

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bertanel 7,5 mg/0,75 ml, solución inyectable en jeringa precargada.

Bertanel 10 mg/ 1 ml, solución inyectable en jeringa precargada.

Bertanel 15 mg/1,5 ml, solución inyectable en jeringa precargada.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 10 mg de metotrexato (equivalente a 10,97 mg de metotrexato disódico).

Cada jeringa precargada de 0,75 ml contiene 7,5 mg de metotrexato.

Cada jeringa precargada de 1 ml contiene 10 mg de metotrexato.

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

#### Excipientes con efecto conocido

Cada ml de solución inyectable contiene 0,16 mmol (3,8 mg) de sodio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente, amarilla, libre de partículas.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Artritis reumatoide activa en pacientes adultos.
- Formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil activa (AIJ) (niños mayores de 3 años) y grave, cuando la respuesta a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) haya sido inadecuada.
- Psoriasis incapacitante recalcitrante grave, que no responde adecuadamente a otras formas de terapia como fototerapia, PUVA y retinoides, y artritis psoriásica grave en pacientes adultos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### **Aviso importante sobre la dosificación de Bertanel (metotrexato):**

En el tratamiento de artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil activa (AIJ) y psoriasis, Bertanel (metotrexato) **solo se debe usar una vez por semana**. Los errores de dosificación en el uso de Bertanel (metotrexato) pueden producir efectos adversos graves, incluida la muerte. Por favor, lea esta sección de la Ficha Técnica con mucha atención.

El metotrexato solo lo deben prescribir médicos con experiencia en el uso de metotrexato y con un total conocimiento de los riesgos del tratamiento con metotrexato. Bertanel se administra una vez a la semana.

Debe señalarse explícitamente al paciente que Bertanel se administra **solamente una vez por semana**.

Su médico debe especificar el día de la administración en la receta.

La administración debe realizarse de forma rutinaria por profesionales sanitarios. Si la situación clínica lo permite, el médico puede, en determinados casos, delegar la administración al propio paciente. En estos casos, es necesario que el médico dé al paciente instrucciones detalladas de la administración.

Los pacientes deben recibir formación sobre la técnica de inyección correcta cuando se autoadministren metotrexato. La primera inyección de Bertanel debe realizarse bajo supervisión médica directa.

#### Posología en pacientes 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 a la semana, administrados por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y de la tolerancia del paciente, la dosis inicial puede aumentarse gradualmente a razón de 2,5 mg semanales. Se puede utilizar, de forma alternativa, una dosis inicial más alta. La dosis media semanal es de 15 mg – 20 mg de metotrexato. No se debe superar una dosis semanal de 25 mg. Sin embargo, 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 terapéuticamente deseado, la dosis deberá ser reducida progresivamente hasta alcanzar la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Los síntomas podrían reaparecer tras la retirada del tratamiento.

#### *Población pediátrica*

#### Posología en niños (mayores de 3 años) y adolescentes con formas poliartriticas de artritis idiopática juvenil:

La dosis recomendada es de 10-15 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/semana. En los casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se podrá incrementar hasta 20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/semana. Sin embargo, 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.

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

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 (ver sección 4.4).

#### Posología en pacientes con formas graves de psoriasis vulgar y artritis psoriásica:

Dosis inicial recomendada (relativa a un adulto medio de 70 kg de peso corporal): Se recomienda una única dosis de prueba de 2,5-5 mg, para la evaluación de la toxicidad.

Si los parámetros de laboratorio no cambian, se puede continuar con aproximadamente 7,5 mg 1 semana después. La dosis se aumenta de forma gradual (en aumentos de 5-7,5 mg por semana) mientras se analizan los parámetros de laboratorio, hasta que se obtenga el resultado óptimo esperado. En general, no se debe exceder una dosis semanal de 25 mg de metotrexato.

Una vez que se ha alcanzado el resultado deseado, en la medida de lo posible, se debe reducir la dosis de mantenimiento de forma gradual hasta la dosis más baja efectiva en el paciente.

La respuesta al tratamiento ocurre, de forma general, después de 4-8 semanas. A partir de entonces, el tratamiento se continúa o suspende según la situación clínica y los cambios de los parámetros de laboratorio.

#### Pacientes con insuficiencia renal:

Bertanel debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

La siguiente tabla muestra la dosis inicial recomendada para pacientes con función renal deteriorada; debido a la pronunciada variabilidad farmacocinética interindividual, puede ser necesario un mayor ajuste de la dosis.

Aclaramiento de creatinina (ml / min)	% de la dosis estándar estipulada
> 80	100
~ 60-80	~ 63-75
<60	Uso de terapias alternativas

#### Pacientes con insuficiencia hepática:

Metotrexato debe administrarse con mucha precaución, sólo si es necesario, a pacientes con enfermedades hepáticas importantes actuales o previas, especialmente si se deben al alcohol. La administración de metotrexato está contraindicada si los valores de bilirrubina son >5 mg/dl (85,5 µmol/l).

#### Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada se debe considerar reducir la dosis debido a la disminución de las funciones hepática y renal, así como al descenso de las reservas de folato que se produce a medida que avanza la edad.

#### Uso en pacientes con un tercer espacio de distribución (derrames pleurales, ascitis):

Como la vida media del metotrexato puede aumentarse hasta 4 veces el tiempo normal en pacientes con un tercer espacio de distribución, puede requerirse una reducción de dosis o, en algunos casos, discontinuación de la administración de metotrexato (ver secciones 5.2 y 4.4).

#### Duración y forma de administración:

El medicamento es para un solo uso.

Bertanel solución inyectable se puede administrar por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. En adultos, la administración intravenosa se debe realizar mediante una inyección en bolo. Ver también la sección 6.6.

El médico decidirá la duración total del tratamiento.

Se debe inspeccionar visualmente la solución antes de su uso.

Sólo deben usarse soluciones transparentes, prácticamente sin partículas.

¡Se debe evitar cualquier contacto del metotrexato con la piel y las mucosas! ¡En caso de contaminación, las partes afectadas deben lavarse inmediatamente con abundante cantidad de agua! Ver sección 6.6.

