

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metotrexato Semanal Cipla 2,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2,5 mg de metotrexato.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 12,50 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Cada comprimido contiene 0,076 mg de sodio

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Comprimido de 2,5 mg: comprimidos no recubiertos, amarillos, circulares, biconvexos, con unas dimensiones de 4,50 mm ± 0,2 mm y lisos por ambas caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Artritis reumatoide activa en pacientes adultos.
- Formas graves de psoriasis discapacitante recalcitrante que no responde adecuadamente a otras formas de terapia como la fototerapia, PUVA, y retinoides y artritis psoriásica grave en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Advertencia importante respecto a la posología de Metotrexato Cipla comprimidos (metotrexato):

En el tratamiento de enfermedades reumáticas, o enfermedades de la piel que requieren una dosificación una vez a la semana, metotrexato 2,5 mg comprimidos (metotrexato) **solo se debe tomar una vez a la semana**. Los errores de administración durante el uso de metotrexato comprimidos (metotrexato) pueden producir reacciones adversas graves, incluida la muerte. Lea con mucha atención esta sección de la ficha técnica.

. Metotrexato solo debe ser prescrito por médicos con experiencia en las características del medicamento y su mecanismo de acción. Metotrexato se administra una vez a la semana

Debe advertirse explícitamente al paciente que metotrexato se administra sólo **una vez a la semana**.

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

La dosis recomendada inicial es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana. En función de la actividad individual de la enfermedad y la tolerabilidad de los pacientes, la dosis puede incrementarse gradualmente en 2,5 mg por semana

Artritis reumatoide

La dosis habitual es de 7,5 a 15 mg una vez a la semana. La dosis semanal puede dividirse en tres dosis administradas en 24 horas. El calendario de tomas puede ajustarse gradualmente para alcanzar una respuesta óptima, pero no se deben exceder los 20 mg semanales. Posteriormente la dosis se debe reducir hasta la menor dosis efectiva posible que en la mayoría de los casos se alcanzará en 6 semanas.

Psoriasis

Antes de comenzar el tratamiento es aconsejable administrar al paciente una dosis de prueba de entre 2,5 y 5 mg para excluir efectos tóxicos inesperados. Si una semana después, las pruebas de laboratorio apropiadas son normales, puede iniciarse el tratamiento. La dosis habitual es de 7,5 a 15 mg una vez a la semana. La dosis semanal planificada puede administrarse distribuida en tres tomas en un periodo de 24 horas. En caso de necesidad la dosis semanal total se puede incrementar hasta los 25 mg. Posteriormente debe reducirse hasta la dosis efectiva más baja según la respuesta terapéutica, que en la mayoría de los casos se alcanza a las 4 u 8 semanas.

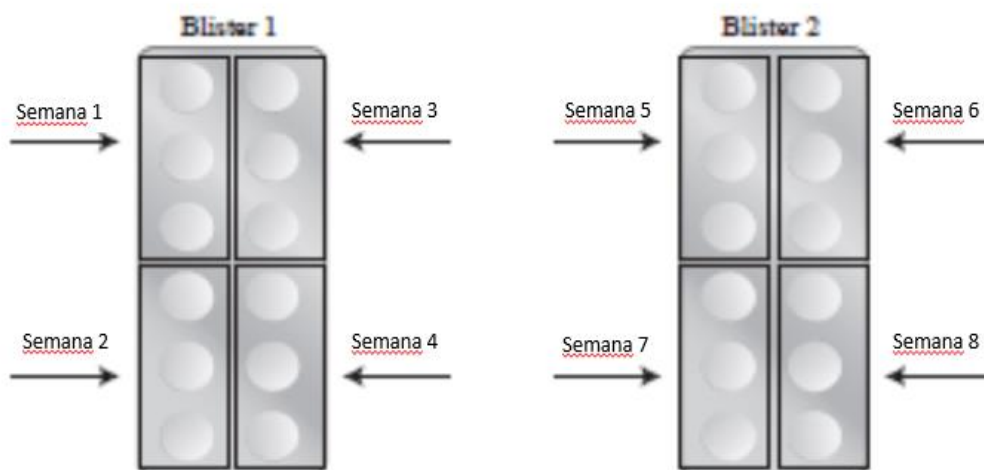
Se debe informar completamente al paciente de los riesgos existentes y el médico debe prestar especial atención a la aparición de toxicidad hepática mediante la realización de análisis hepáticos antes de iniciar el tratamiento con metotrexato y su repetición a intervalos de 2 a 4 semanas durante el tratamiento. El objetivo del tratamiento debe ser reducir la dosis a la más baja posible con el periodo de descanso más largo posible. El uso de metotrexato puede permitir la vuelta al tratamiento tópico convencional que se debe promover.

