (vea la sección 4.2).
- **La diarrea y la estomatitis ulcerosa** pueden ser efectos tóxicos y requieren la interrupción del tratamiento; de lo contrario, podría producirse una enteritis hemorrágica y la muerte por perforación intestinal.
- Los preparados vitamínicos o productos que contengan **ácido fólico, ácido folínico** o sus derivados pueden reducir la eficacia del metotrexato.
- No se recomienda su uso en **niños menores de 3 años** debido a que los datos de eficacia y seguridad que existen sobre esta población son insuficientes (vea la sección 4.2).
- Toxicidad cutánea: debido al riesgo de fototoxicidad, los pacientes deben evitar exponerse al **sol**.
- **Tratamiento a dosis altas** Durante un tratamiento a dosis altas se debe administrar ácido folínico de manera simultánea. La concentración sérica de metotrexato es un valioso indicador del tiempo durante el que se debe mantener el tratamiento con ácido folínico. La concentración residual de metotrexato se debe medir 48 horas después del comienzo de la infusión. El tratamiento con ácido folínico deja de ser necesario cuando la concentración residual de metotrexato es $< 0,5 \mu\text{mol/l}$.

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. 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.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 0,20 mmol (4,66 mg) de sodio por mililitro, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metotrexato se utiliza normalmente en combinación con otros citostáticos. Cabe esperar que se produzca toxicidad aditiva durante la quimioterapia de combinación con medicamentos con el mismo efecto farmacológico, especialmente con respecto a la inhibición de la médula ósea, toxicidad renal, gastrointestinal y pulmonar (ver sección 4.4).

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 de las mismas por ciertos fármacos con alta afinidad por proteínas plasmáticas como los salicilatos, la fenilbutazona, la fenitoína, los barbitúricos, los tranquilizantes, los anticonceptivos orales, las tetraciclinas, los derivados de la amidopirina, las sulfonamidas y el ácido p-aminobenzoico. El citado desplazamiento originaría un aumento de metotrexato libre en plasma y por tanto un mayor riesgo de toxicidad.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): deberá tenerse precaución cuando se administren, de forma concomitante, antiinflamatorios no esteroideos y salicilatos con metotrexato. Estos medicamentos reducen la secreción tubular del metotrexato y, por lo tanto, pueden aumentar su toxicidad al incrementar los niveles plasmáticos de metotrexato. Su administración concomitante debe llevarse a cabo con precaución, utilizando dosis más bajas de metotrexato. Especialmente con ketoprofeno conviene cesar su administración al menos 12 horas antes de administrar metotrexato.

A pesar de las interacciones del metotrexato y los AINEs, ambos tipos de fármacos se han administrado concomitantemente en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, sin que se hayan observado problemas. Sin embargo, hasta que no se conozca más sobre la interacción AINEs/metotrexato, se recomienda que la dosificación de metotrexato sea cuidadosamente controlada durante el tratamiento con AINEs. Hay que tener en cuenta, que las dosis de metotrexato utilizadas en la artritis reumatoide (entre 7,5 y 20 mg/semana) son algo más bajas que las utilizadas en psoriasis u otras indicaciones, por lo que no se puede descartar que dosis más altas puedan conducir a toxicidad inesperada.

Leflunomida combinado con metotrexato puede incrementar el riesgo de pancitopenia. El metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de mercaptopurinas. Por tanto, la combinación de estos fármacos podría requerir un ajuste de dosis.

Probenecid y los ácidos orgánicos débiles pueden reducir la secreción tubular renal de metotrexato y, por tanto, producir también una elevación indirecta de la dosis. El empleo del metotrexato con éste fármaco deberá monitorizarse cuidadosamente.

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 retrasos en la eliminación renal del metotrexato. Al combinarse con pantoprazol, se ha informado de un caso en el que se inhibió la eliminación renal del metabolito 7-hidroximetotrexato, con mialgia y escalofríos.

Agentes hepatotóxicos: El consumo regular de alcohol y la administración de medicamentos hepatotóxicos adicionales aumentan la probabilidad de los efectos hepatotóxicos de metotrexato.