El tratamiento con Bertanel de la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la psoriasis vulgar grave y la artritis psoriásica es de larga duración.

#### Artritis reumatoide

La respuesta al tratamiento en pacientes con artritis reumatoide se puede esperar al cabo de 4-8 semanas. Los síntomas pueden volver a aparecer tras la interrupción del tratamiento.

#### Formas graves de psoriasis vulgar y artritis psoriásica

La respuesta al tratamiento se puede esperar generalmente al cabo de 2-6 semanas. Dependiendo del cuadro clínico y de los cambios observados en los parámetros de laboratorio, el tratamiento se continuará o suspenderá.

Nota:

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

Puede considerarse el uso de suplementos de ácido fólico o ácido folínico de acuerdo con los protocolos de tratamiento vigentes.

### 4.3. Contraindicaciones

Bertanel está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- insuficiencia hepática grave,
- mayor consumo de alcohol (dependientes del alcohol u otras enfermedades hepáticas crónicas),
- disfunciones renales severas (aclaramiento de creatinina < 60 ml / minuto, ver también la sección 4.2),
- disfunciones preexistentes del sistema hematopoyético,
- inmunodeficiencia,
- infecciones activas graves y/o existentes,
- estomatitis, úlceras del tracto gastrointestinal,
- embarazo y lactancia (ver también sección 4.6).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### *Advertencias especiales*

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

**El médico debe asegurarse de que los pacientes entienden que el metotrexato solo se debe utilizar una vez a la semana.**

**Se debe informar a los pacientes sobre la importancia de cumplir el régimen de administración de una vez a la semana.**

Se debe aconsejar encarecidamente al paciente que la dosis recomendada se administre semanalmente y que la administración accidental diaria de la dosis recomendada resulta en toxicidades mortales (ver secciones 4.2 y 4.9). Especialmente en personas de edad avanzada, se notificaron muertes después del **uso accidental diario de la dosis semanal**.

El metotrexato sólo debe ser recetado por médicos que tengan suficiente experiencia en el tratamiento de la enfermedad con metotrexato.

### Fertilidad y reproducción

#### Fertilidad

Se ha comunicado que el metotrexato causa oligospermia, alteraciones de la menstruación y amenorrea en personas, durante el tratamiento y durante un breve periodo después de la interrupción del tratamiento, y que causa alteraciones de la fertilidad 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 causa embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por lo tanto, se deben explicar a las mujeres en edad fértil los posibles riesgos de efectos para la reproducción, aborto y malformaciones congénitas (ver sección 4.6). Se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar Bertanel. 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 consejos sobre anticoncepción para hombres, ver la sección 4.6.

### *Toxicidad*

#### *Psoriasis*

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves (que pueden ser fatales), el metotrexato sólo debe utilizarse en pacientes con psoriasis con enfermedad discapacitante grave y persistente que no proporcionan respuestas adecuadas a otros tratamientos.

Los pacientes sometidos a tratamiento con metotrexato deben ser vigilados de cerca para que se puedan detectar y evaluar los signos de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas con la mínima demora.

Se debe informar a los pacientes sobre el posible beneficio y los posibles riesgos (incluidos los primeros signos y síntomas de toxicidad) del tratamiento con metotrexato. Además, se les debe informar sobre la necesidad de consultar inmediatamente al médico si se presentan síntomas de intoxicación e informarles sobre el posterior seguimiento necesario de los síntomas de la intoxicación (incluidas las pruebas de laboratorio).

La retirada del metotrexato no siempre conduce a la remisión completa de las reacciones adversas.

El metotrexato se elimina lentamente de las **acumulaciones patológicas de líquido en las cavidades corporales** ("tercer espacio"), como la ascitis o los derrames pleurales, lo que resulta en la prolongación de la vida media de eliminación del plasma y en una toxicidad inesperada. Los derrames pleurales y la ascitis deben drenarse antes de iniciar el tratamiento con metotrexato.

#### *Sistema hematopoyético*

El metotrexato puede suprimir la hematopoyesis, causando anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia. Los primeros signos de complicaciones potencialmente mortales pueden ser: fiebre, dolor de garganta, ulceraciones de la mucosa oral, molestias similares a las de la gripe, agotamiento fuerte, epistaxis y dermatorragia.

Se ha informado de **anemia megaloblástica** especialmente durante el tratamiento a largo plazo en pacientes geriátricos.

#### *Función hepática*

Debido a su efecto **hepatotóxico** potencial, se recomienda no consumir otros medicamentos hepatotóxicos adicionales o medicamentos considerados hepatotóxicos y abstenerse de beber alcohol o reducir al mínimo el consumo de alcohol durante el tratamiento con metotrexato.

El metotrexato puede provocar un riesgo potencial de **hepatitis** aguda y **hepatotoxicidad** crónica potencialmente mortal (fibrosis y cirrosis), sin embargo, normalmente sólo ocurre después de un uso prolongado. Con frecuencia se observan aumentos agudos de las enzimas hepáticas. Éstos suelen ser transitorios y asintomáticos y no son signos de posteriores enfermedades hepáticas.

La toxicidad crónica generalmente ocurrió después de un uso prolongado (generalmente después de 2 años o más) y después de una dosis acumulativa total superior a 1,5 g. En estudios en pacientes psoriásicos se encontró que la hepatotoxicidad está asociada con la dosis acumulativa total y que la toxicidad se ve aumentada por el abuso de alcohol, la obesidad, la diabetes y la edad avanzada. Las biopsias de hígado realizadas después de un uso prolongado han mostrado a menudo alteraciones histológicas; también se han reportado casos de fibrosis y cirrosis.

El metotrexato indujo la **reactivación de la infección por hepatitis B o el empeoramiento de las infecciones por hepatitis C**, con resultados fatales en algunos casos. Algunos casos de reactivación de la hepatitis B ocurrieron después de la interrupción del metotrexato. Para evaluar la enfermedad hepática clínicamente preexistente en pacientes con infección previa por hepatitis B o C, se deben realizar pruebas clínicas y de laboratorio. Como resultado, el tratamiento con metotrexato puede resultar inadecuado para algunos pacientes.