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

Artritis reumatoide y psoriasis

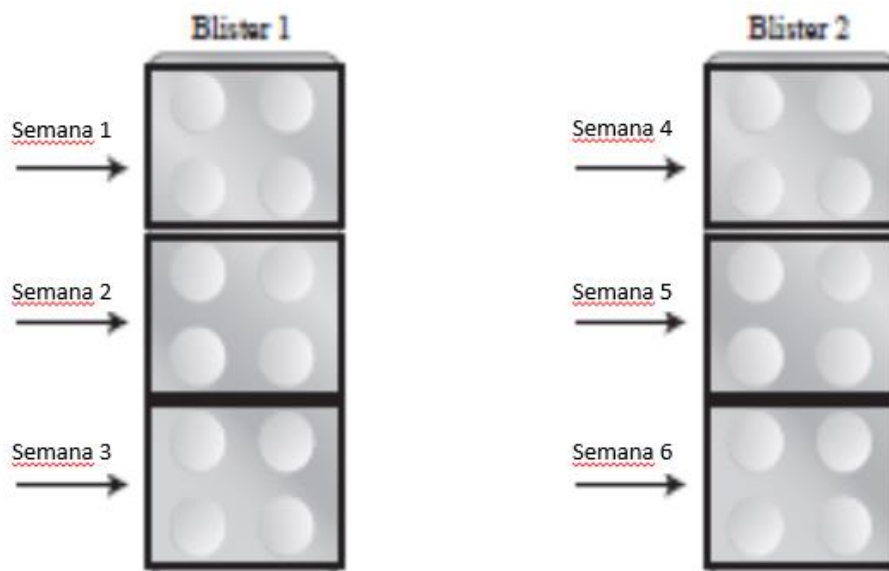
La dosis inicial en adultos es de 3 comprimidos de 2,5mg (7,5mg) **una vez a la semana**. Por tanto, el envase de Metotrexato Cipla que contiene 24 comprimidos cubre el tratamiento de 8 semanas, distribuyendo los comprimidos de la siguiente forma:

Dosis inicial: 3 comprimidos de 2,5mg por semana (7.5 mg por semana)



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

Posología aumentada: 4 comprimidos de 2,5mg por semana (10 mg por semana)



Edad avanzada

Metotrexato se debe usar con extrema precaución en pacientes de edad avanzada, se debe considerar una reducción de la dosis debido a la disminución de la función hepática o renal y a la menor reserva de folatos que se produce con el aumento de la edad.

Insuficiencia renal

Metotrexato se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.3 y 4.4). La dosis debe ajustarse como se indica a continuación:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)		Dosis
≥60	100%	
30-59	50%	
< 30		No usar Metotrexato

Insuficiencia hepática

Metotrexato no se debe administrar o se debe hacer con gran precaución a pacientes con enfermedad hepática significativa previa o actual, especialmente si es debida al alcohol (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

Como la vida media del metotrexato puede prolongarse hasta 4 veces la duración normal en pacientes con un tercer espacio de distribución se puede requerir una reducción de la dosis, o en algunos casos, la interrupción de la administración de metotrexato.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al metotrexato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave
- Alcoholismo
- Pacientes con insuficiencia renal grave
- Discrasias sanguíneas pre-existentes, como la hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa
- Infecciones crónicas o agudas graves y síndromes de inmunodeficiencia

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (ver sección 4.6).
- Durante el tratamiento con metotrexato no se deben realizar simultáneamente vacunaciones con vacunas de microorganismos vivos.
- Estomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dosificación en el tratamiento de la artritis reumatoide, la psoriasis y la artritis psoriásica:

Los pacientes deben ser informados claramente de que en el tratamiento de la psoriasis y la artritis reumatoide la administración del tratamiento es una vez a la semana.

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

El médico se debe asegurar que los pacientes comprenden que Metotrexato Cipla comprimidos sólo se debe tomar una vez a la semana.

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

Advertencias

Metotrexato debe ser utilizado solo por médicos experimentados en quimioterapia antimetabolito.

Los pacientes deben ser monitorizados apropiadamente durante el tratamiento para poder identificar los signos de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas y evaluarlas lo antes posible.

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves o incluso fatales, los pacientes deben ser correctamente informados por el médico que los trate de los riesgos involucrados (incluyendo los primeros signos y síntomas de toxicidad) y las medidas de seguridad recomendadas. Se debe informar a los pacientes que deben notificar al médico de inmediato si se presenta algún síntoma de sobredosis y que los síntomas de la sobredosis deben controlarse (incluidas las pruebas de laboratorio periódicas)

Las dosis mayores de 20 mg se han asociado con un aumento sustancial de la toxicidad; especialmente depresión de la médula ósea.

Debido al retraso en la excreción del metotrexato en pacientes con insuficiencia renal, estos pacientes deben ser tratados con especial precaución y solo con dosis bajas de metotrexato (ver secciones 4.2 y 4.3).

El metotrexato debe utilizarse solo con mucha precaución, si es necesario, en pacientes con una enfermedad hepática significativa, particularmente si esto está o ha estado relacionado con el alcohol (ver secciones 4.2 y 4.3).

La administración concomitante de FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ej. leflunomida) hepatotóxicos o hematotóxicos, no es aconsejable.

Puede aparecer neumonitis intersticial aguda o crónica, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han comunicado casos de muerte. Los síntomas típicos incluyen disnea, tos (especialmente una tos seca no productiva), dolor torácico y fiebre, por las que los pacientes deben ser monitorizados en cada una de las visitas de seguimiento que se realicen. Los pacientes deben ser informados sobre el riesgo de contraer neumonitis y ser advertidos de la necesidad de contactar con su médico inmediatamente si desarrollan tos o disnea persistente. No se debe administrar metotrexato a pacientes con síntomas pulmonares y se realizará una completa investigación (incluyendo radiografía de tórax) para excluir la infección y los tumores. Si se sospecha que el uso

de metotrexato ha provocado una enfermedad pulmonar se debe iniciar un tratamiento con corticosteroides y el tratamiento con metotrexato no debe reiniciarse.

Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato, como la neumonitis, pueden ocurrir de forma aguda y en cualquier momento durante el tratamiento, no siempre son completamente reversibles y ya se han observado en todas las dosis (incluidas las dosis bajas de 7,5 mg a la semana).

Además, se ha notificado con metotrexato hemorragia alveolar pulmonar cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas. Este acontecimiento, también, se puede asociar a vasculitis y otras comorbilidades. Cuando se sospeche de hemorragia alveolar pulmonar se deben considerar pruebas complementarias rápidas para confirmar el diagnóstico.

Se han comunicado muertes asociadas al uso de metotrexato en el tratamiento de la psoriasis.

Para el tratamiento de la psoriasis, el uso de metotrexato debería restringirse a la psoriasis grave recalcitrante e incapacitante que no responde adecuadamente a otras formas de tratamiento, pero solo cuando el diagnóstico ha sido establecido mediante una biopsia y/o después de una consulta dermatológica.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos, durante y después del tratamiento. Si se produce un descenso significativo de los glóbulos blancos o de las plaquetas, se debe cesar inmediatamente el tratamiento con metotrexato. Los pacientes deben ser informados sobre la necesidad de notificar todos los signos o síntomas que puedan sugerir una infección.

Metotrexato puede ser hepatotóxico, especialmente en dosis elevadas o en terapias prolongadas. Se han comunicado casos de atrofia hepática, necrosis, cirrosis, cambios en el perfil lipídico y fibrosis periportal. Dado que los cambios pueden aparecer sin signos previos de toxicidad gastrointestinal o hematológica, es imperativa la determinación previa de la función hepática antes del inicio del tratamiento y la monitorización regular durante la terapia.

Análisis de función hepática:

Se debe prestar particular atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no se debe empezar o se debe interrumpir si se presenta alguna anomalía en los análisis de la función hepática o en la biopsia hepática o se desarrolla durante la terapia. Esas alteraciones deben volver a su estado normal en un plazo de dos semanas, tras las que puede comenzar de nuevo el tratamiento como establezca el médico.

Control de enzimas hepáticas en suero:

Se han comunicado en pacientes con una frecuencia del 13 – 20 % aumentos temporales de las transaminasas de 2 a 3 veces el límite superior normal. Se debe considerar una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento en caso de un aumento constante de las enzimas hepáticas.

Debido a los potenciales efectos tóxicos en el hígado, no se deben tomar medicamentos hepatotóxicos adicionales durante el tratamiento con metotrexato salvo que sea absolutamente necesario y el consumo de alcohol debe ser evitado o reducido en gran medida (ver sección 4.5). Se debe realizar una estrecha

monitorización de las enzimas hepáticas en pacientes que tomen concomitantemente otros medicamentos hepatotóxicos (ej. leflunomida). De igual manera se debe tener en cuenta en los casos de administración simultánea de medicamentos hematotóxicos (ej. leflunomida). Se necesita mayor información para establecer si las pruebas de la función hepática en serie o las determinaciones del propéptido de colágeno tipo III son apropiadas para detectar hepatotoxicidad.

No hay evidencia que indique la necesidad de realizar biopsias hepáticas para controlar la hepatotoxicidad en las indicaciones reumatológicas. Para pacientes con psoriasis es controvertida la necesidad de una biopsia de hígado antes y durante el tratamiento. La necesidad de biopsia de hígado debe evaluarse caso por caso y deben seguirse las recomendaciones nacionales. Esta evaluación debe diferenciar a aquellos pacientes que no tienen factores de riesgo de aquellos que si tienen factores de riesgo tales como consumo excesivo de alcohol, elevación persistente de las enzimas hepáticas, historia de enfermedad hepática, historia familiar de enfermedad hepática hereditaria, diabetes mellitus, obesidad e historia de exposición significativa a sustancias hepatotóxicas o químicos y tratamiento prolongado con metotrexato o dosis acumulativas de 1,5 g o más.

La función renal debe ser monitorizada antes, durante y después del tratamiento mediante pruebas de la función renal y análisis de orina. Si aumenta la creatinina sérica, se debe reducir la dosis. Como el metotrexato se excreta predominantemente por vía renal, se pueden esperar mayores concentraciones en casos de insuficiencia renal, lo que puede provocar reacciones adversas graves. En casos de posible insuficiencia renal (por ejemplo, en pacientes de edad avanzada), se requiere una monitorización más estrecha. Esto se aplica particularmente a la administración conjunta de medicamentos que afectan a la excreción de metotrexato, causan daño renal (por ejemplo, AINEs) o pueden conducir a trastornos hematopoyéticos. En pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda la administración concomitante de AINEs. La deshidratación también puede potenciar la toxicidad del metotrexato.

Diarrea y estomatitis ulcerativa son frecuentemente efectos tóxicos y requieren la interrupción de la terapia, si no podría producirse enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal. Después de la aparición de hematemesis, heces de color negro o sangre en las heces, se debe suspender el tratamiento.