Cuando se administre metotrexato con otros agentes hepatotóxicos (e.j. leflunomida, azatioprina, sulfasalazina y retinoides) deben ser estrechamente monitorizados por si aumenta la hepatotoxicidad. Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con metotrexato.

Vitaminas y ácido fólico: La administración simultánea de medicamentos que produzcan déficit de folatos (como sulfonamidas, trimetoprim/sulfametoxazol) puede incrementar la toxicidad del metotrexato. Por tanto, se aconseja tener especial precaución cuando exista déficit de ácido fólico.

Productos que contienen ácido fólico o ácido fólico: La administración concomitante de medicamentos que contengan ácido fólico o de preparados vitamínicos que contengan ácido fólico o derivados puede disminuir la eficacia del metotrexato.

Anticoagulantes orales: el metotrexato puede aumentar el efecto hipoprotrombinémico de los anticoagulantes orales.

Antibióticos: las penicilinas, los glucopéptidos, las sulfonamidas, el ciprofloxacino y la cefalosporina, que pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato y, por tanto, aumentar las concentraciones séricas de metotrexato, causando toxicidad hematológica y gastrointestinal al mismo tiempo.

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 por inhibición de la flora intestinal o supresión del metabolismo bacteriano.

En caso de (pre)tratamiento con sustancias que puedan producir efectos adversos sobre la médula ósea (como sulfonamidas, trimetoprim/sulfametoxazol, cloranfenicol y pirimetamina), se deberá considerar la posibilidad de trastornos hematopoyéticos graves durante el tratamiento con metotrexato.

Sulfasalazina: aunque la combinación de metotrexato y sulfasalazina puede mejorar la eficacia del metotrexato debido a la inhibición de la síntesis de ácido fólico por la sulfasalazina, lo que puede aumentar el riesgo de efectos secundarios, estas reacciones adversas únicamente se han observado en casos aislados en el curso de varios estudios.

Agentes quimioterápicos: Se puede observar un aumento de la nefrotoxicidad cuando se administran altas dosis de metotrexato en combinación con agentes quimioterápicos potencialmente nefrotóxicos, como el cisplatino.

Se debe tener en cuenta el retraso del aclaramiento de metotrexato cuando se combine con otros agentes citostáticos.

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

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

Bebidas que contengan cafeína o teofilina: debe evitarse el consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, refrescos con cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato, ya que la eficacia del metotrexato puede verse reducida por la posible interacción entre metotrexato y metilxantinas a nivel de los receptores de adenosina.

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

Inmunización: la inmunización puede ser ineficaz cuando se administra durante el tratamiento con metotrexato. De forma general no se recomienda la inmunización con vacunas de bacterias vivas o de virus vivos (ver sección 4.3).

Óxido nítrico: el uso del óxido nítrico potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, lo 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.

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 este 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 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 (ver sección 4.3). El metotrexato puede provocar muerte fetal, embriotoxicidad, aborto o efectos teratogénicos cuando se administra a una mujer embarazada.

Las mujeres que sospechen que pueden estar embarazadas, no deben iniciar el tratamiento con metotrexato hasta que se excluya la posibilidad de embarazo, y deben ser informadas de los riesgos serios para el feto que llevaría consigo un embarazo durante el tratamiento.

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).

Como el metotrexato puede ser genotóxico, se debe aconsejar a las mujeres que deseen tener hijos que pidan asesoramiento genético, si es posible antes de iniciar el tratamiento y los varones deben solicitar información sobre la posibilidad de conservar el esperma antes de iniciar el tratamiento.

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 caben 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.

Lactancia

Se ha detectado la presencia de metotrexato en la leche humana, por lo que está contraindicado su uso durante la lactancia. Si su uso es necesario durante este periodo, se debe interrumpir la lactancia materna antes del tratamiento.

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).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con metotrexato pueden presentarse síntomas del sistema nervioso central, tales como fatiga o somnolencia pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La influencia del metotrexato en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se deberá advertir al paciente 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. Sin embargo, como las reacciones adversas graves se pueden producir incluso a dosis bajas, es indispensable que el médico someta a los pacientes a controles periódicos frecuentes.