Además, en presencia de una infección crónica inactiva, como el herpes zóster o la tuberculosis, se requiere una precaución especial debido a una posible activación.

Por lo general, se debe tener más cuidado en los pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente, ya que durante el tratamiento con metotrexato se desarrolló cirrosis hepática en casos aislados sin aumento intermitente de las transaminasas.

#### *Función renal*

Debido a que el metotrexato se excreta primariamente por vía renal, se esperan concentraciones séricas incrementadas y de larga duración en caso de insuficiencia renal, lo cual puede resultar en reacciones adversas graves.

En pacientes con insuficiencia renal (p. ej., pacientes de edad avanzada), debido al retraso en la eliminación de metotrexato en estos pacientes, el metotrexato se debe utilizar con extrema precaución y se deben utilizar dosis bajas (ver sección 4.2).

Cuando hay factores de riesgo, como disfunciones renales, incluyendo insuficiencia renal leve, no se recomienda la administración conjunta con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

El tratamiento con metotrexato puede causar deterioro de la función renal con un aumento de ciertos valores de laboratorio (creatinina, urea, ácido úrico sérico) que puede provocar **insuficiencia renal aguda** con oliguria/anuria. Esto es probablemente atribuible a la precipitación de metotrexato y sus metabolitos en los túbulos renales.

#### *Toxicidad gastrointestinal*

Las condiciones que conducen a la deshidratación, como la emesis, la diarrea y la estomatitis, pueden aumentar la toxicidad del metotrexato debido a los elevados niveles de metotrexato. En estos casos, debe iniciarse una terapia de apoyo y el uso de metotrexato debe interrumpirse hasta que cesen los síntomas.

En caso de **estomatitis ulcerosa** o **diarrea, hematemesis, decoloración negra de las heces** o **de sangre en las heces**, se debe interrumpir el tratamiento, ya que de lo contrario puede producirse enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal.

#### *Sistema inmunológico*

Debido a su posible efecto sobre el sistema inmunológico, el metotrexato puede falsificar los resultados de las vacunas y de las pruebas (procedimientos inmunológicos para registrar la reacción inmunitaria). Las vacunas durante la terapia con metotrexato pueden ser ineficaces.

Debido al mayor riesgo de infección, las **vacunas que contienen vacunas vivas** no deben utilizarse durante el tratamiento con metotrexato.

#### *Función pulmonar*

Se requiere especial precaución en pacientes con **función pulmonar comprometida**.

Las **complicaciones pulmonares, el derrame pleural, la alveolitis** o **la neumonitis** con síntomas como tos seca, fiebre, malestar general, tos, dolor torácico, disnea, hipoxemia e infiltraciones en la radiografía torácica o neumonía inespecífica que se producen durante el tratamiento con metotrexato pueden ser signos de un daño posiblemente peligroso con posible resultado mortal.

Las biopsias pulmonares proporcionaron diferentes hallazgos (p.ej. edema intersticial, infiltrados mononucleares o granulomas no caseosos).

Ante la sospecha de estas complicaciones, el tratamiento con metotrexato debe interrumpirse inmediatamente y es necesario realizar una investigación exhaustiva, excluyendo las infecciones y los tumores.

Las enfermedades pulmonares inducidas por el metotrexato pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento, no siempre fueron completamente reversibles y se han informado en dosis bajas de 7,5 mg/semana.

Además, se ha informado de hemorragia alveolar pulmonar con metotrexato utilizado en indicaciones reumatológicas y relacionadas. Este evento también puede estar asociado con vasculitis y otras comorbilidades. Se deben considerar investigaciones inmediatas cuando se sospecha de hemorragia alveolar pulmonar para confirmar el diagnóstico.

Durante el tratamiento con metotrexato se pueden presentar **infecciones oportunistas** potencialmente mortales, incluida la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En los pacientes que presentan síntomas pulmonares se debe tener en cuenta la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Se informaron reacciones cutáneas graves y ocasionalmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), después de la administración única o continua de metotrexato.

La dermatitis inducida por radiación y las quemaduras solares pueden reaparecer bajo la terapia de metotrexato (efecto memoria). Las lesiones psoriásicas pueden exacerbarse durante la radiación UV y la administración simultánea de metotrexato.

#### *Neoplasias*

La **aparición de linfomas malignos** ha sido poco frecuente durante el uso de metotrexato en dosis bajas; disminuyeron en algunos casos después del cese del tratamiento con metotrexato. Si se producen linfomas, se debe interrumpir primero el tratamiento con metotrexato y sólo si el linfoma no desaparece, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

#### *Sistema nervioso*

La administración intravenosa de metotrexato puede provocar **encefalitis aguda y encefalopatía aguda** con resultado fatal.

Hay informes de **leucoencefalopatía** en pacientes que reciben metotrexato oral.

#### *Suplementos de ácido fólico*

La deficiencia de folato puede aumentar la toxicidad del metotrexato (ver sección 4.5).

El uso de ácido fólico o ácido folínico puede reducir la toxicidad del metotrexato (síntomas gastrointestinales, estomatitis, alopecia y aumento de las enzimas hepáticas).

Antes de tomar preparados de ácido fólico, es aconsejable verificar los niveles de vitamina B<sub>12</sub>, ya que la ingesta de folato puede enmascarar una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, especialmente en adultos mayores de 50 años.

### **Exploraciones y medidas de seguridad recomendadas:**

Los pacientes deben ser controlados de cerca durante el tratamiento con metotrexato, incluyendo la hidratación adecuada, la alcalinización de la orina, la determinación del nivel de metotrexato en suero y la función renal, con el fin de detectar rápidamente los síntomas de la intoxicación.

#### Antes de comenzar el tratamiento

- Hemograma completo con fórmula leucocitaria
- enzimas hepáticas (ALT [GPT ], AST [GOT]), bilirrubina
- albúmina sérica
- radiografía de tórax si fuera necesario
- prueba de función pulmonar si fuera necesario
- pruebas de función renal (si fuera necesario con aclaramiento de creatinina)

- si estuviera clínicamente indicado, descartar tuberculosis
- serología de hepatitis (A, B, C).