Además, otras condiciones que conducen a la deshidratación, como la emesis, la diarrea o la estomatitis, pueden aumentar la toxicidad del metotrexato debido a los niveles elevados del principio activo. En estos casos, el uso de metotrexato debe interrumpirse hasta que cesen los síntomas. Es importante determinar cualquier aumento en los niveles de sustancia activa dentro de las 48 horas del tratamiento, de lo contrario puede producirse una toxicidad irreversible por metotrexato.

Metotrexato tiene cierta actividad inmunosupresora y puede disminuir la respuesta inmunológica a la vacunación concomitante. La vacunación con vacunas vivas debe evitarse durante el tratamiento.

Los efectos inmunosupresores del metotrexato deben ser tenidos en cuenta cuando las respuestas inmunes de los pacientes son importantes o esenciales. Se debe tener especial atención en los casos de infecciones crónicas inactivas (ej. herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B o C) por su posible activación.

Se recomienda la realización de radiografías pectorales antes del inicio del tratamiento con metotrexato.

Los derrames pleurales y la ascitis deben ser drenados antes del inicio del tratamiento con metotrexato.

Se han comunicado reacciones adversas graves, incluyendo casos de muerte, con la administración concomitante de metotrexato (generalmente a altas dosis) y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

En el tratamiento de la artritis reumatoide, se pueden mantener los tratamientos con ácido acetilsalicílico, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y con pequeñas dosis de esteroides. Sin embargo, se debe tomar en consideración que la coadministración de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y metotrexato puede provocar un aumento de la toxicidad. La dosis de esteroides puede ser reducida gradualmente en pacientes que muestren una respuesta terapéutica a la terapia con metotrexato.

La interacción entre metotrexato y otros agentes antirreumáticos, como el oro, penicilaminahidroxiquina, sulfasalazina, y otros agentes citotóxicos, no han sido estudiados de manera exhaustiva, y la coadministración puede provocar un aumento de la frecuencia de reacciones adversas.

Se ha comunicado en raras ocasiones, la aparición de pancitopenia megaloblástica aguda en la administración concomitante con antagonistas de folato como trimetoprim/sulfametoxazol.

Si metotrexato produce una toxicidad grave los pacientes deben ser tratados con ácido fólico. En pacientes con artritis reumatoide o psoriasis, el ácido fólico o suplementos de ácido fólico pueden reducir la toxicidad del metotrexato, tales como síntomas gastrointestinales, estomatitis, alopecia y enzimas hepáticas elevadas.

Se recomienda controlar los niveles de vitamina B12 antes de iniciar la administración de suplementos de ácido fólico, particularmente en adultos mayores de 50 años, ya que la ingesta de ácido fólico puede enmascarar una deficiencia de vitamina B12. Dado que se han producido casos de encefalopatía/leucoencefalopatía en pacientes con cáncer tratados con metotrexato, esto tampoco puede descartarse en pacientes con indicaciones no cancerosas.

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 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.

Precauciones

Antes de comenzar o reiniciar el tratamiento con metotrexato tras un periodo de descanso, debe realizarse una evaluación de la funciones renal, hepática y de la médula ósea mediante historia clínica, exámenes físicos y análisis clínicos.

La toxicidad sistémica del metotrexato también puede ser mejorada en pacientes con disfunción renal, ascitis u otros derrames debidos a la prolongación de la vida media sérica.

El tratamiento debe interrumpirse cuando en los pacientes, tratados con dosis bajas de metotrexato, aparecen linfomas. La falta de signos de regresión espontánea del linfoma requiere el inicio de una terapia citotóxica.

Los pacientes en tratamiento deben ser apropiadamente supervisados para que los signos y síntomas de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan ser detectados y evaluados sin el menor retraso. Son esenciales estudios hematológicos pre-tratamiento y periódicos para un uso seguro del metotrexato en quimioterapia debido a su efecto común de supresión hematopoyética. Puede aparecer sin preaviso cuando un paciente está tratado con una aparente dosis segura, y cualquier disminución en el recuento de glóbulos indica la necesidad inmediata de interrumpir el uso del medicamento e instaurar una terapia adecuada.

En general, se recomienda la realización de los siguientes test clínicos como parte de la evaluación clínica esencial y de la adecuada monitorización de los pacientes seleccionados para el tratamiento con metotrexato: hemograma completo, hematocrito, análisis de orina, pruebas de la función renal, pruebas de la función hepática y placa de torax.

El propósito es determinar cualquier disfunción orgánica o insuficiencia de algún sistema. Los análisis deben realizarse antes de comenzar el tratamiento, con periodicidad adecuada durante el tratamiento y después de finalizar el mismo.

Metotrexato se une en parte a la albumina sérica tras la absorción, y su toxicidad puede aumentar debido al desplazamiento por algunos medicamentos como los salicilatos, sulfonamidas, fenitoína, y algunos antibacterianos como la tetraciclina, cloramfenicol y el ácido para-aminobenzoico. Estos fármacos, especialmente los salicilatos y las sulfamidas, ya sean antibacterianos, hipoglucémicos o diuréticos, no se deben administrar concurrentemente hasta que se conozca la importancia de estos hallazgos.

