

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jiax Semanal 2 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 2,19 mg de metotrexato disódico, equivalentes a 2 mg de metotrexato.

Excipientes con efecto conocido:

- Parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio: 1,099 mg por cada ml de solución.
- Parahidroxibenzoato de etilo, sal de sodio: 0,543 mg por cada ml de solución.
- Sulfitos (del aromatizante): < 0,02 microgramos por cada ml de solución.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución amarilla transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Metotrexato está indicado en el tratamiento de niños mayores de 3 años y adolescentes con formas poliartriticas graves y activas de artritis idiopática juvenil (AIJ), cuando la respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no ha sido adecuada.

4.2. Posología y forma de administración

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.

Posología

Advertencia importante sobre la dosificación de Jiax Semanal 2 mg/ml solución oral (metotrexato)
En el tratamiento de la artritis idiopática juvenil, Jiax Semanal 2 mg/ml solución oral (metotrexato) **solo se debe tomar una vez por semana**. Los errores de dosificación en el uso de Jiax Semanal 2 mg/ml solución oral (metotrexato) pueden producir efectos adversos graves, incluida la muerte. Lea esta sección de la ficha técnica con mucha atención.

Este medicamento debe tomarse **una vez por semana**. No superar la dosis semanal del medicamento debido al riesgo de toxicidad.

Al cambiar de uso oral a uso subcutáneo, podría requerirse una reducción de la dosis debido a la biodisponibilidad variable del metotrexato después de la administración oral.

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

El médico prescriptor se debe asegurar de que los pacientes o sus cuidadores pueden cumplir con el régimen posológico de una dosis semanal.

Posología en niños y adolescentes con formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil:

La dosis inicial recomendada para la artritis idiopática juvenil poliarticular es de 10 - 15 mg/m² **una vez por semana**, por vía oral. En casos resistentes al tratamiento, la dosis semanal puede incrementarse hasta 15 - 20 mg/m² de superficie corporal **una vez por semana**. Sin embargo, se recomienda un aumento de la frecuencia de monitorización si se aumenta la dosis.

Los pacientes con artritis idiopática juvenil deberán ser derivados a una unidad de reumatología especializada en el tratamiento de niños y adolescentes.

No se recomienda el uso en niños menores de 3 años, ya que no existen suficientes datos de eficacia y seguridad en este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

El metotrexato debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4). La dosis debe ajustarse de la siguiente forma:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Porcentaje de la dosis estándar que debe administrarse
≥ 60	100
30 - 59	50
< 30	Jiax Semanal no debe administrarse

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Metotrexato debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática significativa, especialmente si la insuficiencia es de origen alcohólico. El uso de metotrexato está contraindicado si la bilirrubina es superior a 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes con acumulaciones patológicas de líquidos (derrame pleural, ascitis)

Dado que la semivida de metotrexato puede prolongarse cuatro veces en pacientes con acumulaciones patológicas de líquidos, es posible que sea necesario reducir la dosis y en algunos casos incluso suspender el tratamiento con metotrexato (ver secciones 4.4 y 5.2). La magnitud de la reducción de la dosis debe decidirse según cada caso.

Forma de administración

Jiax Semanal es una solución oral lista para su uso. Este medicamento es solo para administración oral.

El medicamento debe ser administrado mediante la jeringa incluida en el envase, o bien siguiendo las instrucciones del profesional sanitario pertinente (ver sección 6.6).

La biodisponibilidad del metotrexato no se reduce con los alimentos, por lo que el fármaco puede administrarse con o sin alimentos.

Una vez se ha tomado la dosis, es necesario llenar la jeringa con agua y tomarse este agua para garantizar que el paciente toma toda la dosis de solución oral. A continuación, hay que beber un vaso de agua para eliminar cualquier residuo de metotrexato de la boca y los labios.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, ver sección 4.2).
- Pacientes con insuficiencia hepática si la bilirrubina es superior a 5 mg/dl (85,5 μ mol/l, ver sección 4.2).
- Úlceras bucales y úlcera gastrointestinal activa confirmada.
- Vacunación concomitante con vacunas vivas atenuadas.
- Pacientes con hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica o pacientes alcohólicos.
- Indicios clínicos o analíticos de trastornos de inmunodeficiencia.
- Infecciones graves, agudas o crónicas.
- Personas con discrasias sanguíneas preexistentes, como depresión medular, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La solución oral contiene 2 mg de metotrexato en cada ml de solución; la jeringa dosificadora está graduada en ml y no mg; debe comprobarse cuidadosamente que se haya prescrito el volumen de administración correcto.