Durante el tratamiento (en las dos primeras semanas semanalmente, a continuación cada dos semanas durante el siguiente mes; después dependiendo del recuento de leucocitos y de la estabilidad del paciente aproximadamente una vez al mes).

También debe considerarse aumentar la frecuencia de la monitorización cuando se aumente la dosis o los niveles de la sustancia activa son elevados (por ejemplo, debido a la deshidratación aumenta la toxicidad del metotrexato).

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

2. Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas:

El uso de metotrexato debe interrumpirse inmediatamente si hay un número significativamente reducido de células sanguíneas.

3. Seguimiento de las enzimas relacionadas con el hígado en suero:

Se han establecido incrementos transitorios en las transaminasas de 2 a 3 veces los valores estándar con una frecuencia de 13-20% de los pacientes. Por lo general, esto no es motivo para un cambio en la pauta de tratamiento. Alteraciones persistentes de las enzimas hepáticas y/o disminución en la albúmina sérica pueden ser indicativas de hepatotoxicidad grave.

Los diagnósticos enzimáticos no permiten ninguna predicción fiable del desarrollo de una hepatotoxicidad morfológicamente detectable, es decir, incluso en caso de transaminasas normales, puede aparecer fibrosis hepática identificable solo histológicamente o, más raramente, también hepatocirrosis.

Si persiste la elevación de las enzimas relacionadas con el hígado, se debe considerar la reducción de la dosis o interrupciones adicionales del tratamiento. En pacientes con deterioro hepático persistente, el metotrexato siempre debe suspenderse. Para las formas más graves de psoriasis, véase también el punto 4 "Biopsia hepática".

4. Biopsia de hígado:

Al decidir si se va a realizar o no una biopsia hepática, se debe considerar la posibilidad de examinar si podrían ser apropiados métodos alternativos (por ejemplo, la determinación del propéptido de colágeno tipo III), teniendo en cuenta las pautas nacionales actuales y la situación individual del paciente.

En caso de tratamiento a largo plazo de formas más graves de **psoriasis vulgar** con metotrexato, se deben realizar biopsias hepáticas debido al potencial hepatotóxico.

Ha demostrado ser útil para diferenciar entre pacientes con riesgo normal y elevado de hepatotoxicidad.

a) Pacientes sin factores de riesgo

De acuerdo con los conocimientos médicos actuales, la biopsia hepática no es necesaria antes de alcanzar una dosis acumulativa de 1,0-1,5 g.

b) Pacientes con factores de riesgo

Estos incluyen principalmente:

- abuso de alcohol anamnésico
- aumento persistente de las enzimas hepáticas
- hepatopatía anamnésica, incluida la hepatitis B o C crónica
- anamnesis familiar con hepatopatía hereditaria.

Secundariamente (posiblemente con menor relevancia):

- diabetes mellitus
- adiposidad
- exposición anamnésica a medicamentos o productos químicos hepatotóxicos.



La biopsia hepática se recomienda para estos pacientes durante o poco después del inicio de la terapia con metotrexato. Dado que un pequeño porcentaje de pacientes interrumpe la terapia por diversas razones después de 2-4 meses, la primera biopsia puede retrasarse hasta un tiempo después de esta fase inicial. Se debe realizar cuando se puede asumir una terapia a largo plazo.

Se recomiendan biopsias hepáticas repetidas después de alcanzar una dosis acumulativa de cada 1,0-1,5 g.

En las formas graves de **artritis reumatoide y psoriasis artropática**, la edad del paciente en el momento de la administración inicial y la duración del tratamiento plantean factores de riesgo de hepatotoxicidad. Las anomalías persistentes en la prueba de función hepática pueden ser precursoras de fibrosis o cirrosis en pacientes con artritis reumatoide.

Sólo en pacientes con sospecha de enfermedad hepática preexistente se debe realizar una biopsia de hígado antes de la terapia.

Se recomienda realizar una biopsia hepática durante el tratamiento en pacientes con anomalías en la prueba de función hepática, que persisten durante el tratamiento con metotrexato o después de su interrupción.

En el caso de una fibrosis o cirrosis moderada, la aplicación debe interrumpirse; en el caso de una fibrosis leve, se recomienda una biopsia después de 6 meses.

No es necesaria una biopsia de hígado en los siguientes casos:

- pacientes de edad avanzada
- pacientes con una enfermedad aguda
- pacientes con contraindicaciones para la biopsia hepática (por ejemplo, inestabilidad cardíaca, parámetros alterados de coagulación sanguínea)
- pacientes con baja esperanza de vida

Un seguimiento adecuado por parte del prescriptor de acuerdo con las directrices nacionales e internacionales es esencial para la toma de decisiones terapéuticas.

#### 5. Seguimiento de la función renal/valores de creatinina en suero:

La función renal debe monitorizarse con pruebas funcionales renales y análisis de orina.

Si aumenta la creatinina sérica, debe reducirse la dosis. No debe realizarse tratamiento con metotrexato con valores de creatinina sérica superiores a 2 mg/dl ni con un ratio de aclaramiento sérico de creatinina menor de 60 ml/min.

Cuando la función renal pueda estar alterada (como en pacientes de edad avanzada), se requiere una monitorización más frecuente. Esto deberá tenerse en cuenta sobre todo cuando se administren concomitantemente medicamentos que afecten a la eliminación del metotrexato, que produzcan lesiones renales (p. ej., medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) o que puedan producir potencialmente alteraciones hematopoyéticas.

#### 6. Evaluación del sistema respiratorio:

Pregunte al paciente sobre posibles alteraciones pulmonares, por si es necesario realizar pruebas de función pulmonar en caso de sospecha de enfermedad pulmonar (por ejemplo, neumonía intersticial), especialmente si existen valores de referencia relevantes desde el primer examen.

Es posible que sea necesario realizar controles más frecuentes

- durante la fase inicial del tratamiento
- cuando se cambia la dosis
- durante episodios de mayor riesgo de niveles elevados de metotrexato en sangre (por ejemplo, deshidratación, alteración de la función renal, dosis adicionales o elevadas de medicamentos administrados simultáneamente, como los antiinflamatorios no esteroideos).