Los preparados vitamínicos que contengan ácido fólico u otros derivados pueden alterar la respuesta al metotrexato.

Metotrexato debe ser utilizado con extrema precaución en presencia/historia de infección, úlcera péptica, colitis ulcerosa, debilidad, y en personas de avanzada edad. Esta contraindicado su uso en pacientes con enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa. Si durante el tratamiento se produjera una intensa leucopenia se podría producir, o ser una amenaza, una infección bacteriana. En este caso se aconseja interrumpir el tratamiento e iniciar el tratamiento con antibióticos. En depresiones graves de la médula ósea, podría ser necesario realizar transfusiones de sangre o plaquetas.

La dermatitis inducida por radiación y las quemaduras solares pueden reaparecer cuando se está en tratamiento de metotrexato (reacción de recuerdo). Las lesiones psoriásicas pueden exacerbarse durante la

irradiación UV y la administración simultánea de metotrexato.

Se han notificado reacciones dermatológicas graves, ocasionalmente fatales, que incluyen necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) o síndrome de Stevens-Johnson después de dosis únicas o múltiples de metotrexato.

Advertencias sobre excipientes

Lactosa

El comprimido contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tras su absorción el metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica. Algunos medicamentos (ej. salicilatos, sulfonamidas, fenilbutazona, fenitoína, barbitúricos, tranquilizantes, anticonceptivos orales, derivados de amidopirina, ácido p-aminobenzoico, diuréticos tiazídicos, hipoglucemiantes orales y doxorubicina) disminuyen esta unión. En estas situaciones la toxicidad de metotrexato puede incrementarse con la coadministración. Dado que probenecid y otros ácidos orgánicos débiles, como los “diuréticos de asa” así como los pirazoles, reducen la secreción tubular, se debe tener especial cuidado cuando se administren conjuntamente estos medicamentos con metotrexato.

Los antibióticos tales como penicilinas, glucopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacino y cefalotina pueden, en casos aislados, reducir el aclaramiento renal de metotrexato, por lo que pueden aparecer concentraciones séricas aumentadas de metotrexato con toxicidad gastrointestinal y hematológica simultáneamente.

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

La coadministración de metotrexato con otros agentes potencialmente tóxicos para la nefrona, la sangre o el hígado (ej. leflunomida, sulfasalazina y alcohol) debe evitarse. Cuando se administre de manera combinada metotrexato con azatioprina o retinoides los pacientes deben ser controlados estrechamente.

El metotrexato en combinación con leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia.

No deberían administrarse AINE antes o de forma concomitante con dosis altas de metotrexato.

Se ha informado de la elevación y prolongación de los niveles séricos de metotrexato y de toxicidad hematológica y gastrointestinal tras la administración concomitante de AINE con dosis altas de metotrexato. Cuando se usan menores dosis de metotrexato, se ha observado en animales que estos medicamentos provocan una disminución de la secreción tubular de metotrexato, pudiendo aumentar su toxicidad. Adicionalmente a metotrexato, los pacientes con artritis reumatoide, han sido generalmente tratados también con AINE sin que hubiera ningún problema. Sin embargo, es importante señalar que la dosis de metotrexato utilizada en el tratamiento de la artritis reumatoide (7,5-15 mg/semana) es ligeramente inferior que la dosis usada para la psoriasis y que unas dosis mayores pueden provocar una toxicidad inesperada.

Los preparados vitamínicos u otros productos que contengan ácido fólico o sus derivados pueden cambiar la respuesta al metotrexato.

Bajo tratamiento o antes del tratamiento con sustancias que pueden tener efectos adversos en la médula ósea (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina) se debe considerar la posibilidad de trastornos hematopoyéticos marcados.

La administración concomitante de medicamentos que causan deficiencia de folato (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol) puede conducir a una mayor toxicidad por metotrexato. Por lo tanto, se debe tener especial cuidado en presencia de deficiencia de ácido fólico existente.

En la coadministración de metotrexato y triamtereno se ha informado de aparición de supresión de la médula ósea y reducción de las concentraciones de folato.

La administración de productos hematotóxicos adicionales (por ejemplo, metamizol) aumenta la probabilidad de efectos hematotóxicos graves del metotrexato.

Hay evidencias de que la coadministración de metotrexato y omeprazol prolonga la eliminación del metotrexato por vía renal. La coadministración de inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o pantoprazol, puede causar interacciones. En combinación con pantoprazol, se notificó un único caso de eliminación renal inhibida del metabolito 7-hidroximetrexato, con mialgia y escalofríos.

El metotrexato puede disminuir el aclaramiento de la teofilina; los niveles de teofilina deben ser monitorizados con el uso concurrente con metotrexato. Debe evitarse el consumo excesivo de bebidas que contienen cafeína o teofilina (café, refrescos que contienen cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato, ya que la eficacia del metotrexato puede reducirse debido a la posible interacción entre metotrexato y metilxantinas en los receptores de adenosina.

Se deben tener en cuenta las interacciones farmacocinéticas entre metotrexato, medicamentos anticonvulsivantes (niveles sanguíneos reducidos de metotrexato) y 5-florouracilo (aumento de la mitad de 5-florouracilo).