SE DEBE INDICAR A LOS PACIENTES QUE NO EXCEDAN LA DOSIS RECOMENDADA. HAY QUE SEÑALAR A LOS PACIENTES QUE LA DOSIS RECOMENDADA DEBE ADMINISTRARSE UNA VEZ POR SEMANA. SE HAN DESCRITO CASOS DE MUERTE RELACIONADOS CON LA ADMINISTRACIÓN DIARIA EN LUGAR DE LA ADMINISTRACIÓN SEMANAL, ESPECIALMENTE EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA.

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

El médico se debe asegurar que los pacientes comprenden que Jiax Semanal 2 mg/ml solución oral (metotrexato) solo se debe tomar una vez por semana.

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

Los pacientes deben monitorizarse adecuadamente durante el tratamiento para que puedan detectarse signos de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas y evaluarse con la menor demora posible.

Por lo tanto, metotrexato solo debe ser administrado por o bajo la supervisión de médicos con conocimientos y experiencia en el tratamiento con antimetabolitos.

Está indicada una monitorización especialmente estricta del paciente después de un deterioro funcional del sistema hematopoyético o del estado de salud general, y también en pacientes de edad avanzada y niños muy pequeños.

Dada la posibilidad de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el médico responsable del tratamiento debe informar exhaustivamente a los pacientes sobre los riesgos asociados (incluidos los signos y síntomas precoces de toxicidad) y las medidas de seguridad recomendadas. Debe informarse a los pacientes que deben comunicar al médico inmediatamente cualquier síntoma de sobredosis, y que estos síntomas deben monitorizarse (incluyendo pruebas analíticas habituales).

Las dosis superiores a 20 mg (10 ml)/semana pueden estar asociadas a un aumento sustancial de la toxicidad, especialmente depresión medular.

Debido a la excreción retardada de metotrexato en pacientes con alteración de la función renal, se les debe tratar con suma precaución y solo con dosis bajas de metotrexato (ver sección 4.2).

Metotrexato debe utilizarse con la máxima precaución, y sólo si es necesario, en pacientes con una hepatopatía significativa, especialmente si está o estuvo relacionada con el alcohol.

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.

Los varones tratados con metotrexato no deben engendrar hijos durante el tratamiento y al menos durante los 6 meses siguientes a su finalización. Dado que el tratamiento con metotrexato puede dar lugar a trastornos graves y posiblemente irreversibles en la espermatogénesis, se deberá informar a los varones sobre la posibilidad de conservar el esperma antes de iniciar 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 Jiax Semanal. 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.

Exploraciones y medidas de seguridad recomendadas

Antes de iniciar el tratamiento o reanudar después de un periodo de recuperación

Hemograma completo con fórmula leucocítica y plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiografía de tórax y pruebas de la función renal. Si está clínicamente indicado, debe excluirse la presencia de tuberculosis y hepatitis B y C.

Durante el tratamiento

Las pruebas siguientes deben realizarse semanalmente en las dos primeras semanas, y después cada dos semanas durante un mes; posteriormente, en función de la cifra de leucocitos y la estabilidad del paciente, al menos una vez al mes durante los seis meses siguientes y después al menos cada tres meses.

Debe considerarse una mayor frecuencia de monitorización al aumentar la dosis.

- Exploración de boca y garganta para detectar cambios en la mucosa.
- Hemograma completo con fórmula leucocítica y plaquetas. Puede producirse supresión hematopoyética inducida por el metotrexato de forma súbita y con dosis aparentemente seguras. Cualquier reducción notable de las cifras de plaquetas o leucocitos indica la necesidad de suspensión inmediata del tratamiento y la administración de tratamiento complementario adecuado. Debe animarse a los pacientes a comunicar todos los signos y síntomas indicativos de infección a su médico. En pacientes que tomen medicamentos hematotóxicos de forma simultánea (p. ej. leflunomida), deben controlarse atentamente el hemograma y la cifra de plaquetas.
- Pruebas de la función hepática: El tratamiento no debe iniciarse o debe suspenderse si se observan anomalías persistentes o significativas en las pruebas de la función hepática, otras investigaciones no invasivas de fibrosis hepática, o en las biopsias hepáticas.