### Uso en personas de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada deben ser examinados en intervalos cortos para detectar signos tempranos de toxicidad. La dosis de metotrexato debe adaptarse debido a la edad más avanzada y a la reducción de la función hepática y renal (ver sección 4.2).

### Niños y adolescentes

En los niños y adolescentes, el metotrexato debe ser introducido y controlado únicamente por especialistas con suficiente experiencia en el diagnóstico y tratamiento del trastorno existente.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente, “exento de sodio”.

### Población pediátrica

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

El uso de la base de óxido nitroso potencia el efecto del metotrexato sobre el folato, produciendo una mayor toxicidad, como mielosupresión impredecible severa y estomatitis. Aunque este efecto puede reducirse mediante la administración de folinato de calcio, debe evitarse el uso concomitante de óxido nitroso y metotrexato.

La **L-asparaginasa** antagoniza los efectos del metotrexato durante la administración concomitante con el metotrexato.

En los estudios con animales, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido el ácido salicílico, produjeron una reducción de la secreción tubular de metotrexato y, en consecuencia, un incremento de sus efectos tóxicos.

Por lo tanto, estos medicamentos y el metotrexato en dosis bajas sólo deben utilizarse simultáneamente con precaución. Se ha informado de efectos secundarios graves, incluyendo muertes, incluyendo supresión severa de la médula ósea inesperadamente, anemia aplásica y toxicidad gastrointestinal, con el uso concomitante de AINEs y, en particular, metotrexato en dosis altas.

En presencia de factores de riesgo, como por ejemplo función renal límite, no se recomienda el uso simultáneo de AINEs y metotrexato.

No se ha estudiado el uso combinado de metotrexato con FARME (por ejemplo, sales de oro, penicilamina, hidroxycloroquina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina) y no puede descartarse un aumento de la toxicidad por metotrexato.

Una administración concomitante de **inhibidores de la bomba de protones** (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) puede llevar a una eliminación renal retardada o inhibida del metotrexato y puede dar lugar a niveles elevados de metotrexato en el plasma con signos clínicos y síntomas de toxicidad por metotrexato. En pacientes con alteración de la función renal se debe tener cuidado.

La **hepatotoxicidad** del metotrexato puede incrementarse durante el consumo regular de alcohol o la administración de otros medicamentos hepatotóxicos, por ejemplo, **azatioprina, leflunomida, retinoides, sulfasalazina**. Se debe hacer un estrecho seguimiento de los pacientes que tomen además medicamentos hepatotóxicos. Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con metotrexato.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar la biodisponibilidad del metotrexato (aumento indirecto de la dosis) y aumentar su toxicidad debido al **desplazamiento del metotrexato de la unión a proteínas plasmáticas**: derivados de la amidopirina, ácido para-aminobenzoico, barbitúricos, doxorubicina,

anticonceptivos orales, fenilbutazona, fenitoína, probenecid, salicilatos, sulfonamidas, tetraciclinas, tranquilizantes, sulfonilureas, penicilinas, pristinamicina y cloranfenicol. Por lo tanto, el uso concomitante de metotrexato debe monitorizarse cuidadosamente.

Los siguientes medicamentos pueden producir una **reducción de la secreción tubular** y, por consiguiente, un aumento de la toxicidad del metotrexato, en particular en el rango de dosis bajas: el ácido paraaminohipúrico, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el probenecid, los salicilatos, las sulfonamidas y otros ácidos orgánicos débiles pueden reducir la secreción de metotrexato tubular y, de esta manera, también provocar aumentos indirectos de la dosis. Por lo tanto, el uso concomitante de metotrexato debe controlarse cuidadosamente.

**Penicilinas y sulfonamidas** pueden, en casos individuales, reducir el aclaramiento renal de metotrexato y, por tanto, aumentar las concentraciones séricas de metotrexato, causando toxicidad gastrointestinal y hematológica al mismo tiempo.

La secreción renal tubular se reduce con **ciprofloxacino**. El uso de metotrexato con este medicamento debe monitorizarse cuidadosamente.

**Los antibióticos orales, como las tetraciclinas, el cloranfenicol y los antibióticos de amplio espectro no absorbibles**, pueden reducir la absorción intestinal de metotrexato o interferir con la circulación enterohepática debido a la inhibición de la flora intestinal o a la supresión del metabolismo bacteriano.

En caso de **(pre)tratamiento con medicamentos que puedan producir efectos adversos sobre la médula ósea** (como derivados de amidopirina, cloranfenicol, fenitoína, pirimetamina, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, citostáticos), se deberá considerar la posibilidad de trastornos hematopoyéticos graves debido al tratamiento con metotrexato.

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.

Por otra parte, la administración concomitante de **medicamentos que contengan ácido fólico o de preparados vitamínicos que contengan ácido fólico o derivados** puede afectar a la eficacia del metotrexato.

Aunque la combinación de metotrexato y **sulfasalacina** puede mejorar la eficacia del metotrexato debido a la inhibición de la síntesis de ácido fólico por la sulfasalacina, 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.

El metotrexato puede reducir el aclaramiento de **teofilina**. Por lo tanto, los niveles sanguíneos de teofilina se deben monitorizar durante la administración concomitante de metotrexato.

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.

El uso combinado de metotrexato y **leflunomida** puede incrementar el riesgo de pancitopenia. El metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de **mercaptapurinas**. Por tanto, la combinación de estos fármacos podría requerir un ajuste de dosis.

Se han descrito casos de supresión de la médula ósea y de disminución de los niveles de folato en la administración concomitante de **triamtereno** y metotrexato.

La **amiodarona** ha producido lesiones cutáneas ulcerantes en pacientes que reciben metotrexato para el tratamiento de la psoriasis.

Algunos pacientes con psoriasis han reportado cáncer de piel con metotrexato y **tratamiento PUVA**.

La radioterapia durante el uso de metotrexato puede aumentar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos o de los huesos.

Durante el tratamiento con metotrexato no se debe llevar a cabo la **vacunación** simultánea con **vacunas vivas** (ver sección 4.4).