Sin embargo, se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que resulta en una concentración de metotrexato en sangre aumentada/prolongada a niveles potencialmente tóxicos. Los niveles de metotrexato y levetiracetam en sangre deben controlarse cuidadosamente en pacientes tratados concomitantemente con los dos fármacos.

El metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de la mercaptopurina. La combinación de ambos requiere un ajuste de la dosis.

Debido a su posible efecto sobre el sistema inmune, el metotrexato puede falsear los resultados de las vacunas y las pruebas (procedimientos inmunológicos para registrar la reacción inmune). Durante el tratamiento con metotrexato, no se debe realizar la vacunación concurrente con vacunas vivas (ver secciones 4.3 y 4.4).

Existe un riesgo de exacerbación de las convulsiones por disminución de la absorción digestiva de fenitoina por fármacos citotóxicos o un riesgo de aumento de la toxicidad o de pérdida de eficacia del medicamento citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por la fenitoina.

La ciclosporina puede potenciar la eficacia y la toxicidad del metotrexato. Cuando se usan de manera combinada existe un riesgo de excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

El uso de óxido nítrico potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, dando lugar a toxicidad en forma de mielosupresión imprevisible grave y estomatitis. Si bien este efecto se puede reducir mediante la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante.

La colestiramina puede incrementar la eliminación no renal del metotrexato por interrupción de la circulación enterohepática.

Debe tenerse en cuenta el retraso en el aclaramiento del metotrexato cuando se utilice en combinación con otros medicamentos citostáticos.

El uso de radioterapia durante la administración de metotrexato puede incrementar el riesgo de necrosis ósea o de tejidos blandos.

Particularmente en el caso de la cirugía ortopédica donde la susceptibilidad a la infección es alta, se debe usar con precaución una combinación de metotrexato con medicamentos inmunomoduladores.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento con metotrexato y deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con metotrexato y durante al menos 6 meses después (ver sección 4.4). Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a las mujeres en edad fértil del riesgo de malformaciones asociadas al metotrexato y se debe descartar, con certeza, la existencia de un embarazo tomando las medidas adecuadas, por ejemplo, una prueba de embarazo. Durante el tratamiento se repetirán las pruebas de embarazo cuando esté clínicamente indicado (p. ej., tras cualquier posible interrupción de la anticoncepción). Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre la prevención y la planificación del embarazo.

Anticoncepción masculina Se desconoce si metotrexato pasa al semen. En estudios en animales se ha demostrado que el metotrexato es genotóxico, de manera que no se puede descartar por completo el riesgo de efectos genotóxicos en los espermatozoides. Los datos clínicos limitados no indican un riesgo aumentado de malformaciones o abortos tras la exposición paterna a metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana). A dosis más altas, los datos existentes son insuficientes para estimar los riesgos de malformaciones o abortos tras la exposición paterna.

Como medida de precaución, se recomienda que los hombres sexualmente activos o sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 6 meses después de la suspensión del metotrexato. Los hombres no donarán semen durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes a la suspensión del metotrexato.

Embarazo

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones no oncológicas (ver sección 4.3). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con metotrexato o durante los seis meses siguientes, se debe prestar asesoramiento médico en relación al riesgo de efectos perjudiciales para el niño asociados con el tratamiento y se deben realizar exploraciones ecográficas para confirmar que el desarrollo del feto es normal.

En estudios realizados en animales, metotrexato ha mostrado toxicidad para la reproducción, en especial durante el primer trimestre (ver sección 5.3). El metotrexato ha demostrado un efecto teratógeno en humanos; se ha notificado que causa muerte fetal, abortos y/o anomalías congénitas (p. ej., craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central y relacionadas con las extremidades).

El metotrexato es un potente teratógeno para el ser humano, con mayor riesgo de abortos espontáneos, restricción del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo.

- Se han notificado abortos espontáneos en el 42,5 % de las mujeres embarazadas expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana), comparado con una tasa comunicada del 22,5 % en pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos del metotrexato.
- Se observaron malformaciones congénitas importantes en el 6,6 % de los nacidos vivos de mujeres expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana) durante el embarazo, comparado con, aproximadamente, el 4 % de los nacidos vivos de pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato.

No se dispone de datos suficientes sobre la exposición al metotrexato a dosis de más de 30 mg/semana durante el embarazo, pero cabe esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas. En los casos en los que se interrumpió el tratamiento con metotrexato antes de la concepción, se han notificado embarazos normales.

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.

Lactancia

Se ha detectado la presencia de metotrexato en la leche materna, por lo que está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Por lo tanto, la lactancia debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con metotrexato se pueden producir síntomas en el sistema nervioso central, como fatiga y mareo, que pueden tener una pequeña o moderada influencia en la capacidad para conducir o usar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas agudas están relacionadas, por lo general, con la dosis y frecuencia de administración, la forma de administración y la duración de la exposición.

Si ocurren reacciones adversas, se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y adoptar las medidas terapéuticas pertinentes, tales como administración de folinato cálcico (ver secciones 4.2 y 4.4). El tratamiento con metotrexato solo debe reanudarse con especial precaución, después de una cuidadosa consideración de la necesidad de tratamiento y con una mayor vigilancia de la posible recurrencia de la toxicidad.