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se reconocen enseguida. Si aparecen estas reacciones adversas, se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y tomar las contramedidas adecuadas (ver sección 4.9).

El tratamiento con metotrexato únicamente se reanudará con precaución, después de evaluar atentamente la necesidad del tratamiento y estando alerta ante la posible reaparición de la toxicidad.

Las reacciones adversas más comúnmente descritas son: estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y vómitos. Otros efectos adversos descritos son malestar, cansancio no justificado, escalofríos y fiebre, mareos, y disminución de la resistencia a las infecciones.

Las reacciones adversas que se citan a continuación están clasificadas por órganos y sistemas según su frecuencia de acuerdo al siguiente criterio:

- 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)

Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Desconocidas
Infecciones e infestaciones			Infecciones oportunistas, incluyendo infecciones letales	Sepsis	Infecciones incluidas 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 citomegaloviral) y sepsis mortales.	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Linfoma, incluyendo linfoma reversible		Síndrome de lisis tumoral	

Órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Desconocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia, leucopenia, trombocitopenia	Agranulocitosis, pancitopenia, mielosupresión	Anemia megaloblástica	Anemia aplásica, linfadenopatía, trastornos linfoproliferativos (véase la “descripción” más adelante) eosinofilia y neutropenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones anafilactoides		Inmunosupresión, hipogammaglobulinemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Diabetes		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, fatiga, somnolencia	Convulsiones, encefalopatía/ leucoencefalopatía, hemiparesia, vértigo, confusión, depresión	Paresia, disartria, afasia, disfunción cognoscitiva transitoria, cambios del estado de ánimo	Disfunción motora, cambios en el sentido del gusto, (sabor metálico), meningismo, meningitis aséptica aguda	
Trastornos oculares				Visión borrosa, cambios visuales de etiología desconocida	Conjuntivitis, pérdida de visión /ceguera transitoria, retinopatía	
Sistema cardiovascular				Hipotensión, episodios tromboembólicos (incluyendo tromboflebitis, trombosis arterial, trombosis cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis venosa de retina y embolia pulmonar)	Derrame pericárdico, pericarditis, vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Neumonitis intersticial aguda o crónica que puede ser de curso fatal	Fibrosis pulmonar, asma bronquial, apnea, faringitis	Neumonía (incluida por <i>Pneumocystis carinii</i>), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alveolitis, derrame pleural, insuficiencia respiratoria	Epistaxis, hemorragia alveolar pulmonar

Órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Desconocidas
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis, vómitos, pérdida del apetito, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, inflamación y ulceración de la membrana mucosa de la boca y la garganta.	Diarrea	Úlceras y hemorragias digestivas, pancreatitis	Enteritis, melena, gingivitis, malabsorción	Hematemesis, megacolon tóxico	
Trastornos hepatobiliares	Incremento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina, bilirrubina)		Cirrosis hepática, esteatosis hepática, descenso de la albúmina sérica	Hepatotoxicidad, hepatitis aguda	Reactivación de hepatitis crónica, insuficiencia hepática aguda	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, eritema, prurito	Reacciones tóxicas graves: vasculitis, erupciones herpetiformes, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Herpes zoster, aumento de los nódulos reumáticos, erosión dolorosa de las placas psoriásicas, urticaria, fotosensibilidad, alopecia, cambios en la pigmentación de la piel	Eritema multiforme, equimosis, petequias, acné, erupciones cutáneas eritematosas, aumento de los cambios de pigmentación de las uñas	Vasculitis alérgica, telangiectasia, forunculosis, hidradenitis, paroniquia aguda	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos			Osteoporosis, artralgia/mialgia	Fracturas por sobrecarga		Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)
Trastornos renales y urinarios			Nefropatía grave, cistitis, hematuria, disuria	Insuficiencia renal, oliguria, anuria, azotemia	Proteinuria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Anormalías fetales	Aborto	Muerte fetal	

Órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Desconocidas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Inflamación y ulceración de la vagina		Alteraciones de la ovogénesis o espermatogénesis, infertilidad, impotencia, oligospermia transitoria, alteración de la menstruación, disfunción eréctil, pérdida de la libido, flujo vaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					Muerte súbita, fiebre, alteración de la cicatrización de las heridas. En administración intramuscular se puede producir formación de abscesos estériles y destrucción del tejido graso	

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

Síntomas de sobredosis:

La toxicidad del metotrexato afecta principalmente a los sistemas hematopoyético y gastrointestinal. Los síntomas incluyen leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielodepresión, mucositis, estomatitis, aftas bucales, náuseas, vómitos, úlceras gastrointestinales y hemorragia digestiva. Algunos pacientes no mostraron signos de intoxicación. Se han comunicado muertes por sepsis, shock séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Los síntomas de sobredosis intratecal afectan generalmente al sistema nervioso central, incluyendo cefaleas, náuseas y vómitos, convulsiones y encefalopatía aguda tóxica. En algunos casos no se registraron síntomas. Se han registrado casos de muerte tras la sobredosis intratecal. En estos casos se ha informado también de la aparición de herniación cerebelosa asociada al incremento de presión intracraneal y de encefalopatía aguda tóxica.

Tratamiento en caso de sobredosis:

El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar los efectos adversos tóxicos del metotrexato (para ver dosis recomendadas, ver en sección 4.2, “Rescate con ácido folínico”).

En caso de sobredosis accidental, debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular una dosis de folinato cálcico igual o mayor que la dosis recibida de metotrexato en el plazo de una hora, continuando su administración hasta que los niveles séricos de metotrexato sean inferiores a 10⁻⁷ mol/l.

En casos de una sobredosis masiva, la hidratación y la alcalinización de la orina podrían ser necesarios para prevenir la precipitación del metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis ni la

diálisis peritoneal parecen aumentar la eliminación del metotrexato. Sin embargo, se ha mostrado un aclaramiento efectivo del metotrexato con una hemodiálisis intermitente y aguda con un dializador de alto flujo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos y análogos del ácido fólico. *Código ATC: L01BA01*

El metotrexato es un principio activo que entra en las células a través del mismo sistema de transporte activo saturable que los folatos endógenos tales como N⁵-metiltetrahidrofólico y L-N⁵-formiltetrahidrofólico. Asimismo, el metotrexato también inhibe de forma competitiva a la enzima dihidrofolato reductasa y por tanto bloquea la reducción de ácido fólico a ácido tetrahidrofólico y derivados folatos, que son necesarios para la síntesis de purinas y pirimidinas y consecuentemente para la formación de ADN y ARN. La afinidad del metotrexato por el enzima dihidrofolato reductasa es 100.000 veces superior a la del ácido fólico.

En consecuencia, el metotrexato interfiere en los procesos de síntesis y reparación de ADN y replicación celular. Así, las células y tejidos con mayor actividad proliferativa, tales como los tejidos formados por células malignas, médula ósea, células fetales, mucosa bucal e intestinal y células de la vejiga urinaria, son generalmente más sensibles al efecto del metotrexato. Dado que la proliferación celular en tejidos tumorales es habitualmente mayor que en tejidos normales, el metotrexato puede frenar el crecimiento tumoral sin causar daño irreversible en los tejidos normales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Tras la administración IV, el volumen inicial de distribución es aproximadamente 0,18 l/kg (18% del peso corporal), y el volumen de distribución en el estado estacionario se sitúa aproximadamente entre 0,4 y 0,8 l/kg (de un 40 a un 80% del peso corporal). Metotrexato compete con los folatos reducidos en el transporte activo, mediado por transportador, a través de las membranas celulares. 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, principalmente albúmina, es aproximadamente de un 50%. El metotrexato se distribuye ampliamente por el organismo, alcanzando una mayor concentración en aquellos tejidos con alto nivel de dihidrofolato reductasa (túbulos renales proximales, epitelio intestinal, hígado, pulmón).

El metotrexato no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas cuando se administra parenteralmente. Tras administración intratecal sí pueden observarse altas concentraciones del fármaco en el líquido cefalorraquídeo.