Se ha informado que la administración concomitante de **levetiracetam** y metotrexato reduce la eliminación del metotrexato, lo que resulta en un aumento o prolongación de la concentración de metotrexato en sangre a niveles potencialmente tóxicos. Los niveles de metotrexato y levetiracetam en la sangre deben monitorizarse cuidadosamente en los pacientes tratados concomitantemente con los dos medicamentos.

#### **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 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 excluir, con certeza, la existencia de un embarazo tomando las medidas adecuadas, por ejemplo, una prueba de embarazo. Durante el tratamiento se deben repetir 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 prevención y planificación del embarazo.

##### Anticoncepción masculina

Se desconoce si el metotrexato está presente en el semen. En estudios en animales se ha visto que 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 aborto tras la exposición paterna al 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 interrupción de metotrexato. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento ni durante los 6 meses posteriores a la suspensión de 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 en el niño asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías para confirmar que el desarrollo fetal es normal.

En estudios realizados en animales, el 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 un 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 medicamentos distintos a metotrexato.
- Se observaron malformaciones congénitas graves en el 6,6 % de nacidos vivos de mujeres expuestas a un 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 a metotrexato a dosis de más de 30 mg/semana durante el embarazo, pero caben esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas.

En los casos en los que se interrumpió el tratamiento con metotrexato antes de la concepción, se han notificado embarazos normales.

### Lactancia

Como el metotrexato se excreta en la leche materna y puede producir toxicidad en el lactante, el tratamiento está contraindicado durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3). Si su uso es necesario durante el periodo de lactancia, 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 y amenorrea en humanos. Estos efectos parecen ser reversibles, tras la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

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

Dado que durante el uso del metotrexato pueden producirse reacciones adversas del sistema nervioso central, como fatiga y vértigo, la capacidad de conducir y/o manejar maquinaria puede verse afectada en casos aislados (ver sección 4.8). Esto se aplica en mayor medida en relación con el alcohol.

## **4.8. Reacciones adversas**

La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas normalmente dependen de la dosis y de la frecuencia de administración de metotrexato. Dado que las reacciones adversas graves se pueden producir incluso en dosis bajas y en cualquier momento durante el tratamiento, 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. Sin embargo, algunas de las reacciones adversas nombradas a continuación pueden provocar la muerte súbita en casos muy raros. Si aparecen tales reacciones adversas, se deberá reducir la dosis o interrumpir el tratamiento dependiendo de la severidad y la intensidad 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 notificadas más frecuentes son trombocitopenia, leucopenia, dolor de cabeza, vértigo, tos, pérdida de apetito, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estomatitis ulcerosa (sobre todo en las primeras 24-48 horas después de la administración de metotrexato), aumento de las enzimas hepáticas y bilirrubina, alopecia, disminución del aclaramiento de creatinina, fatiga y malestar general.

La estomatitis ulcerosa suele ser el primer signo de toxicidad.

Las frecuencias en esta tabla se definen utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas
Infecciones e infestaciones		Herpes zoster	Infecciones oportunistas (pueden ser mortales en algunos casos)	Sepsis (incluyendo la muerte)	Herpes simple, hepatitis, histoplasmosis, criptococosis, infección por citomegalovirus (incluyendo neumonía), herpes simple diseminado, nocardiosis, neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> *	Neumonía, reactivación de la infección por hepatitis B y empeoramiento de la infección por hepatitis C
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Linfomas malignos*			Cáncer de piel (ver también sección 4.5)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, leucopenia	Anemia, pancitopenia, mielosupresión, agranulocitosis		Anemia megaloblástica	Anemia aplásica, eosinofilia, neutropenia, linfadenopatías (parcialmente reversible), trastornos linfoprolifera	

					tivos (véase la “descripción ” más adelante)	
Trastornos del sistema inmunitario			Reacciones alérgicas hasta shock anafiláctico, inmunosupresión		Hipogammaglobulinemia	
Trastornos del metabolismo y nutrición			Diabetes mellitus			
Trastornos psiquiátricos			Depresión	Cambios del estado de ánimo, trastornos transitorios de la percepción		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, vértigo	Somnolencia, parestesia	Hemiparesia, confusión, convulsiones, leucoencefalopatía/encefalopatía*	Paresia, trastornos del habla, incluyendo disartria y afasia	Dolor y miastenia en las extremidades disgeusia (sabor metálico), meningitis aséptica aguda, meningismo (parálisis, vómitos), síndrome del nervio craneal, parestesia / hipoestesia	Neurotoxicidad, aracnoiditis, paroplejia, estupor, ataxia, demencia, aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo
Trastornos oculares		Conjuntivitis		Trastornos visuales (parcialmente graves), trombosis de la vena retiniana	Edema periorbitario, blefaritis, epífora, fotofobia, ceguera transitoria, pérdida de la visión	Retinopatía

Trastornos cardiacos					Pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico	
Trastornos vasculares			Vasculitis, vasculitis alérgica	Hipotensión, episodios tromboembólicos (incluidas trombosis arterial y cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, )		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Complicaciones pulmonares debidas a alveolitis intersticial /neumonitis y muertes relacionadas (independientemente de la dosis y de la duración del tratamiento con metotrexato)	Fibrosis pulmonar, derrame pleural	Faringitis, paro respiratorio, embolia pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial crónica, asma tipo bronquial con tos, disnea, hallazgos patológicos en la prueba de función pulmonar	Hipoxia, hemorragia alveolar pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Pérdida de apetito, diarrea (especialmente durante las primeras 24-48 horas tras la administración de metotrexato)		Úlceras y hemorragias gastrointestinales, pancreatitis	Enteritis, melena, gingivitis	Hematemesis	Peritonitis no infecciosa, megacolon tóxico, perforación intestinal, glositis



	, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceración de la membrana mucosa de la boca y la garganta (especialmente durante las primeras 24-48 horas tras la administración de metotrexato)					
Trastornos hepatobiliares (ver también las notas sobre la biopsia hepática en la sección 4.4)	Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fosfatasa alcalina y bilirrubina)		Hepatotoxicidad, esteatosis hepática, fibrosis hepática crónica y hepatocirrosis, descenso de la albúmina sérica	Hepatitis aguda	Necrosis hepática aguda, degeneración aguda del hígado, fallo hepático	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Exantema, eritema, prurito, fotosensibilidad, úlcera cutánea	Como fenómenos tóxicos graves: erupción herpetiforme de la piel, síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)*, urticaria,	Acné, petequias, equimosis, eritema multiforme, erupciones cutáneas eritematosas, aumento de los cambios de pigmentación de las uñas, onicólisis	Paroniquia aguda, forunculosis, telangiectasia	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), dermatitis, exfoliación de la piel / dermatitis exfoliativa

			aumento de la pigmentación de la piel, nodulosis, alteración de la cicatrización de las heridas, lesiones dolorosas de la placa psoriásica			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia, mialgia, osteoporosis	Fracturas de esfuerzo		Osteonecrosis, osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)
Trastornos renales y urinarios	Disminución del aclaramiento de creatinina		Nefropatía, fallo renal, cistitis con ulceración (posiblemente con hematuria), trastorno de la micción, disuria, oliguria, anuria	Hiperuricemia, concentraciones séricas de urea y creatinina elevadas, azotemia	Hematuria, proteinuria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Malformación fetal	Aborto	Muerte fetal	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Inflamación y ulceración de la vagina	Oligospermia transitoria, trastornos transitorios de la menstruación	Alteración de la ovogénesis/espermatogénesis*, infertilidad*, alteraciones del ciclo, pérdida de la libido,	Disfunción urogenital

					impotencia, ginecomastia, secreción vaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el punto de administración	Astenia		Pirexia			Dolor de pecho, escalofríos, necrosis en la zona de inyección, edema

\*Para efectos graves no deseados, ver sección 4.4.

#### Descripción de reacciones adversas determinadas

Linfoma/Alteraciones linfoproliferativas: se han notificado casos individuales de linfoma y otros trastornos linfoproliferativos que, en varios casos, remitieron después de interrumpir el tratamiento con metotrexato.

Cuando metotrexato se administra por vía intramuscular, pueden producirse de forma poco frecuente, en el lugar de la inyección, reacciones adversas locales (sensación de quemazón) o daño local (formación de abscesos estériles, destrucción del tejido adiposo). La administración subcutánea de metotrexato es bien tolerada localmente. Solo se observaron reacciones cutáneas leves, disminuyendo durante la terapia.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 experiencia post-comercialización ha demostrado que la sobredosis de metotrexato generalmente se produce después del uso oral, pero también después del uso intravenoso o intramuscular. En los informes sobre la sobredosis oral, la dosis semanal fue tomada inadvertidamente a diario (como dosis total o dividida en varias dosis únicas).

Los síntomas después de una sobredosis afectan principalmente a los sistemas hematopoyético y gastrointestinal. Los síntomas incluyen leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras orales, náuseas, vómitos, úlceras gastrointestinales y hemorragia digestiva. Algunos pacientes no mostraron signos de intoxicación.

Se han comunicado muertes como resultado de una sobredosis. En estos casos también se ha notificado sepsis, choque séptico, fallo renal y anemia aplásica.

#### **Tratamiento en caso de sobredosis**

El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar los efectos adversos tóxicos del metotrexato.

Si los leucocitos disminuyen a dosis bajas de metotrexato, por ejemplo, 6-12 mg de folinato de calcio pueden ser inyectados por vía intravenosa o intramuscular tan pronto como sea posible, seguido de varias veces (al menos 4 veces) la misma dosis en intervalos de 3-6 horas.

Con el aumento del intervalo de tiempo entre el uso del metotrexato y el folinato de calcio, la eficacia del folinato de calcio disminuye. Para determinar la dosis óptima y la duración del uso del folato de calcio, se requiere el seguimiento de los niveles séricos de metotrexato.

En caso de sobredosis masiva podría ser necesaria la hidratación y la alcalinización de la orina para prevenir la precipitación del metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. Si la intoxicación se debe a un retraso considerable en la eliminación (niveles séricos de metotrexato), por ejemplo, como consecuencia de una insuficiencia renal aguda, puede tomarse en consideración la hemodiálisis y/o la hemoperfusión. Se ha comunicado aclaramiento eficaz del metotrexato con hemodiálisis aguda intermitente, usando un dializador de alto flujo.

Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal han demostrado mejorar la eliminación del metotrexato.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, otros inmunosupresores, código ATC: L04AX03.

El metotrexato es un análogo del ácido fólico que pertenece a la serie de los antimetabolitos. Forma parte parcialmente en un sistema de transporte activo en la célula para ácido fólico reducido y se une allí firmemente. El metotrexato inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa y, por lo tanto, inhibe la síntesis de ADN y ARN. Actualmente no está claro si la eficacia del metotrexato en la artritis reumatoide se debe a un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor. El dihidrofolato debe ser reducido a tetrahidrofolato por esta enzima antes de que se pueda utilizar como transportador de grupos C1 en la síntesis de nucleótidos purínicos y timidilatos. Por lo tanto, el metotrexato causa una acumulación de folatos celulares e inhibe la síntesis de ADN, la reparación de ADN y la replicación celular. La síntesis de timidilatos se ve inhibida por concentraciones extracelulares de metotrexato libre desde  $10^{-8}$  mol/l y la síntesis de purinas, desde  $10^{-7}$  mol/l. La afinidad de la dihidrofolato reductasa por el metotrexato es significativamente mayor que su afinidad por el ácido fólico o ácido dihidrofólico, de forma que incluso administrando grandes cantidades de ácido fólico al mismo tiempo que metotrexato, no revierten los efectos del metotrexato. Además, el metotrexato parece causar un aumento en el desoxiadenosina trifosfato intracelular, que se cree que inhibe la reducción de ribonucleótidos y la polinucleótido ligasa, una enzima involucrada en la síntesis y reparación de ADN.

Los tejidos que proliferan activamente, como células malignas, médula ósea, células fetales, mucosa oral e intestinal, espermatogonias y células de la vejiga, son, en general, más sensibles a este efecto del metotrexato.