Las reacciones adversas más graves a metotrexato incluyen supresión de la médula ósea, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, toxicidad renal, neurotoxicidad, eventos tromboembólicos, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson.

Las reacciones adversas al metotrexato observadas con mayor frecuencia incluyen trastornos gastrointestinales (por ejemplo, estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida de apetito) y resultados anormales de la función hepática (por ejemplo, aumento de la enzima alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), bilirrubina, alcalina fosfatasa). Otras reacciones adversas que ocurren con frecuencia son leucopenia, anemia, trombocitopenia, dolor de cabeza, cansancio, somnolencia, neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial, frecuentemente asociada con eosinofilia, úlceras orales, diarrea, exantema, eritema y prurito.

Las reacciones adversas más relevantes son supresión del sistema hematopoyético y trastornos gastrointestinales.

Las reacciones adversas notificadas con metotrexato se muestran a continuación de acuerdo con el sistema de órganos.

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

Tabla de reacciones adversas

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Infecciones	infecciones oportunistas	Herpes zoster Sepsis	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Linfoma ¹		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia	Depresión de la médula ósea Agranulocitosis Trombocitopenia Anemia Trastornos hematopoyéticos	Anemia megalobástica	Hipogammaglobulinemia, trastornos Linfoproliferativos (ver “descripción” debajo de la tabla) Linfoadenopatía Neutropenia Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones anafilactoides		Inmunosupresión
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Diabetes mellitus	
Trastornos psiquiátricos				Depresión Confusión	Insomnio Psicosis

				Alteraciones del estado de ánimo	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Somnolencia Mareos Fatiga	Vértigo	Hemiparesis Paresis	Irritación Disartria Afasia Letargo Edema cerebral, Disfunción cognitiva sutil transitoria Sensaciones creaneales inusuales Convulsiones Dolor, astenia muscular o parestesia en las extremidades Cambios en el sentido del gusto (sabor metálico) Meningismo Meningitis aséptica aguda Parálisis
Trastornos oculares					Conjuntivitis Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto					Tinnitus
Trastornos cardiacos				Pericarditis Derrame pericárdico Taponamiento pericárdico	
Trstornos vasculares				Hipotensión Tromboembolismo	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Neumonitis, neumonitis intersticial ⁴ fibrosis pulmonar/intersticial	Disnea Faringitis ² Parálisis respiratoria	Pneumocistis jiroveci– Neumonía y otras enfermedades de los pulmones – Enfermedad intersticial pulmonar

					crónica, enfermedad obstructiva pulmonar Pleuritis Efusión pleural Tos seca
Trastornos gastrointestinales ³	Estomatitis Dispepsia Anorexia Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Úlceras orales Diarrea		Gingivitis Úlceras gastrointestinales y hemorragia Enteritis Melena	Hematemesis
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de función hepática anormales (Alanina aminotransferas aumentada, aspartato aminotransferas aumentada, fosfatasa alcalina y bilirrubina)		Disminución de la albúmina sérica Degeneración grasa del hígado	Hepatotoxicidad fibrosis periportal cirrosis hepática hepatitis aguda	Reactivación de hepatitis crónica Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción eritematosa Alopecia Exantema	Prurito Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica Erupciones herpetiformes de la piel Aumento de la pigmentación de la piel	Fotohipersensibilidad Acne Despigmentación Urticaria Eritema multiforme erosión dolorosa de las placas psoriásicas, Ulceraciones cutáneas Onicólisis Aumento de los cambios en la pigmentación ungueal Petequias Vasculitis alérgica La dermatitis por radiación y las quemaduras solares pueden ser "de recuerdo"	Telangiectasis Furunculosis Equimosis Hidradenitis Paronquimia aguda

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoporosis Artralgia Mialgia Aumento de nódulos reumáticos	Fractura por estrés	
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal Nefropatía Inflamación y ulceración de la vejiga urinaria. Micción alterada Disuria	Oliguria Anuria Trastornos electrolíticos Azotemia	Hematuria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Inflamación vaginal y ulceración	Disminución de la libido Impotencia Trastornos menstruales	Alteraciones de la ovogénesis u espermatogénesis Oligospermia transitoria, infertilidad Sangrado vaginal, Secreción vaginal, Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Escalofríos	Fiebre Trastorno en la cicatrización de las heridas Astenia	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					

--	--	--	--	--	--

¹ Puede ser reversible (ver 4.4).

² Ver sección 4.4.

³ las reacciones adversas graves gastrointestinales requieren a menudo una reducción de la dosis. La estomatitis ulcerativa y la diarrea requieren la discontinuación del tratamiento con metotrexato debido al riesgo de enteritis ulcerativa y de la perforación intestinal fatal.

⁴ Pueden ser fatales y con frecuencia asociadas con eosinofilia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

Se han notificado casos de sobredosis, en ocasiones mortales, por una errónea administración diaria en lugar de semanal de metotrexato por vía oral. En estos casos, los síntomas más frecuentemente comunicados son reacciones gastrointestinales y hematológicas.