Biotransformación: El 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 períodos de tiempo. El grado de retención y de prolongación de la acción de estos metabolitos activos varía entre las diferentes células, tejidos y tumores. Una pequeña proporción de metabolización a 7-hidroximetotrexato puede producirse con las dosis comúnmente prescritas, siendo la solubilidad en agua del 7-hidroximetotrexato de 3 a 5 veces inferior a la del fármaco original.

La semivida terminal media es de 6 a 7 horas y muestra variaciones considerables (entre 3 y 17 horas). La semivida se puede prolongar hasta 4 veces lo normal en los pacientes con distribución en un tercer espacio (derrame pleural, ascitis).

Eliminación: La excreción renal (filtración glomerular y secreción tubular activa) es la principal ruta de eliminación de metotrexato. A las 24 horas de la administración IV, se excreta en orina en forma inalterada un 80-90% de la dosis administrada. La excreción biliar es limitada (alrededor de un 10% de la dosis administrada). Existe una circulación enterohepática importante.

En caso de insuficiencia renal, la eliminación se prolonga de forma significativa. Se desconoce si la eliminación está alterada en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

Los estudios de toxicidad crónica en ratones, ratas y perros revelaron efectos tóxicos tales como lesiones gastrointestinales, mielosupresión y hepatotoxicidad.

Potencial mutagénico y carcinogénico

Los estudios a largo plazo realizados en ratas, ratones y hámsteres no mostraron evidencia alguna del potencial tumorigénico del metotrexato. Metotrexato induce mutaciones cromosómicas y genéticas tanto *in vitro* como *in vivo*. Se sospecha que metotrexato tiene efectos mutagénicos en humanos.

Toxicología de la reproducción

Los estudios en animales demuestran que metotrexato altera la fertilidad, es embriotóxico y fetotóxico. Se han identificado efectos teratógenos en cuatro especies animales (ratas, ratones, conejos y gatos). Las pruebas en monos rhesus no mostraron malformaciones comparables a ocurridas en humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

El metotrexato no debe mezclarse con otros medicamentos en el mismo frasco de goteo cuando se administra por vía intravenosa salvo con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Viales sin abrir: 24 meses

Una vez perforado el vial, el tiempo de validez coincide con el de la fecha de caducidad, siempre que la manipulación se lleve a cabo en condiciones asépticas.

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C y en envase original.

Para las condiciones de conservación tras la apertura del vial y del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio, clase hidrolítica I, transparentes. Tapones de clorobutilo, cápsulas de aluminio “slip-off”.

Tamaños de envase:

1 ó 25 viales de 2 ml

1 ó 10 viales de 20 ml

1 vial de 200 ml

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la solución:

Si la solución de metotrexato necesita ser diluida, puede hacerse en solución de cloruro sódico al 0,9%, dextrosa al 5%, hasta una concentración de uso de 2 mg/ml.

En función de la dosis, la solución de metotrexato puede administrarse en perfusión continua en solución de cloruro sódico al 0,9%.

Manipulación:

Metotrexato no debe ser manipulado ni administrado por mujeres embarazadas. Como sucede con todos los fármacos citostáticos, metotrexato debe manipularse con precaución. La reconstitución de la solución se llevará a cabo en condiciones de asepsia por personal experimentado y en un área específica. Metotrexato debe manipularse únicamente en cabinas de flujo laminar vertical y siguiendo las normas de seguridad establecidas para la manipulación de citostáticos. Deberán usarse guantes de protección, mascarilla y ropas protectoras desechables.

Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas. En caso de contacto con la piel, se lavará el área afectada con agua y jabón. En caso de contacto con las mucosas, éstas deben lavarse a fondo con abundante agua.

Deben implementarse procedimientos adecuados de actuación en caso de contaminación accidental debida a vertidos; se debe registrar y controlar la exposición del personal a los antineoplásicos.

Eliminación:

Este producto es de un solo uso. Deseche cualquier solución no utilizada inmediatamente después del primer uso.

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

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

56311

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

6 de noviembre de 1984

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2018

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>