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

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### *Absorción*

Tras su administración oral, el metotrexato se absorbe en el tracto gastrointestinal. Cuando se administra en dosis bajas ( $7,5 \text{ mg/m}^2$  a  $80 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal), el metotrexato tiene una biodisponibilidad media de aproximadamente el 70%, aunque puede haber variaciones considerables inter e intraindividuales (25-100%). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1-2 horas. Las administraciones subcutánea, intravenosa e intramuscular demostraron una biodisponibilidad similar.

Tras la administración intramuscular, el metotrexato es absorbido rápida y completamente. Los niveles séricos máximos se alcanzan en 0,25-2 h.

#### *Distribución*

Tras la administración intravenosa, el volumen inicial de distribución es aproximadamente  $0,18 \text{ l/kg}$  (18% del peso corporal) y el volumen de distribución en el estado estacionario se sitúa aproximadamente entre  $0,4$ - $0,8 \text{ l/kg}$  (del 40 al 80% del peso corporal). El metotrexato compete con los folatos reducidos por el transporte activo a través de las membranas celulares mediado por transportador. A concentraciones séricas

de más de 100  $\mu\text{mol/l}$ , la difusión pasiva se convierte en el mecanismo de transporte principal, a través del cual se alcanzan concentraciones intracelulares efectivas.

Aproximadamente el 50% del metotrexato se une a proteínas.

El metotrexato alcanza las concentraciones máximas en los riñones, vesícula biliar, bazo, hígado, piel e intestino delgado y grueso. El metotrexato pasa lentamente al llamado “tercer espacio” (derrames pleurales y ascitis) y se libera desde aquí de forma retardada (¡lo cual puede conllevar un posible aumento en la toxicidad!). El metotrexato pasa al líquido cefalorraquídeo en cantidades mínimas cuando se administra en dosis bajas. Cuando se administró en dosis altas (300 mg/kg de peso corporal), se midieron concentraciones entre 4 y 7  $\mu\text{g/ml}$  en el líquido cefalorraquídeo. Se encontraron bajos niveles de metotrexato en la saliva y en la leche, y también traspasó la barrera placentaria.

#### *Biotransformación*

A dosis bajas, el metotrexato no parece sufrir un metabolismo significativo. Tras la administración de dosis altas, el metotrexato es metabolizado intrahepáticamente a 7-hidroximetotrexato y ácido 2,4-diamino-10-metilpteroico, e intracelularmente a poliglutamatos de metotrexato, que pueden reformarse en metotrexato por enzimas hidrolasa. Los metabolitos poliglutamato son inhibidores de la dihidrofolato reductasa y la timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en el tejido durante un tiempo más largo. La retención y acción prolongada de estos metabolitos activos varía entre diferentes células, tejidos y tumores.

Cuando se utilizan dosis de metotrexato ( $\leq 30 \text{ mg/m}^2$  (superficie de área corporal)), la vida media final es aproximadamente de 3 a 10 horas. Para tratamientos a altas dosis, la vida media final es de 8 a 15 horas.

Los pacientes pediátricos tratados con metotrexato para la AIJ (3,75-26,2  $\text{mg/m}^2$  de superficie de área corporal) tuvieron una vida media final de 0,9-2,3 horas.

#### *Eliminación*

La eliminación de metotrexato se produce principalmente a través de la vía renal, por filtración glomerular y secreción activa en el túbulo proximal y depende de la dosificación y forma de administración. Tras la administración intravenosa, el 80-90% de la dosis administrada se excreta en orina de forma inalterada en 24 horas. La excreción biliar se ve limitada a un máximo del 10% de la dosis administrada. El metotrexato está sujeto a una pronunciada circulación enterohepática, de forma que un máximo del 10% de la dosis administrada, se elimina por heces.

Después de la administración intravenosa, el metotrexato es eliminado tras unos minutos de distribución durante una segunda fase de 12-24 horas, con una semivida plasmática de 2-3 horas y durante una tercera fase con una semivida plasmática de 12-24 horas. Si la función renal está comprometida, se puede esperar un retraso en la eliminación, lo que podría resultar en graves efectos adversos. Se encontró una buena correlación entre el aclaramiento de metotrexato y el aclaramiento de creatinina endógena. El aclaramiento total de metotrexato es de 12 l/h de media, pero varía ampliamente y se ve generalmente disminuida a dosis más altas. El retraso en la eliminación es una de las principales causas de toxicidad de metotrexato. Actualmente se desconocen las limitaciones en la eliminación cuando la función hepática está dañada.

### **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**

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 sódico  
Hidróxido sódico (para ajuste de pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

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

2 años.

El producto debe utilizarse inmediatamente tras su apertura. Ver sección 6.6.

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

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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

Bertanel está disponible en jeringas precargadas de vidrio incoloro (tipo I de acuerdo con la F. Eur.) y de 1,25 ml, 2,25 ml o 3,00 ml de capacidad, con tapón de elastómero y émbolo de elastómero.

Tamaño de envase:

1 x 0,75 ml, 4 x 0,75 ml, 5 x 0,75 ml  
1 x 1,0 ml, 4 x 1,0 ml, 5 x 1,0 ml  
1 x 1,5 ml, 4 x 1,5 ml, 5 x 1,5 ml  
1 x 2,0 ml, 4 x 2,0 ml, 5 x 2,0 ml

agujas de inyección de un solo uso y algodones con alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

La manipulación y eliminación del medicamento debe realizarse igual que con otros preparados citotóxicos y de acuerdo con los requisitos nacionales. Si alguna mujer del personal sanitario está embarazada, no deberá manipular y/o administrar Bertanel.

Para un solo uso. Desechar cualquier resto de solución sin utilizar.

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 para agentes citotóxicos.

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

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG,  
Mondseestrasse 11,  
A-4866 Unterach, Austria

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

Bertanel 7,5 mg/0,75 ml, solución inyectable en jeringa precargada: 71.784  
Bertanel 10 mg/ 1 ml, solución inyectable en jeringa precargada: 71.400  
Bertanel 15 mg/1,5 ml, solución inyectable en jeringa precargada: 71.785

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

Fecha de la primera autorización: Enero 2010  
Fecha de la última renovación: Junio 2019

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

03/2021