La toxicidad del metotrexato afecta principalmente a los órganos hematopoyéticos. El folinato de calcio es efectivo en la neutralización inmediata de los efectos tóxicos hematopoyéticos de metotrexato. La terapia parenteral con folinato cálcico debe comenzar en un plazo de una hora tras la administración de metotrexato. La dosis de folinato de calcio debe ser al menos tan alta como la dosis de metotrexato recibida por el paciente.

La sobredosis masiva requiere hidratación y alcalinización de la orina para prevenir la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no se ha visto que afecten a la eliminación de metotrexato. No obstante, se ha conseguido el aclaramiento eficaz de metotrexato con hemodiálisis intermitente utilizando el dializador llamado de “alto flujo”.

Es importante el control de las concentraciones séricas de metotrexato para determinar la dosis correcta de folinato cálcico y la duración de la terapia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, Otros inmunosupresores, código ATC: L04AX03.

Metotrexato (ácido 4-amino-10-metil fólico) es un antagonista del ácido fólico que inhibe la reducción del ácido fólico y aumenta las células tisulares. Metotrexato penetra en las células por medio de un sistema de transporte activo para los folatos reducidos. Como resultado de la poliglutamación del metotrexato causada por el enzima folipoliglutamilato, la duración del efecto citotóxico del principio activo en la célula aumenta. Metotrexato es una sustancia fase-específica de acción cuya acción principal va dirigida a la fase S de la mitosis celular. Actúa generalmente con más eficacia sobre tejidos que se incrementan activamente, como las células malignas, la médula ósea, las células fetales, el epitelio de la piel, la mucosa oral o intestinal así como sobre las células de la vejiga urinaria. Como la proliferación de las células malignas es mayor que la de la mayoría de las células normales, metotrexato puede ralentizar la proliferación de las células malignas sin causar, sin embargo, daños irreversibles en los tejidos normales.

El folinato de calcio es un ácido folínico que se usa para proteger las células normales de los efectos tóxicos del metotrexato. El folinato de calcio penetra en las células por medio de un mecanismo de transporte específico, se convierte en la célula en folatos activos y revierte la inhibición de la síntesis del precursor causada por el ADN y el ARN.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El efecto de la administración oral de metotrexato parece depender del tamaño de la dosis. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan entre 1 o 2 horas después de la administración.

Generalmente, una dosis de 30 mg/m² o inferior es absorbida rápida y completamente. La biodisponibilidad de metotrexato administrado por vía oral es alta (80-100%) a dosis de 30 mg/m² o inferiores. La saturación de la absorción comienza con dosis superiores a 30 mg/m² y la absorción de dosis que excedan 80mg/m² es incompleta.

Aproximadamente la mitad del metotrexato absorbido se une reversiblemente a las proteínas séricas, pero se distribuye fácilmente a los tejidos. La eliminación sigue un patrón trifásico. La excreción se realiza principalmente en los riñones. Aproximadamente el 41% de la dosis se excreta inalterada en la orina en las primeras 6 horas, el 90% a las 24 horas. Una parte insignificante de la dosis se excreta en la bilis de la que hay una pronunciada circulación enterohepática.

La vida media es de aproximadamente 3-10 horas tras la administración de una dosis baja y de 8-15 horas en el tratamiento con dosis alta. Si la función renal está deteriorada, la concentración de metotrexato en suero y en los tejidos puede incrementarse rápidamente. La vida media se puede prolongar hasta 4 veces la longitud normal en pacientes con terceros espacios (derrame pleural, ascitis).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad crónica en ratones, ratas y perros han mostrado efectos tóxicos en forma de lesiones gastrointestinales, mielosupresión y hepatotoxicidad. Los estudios en animales muestran que metotrexato perjudica la fertilidad, y es embriotoxico y fototóxico. Se han identificado efectos teratogénicos en cuatro especies (rata, ratón, conejo y gato). En monos rhesus no se produjeron malformaciones.

Metotrexato es mutagénico *in vivo* e *in vitro*. Existen evidencias de que metotrexato causa aberraciones cromosómicas en células animales y en las células de la médula ósea en humanos, pero la importancia clínica de estos hallazgos no se ha establecido. Los estudios de carcinogénesis en roedores no han indicado un aumento de la incidencia de tumores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrógeno fosfato de calcio anhidro
Lactosa monohidrato
Glicolato sódico de almidón
Celulosa microcristalina
Talco
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Blister: Mantener el blíster en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Frasco HDPE: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos de 2,5 mg:

Envase de polietileno de alta densidad blanco con tapón de polietileno de alta densidad no CRC con arandela de protección. Envases de 25 o 100 comprimidos.

Blíster de aluminio/cloruro de polivinilo (PVC) de color ámbar. Envases de 10, 24, 25, 28, 30, 50 o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las mujeres que están embarazadas, que se plantean quedar embarazadas o que estén dando el pecho a no deben estar en contacto con metotrexato.

Se debe recomendar a los padres, cuidadores y pacientes que mantengan el metotrexato fuera del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.

La ingestión accidental puede ser letal para los niños.

Cualquier persona que manipule metotrexato se debe lavar las manos después de administrar una dosis. Para disminuir el riesgo de exposición, los padres y cuidadores deben usar guantes desechables al manipular metotrexato.

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

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60,
Box 19, 2018 Amberes
Bélgica.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79758

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

Julio 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2019