Se han descrito en pacientes aumentos transitorios de las transaminasas dos o tres veces por encima del límite superior de la normalidad con una frecuencia del 13 – 20 %. La elevación persistente de las enzimas hepáticas y/o la disminución de la albúmina sérica pueden ser indicativas de hepatotoxicidad severa. En el caso de un aumento persistente de las enzimas hepáticas, deberá considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Los cambios histológicos, la fibrosis y más raramente la cirrosis hepática pueden no estar precedidos por anomalías en las pruebas de función hepática. Hay casos de cirrosis en los que las transaminasas son normales. Por lo tanto, se deben considerar métodos diagnósticos no invasivos para la monitorización de la condición hepática, además de las pruebas de función hepática. Se debe considerar la biopsia hepática de forma individualizada, teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, el historial médico y los riesgos relacionados con la biopsia. Los factores de riesgo para hepatotoxicidad incluyen un consumo previo excesivo de alcohol, la elevación persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y el contacto previo con productos químicos o fármacos hepatotóxicos, y el tratamiento prolongado con metotrexato.

No se deben administrar otros medicamentos hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato a menos que sea claramente necesario. Se deberá evitar el consumo de alcohol (ver las secciones 4.3 y 4.5). Debe realizarse un control más estrecho de las enzimas hepáticas en los pacientes que simultáneamente tomen otros medicamentos hepatotóxicos.

Se deberán aumentar las precauciones en los pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente, ya que durante el tratamiento con metotrexato, en casos aislados se ha desarrollado cirrosis hepática sin ninguna elevación de transaminasas.

- Debe monitorizarse la función renal mediante pruebas de la función renal y análisis de orina. Si aumentan los niveles de creatinina sérica, debe reducirse la dosis. Si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min, no debe administrarse tratamiento con metotrexato (ver secciones 4.2 y 4.3).

Dado que el metotrexato se elimina predominantemente por vía renal, cabe esperar un aumento de sus concentraciones en casos de insuficiencia renal, lo que puede provocar reacciones adversas graves. En casos de posible insuficiencia renal, se requiere una monitorización más exhaustiva. Esto se aplica especialmente a la administración concomitante de medicamentos que afectan a la eliminación del metotrexato, provocan daños renales (p. ej. AINE) o pueden provocar trastornos hematopoyéticos. En pacientes con deterioro de la función renal, no se recomienda la administración concomitante de AINE. La deshidratación también puede potenciar la toxicidad del metotrexato.

No debe iniciarse tratamiento con dosis moderadamente altas y altas de metotrexato con valores de pH urinario inferiores a 7,0. Debe analizarse la alcalinización de la orina mediante monitorización repetida del pH (un valor igual o mayor que 6,8) durante al menos las primeras 24 horas siguientes al inicio de la administración de metotrexato.

Exploración de las vías respiratorias: debe monitorizarse a los pacientes para detectar síntomas de un trastorno de la función pulmonar, y realizar pruebas de la función pulmonar si es necesario. Los síntomas pulmonares (especialmente tos seca y no productiva) o una neumonitis inespecífica que se produzcan durante el tratamiento con metotrexato pueden ser signos de daño potencialmente peligroso, y requieren la suspensión del tratamiento y una monitorización exhaustiva. Aunque la presentación clínica es variable, los pacientes con enfermedades pulmonares inducidas por el metotrexato suelen padecer fiebre, tos, disnea o hipoxemia. Debe realizarse una radiografía de tórax para descartar la existencia de una infección. Puede producirse una neumonía intersticial aguda o crónica, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han notificado muertes. Los pacientes deben ser informados del riesgo de neumonía y se les aconseja que contacten con su médico inmediatamente si presentan tos o disnea persistentes.

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

Debe interrumpirse la administración de metotrexato en pacientes con síntomas pulmonares, y debe realizarse una exploración inmediata (que incluya una radiografía de tórax) para descartar una infección y tumores. Si se sospecha que existe enfermedad pulmonar inducida por el metotrexato, se debe iniciar tratamiento con corticosteroides y no debe reiniciarse el tratamiento con metotrexato.

Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con metotrexato. Pueden producirse enfermedades pulmonares inducidas por el metotrexato, como neumonitis, de forma aguda y en cualquier momento del tratamiento, que no siempre son completamente reversibles y que ya se han observado con todas las dosis (incluidas dosis bajas de 7,5 mg (3,75 ml)/semana).

Pueden producirse infecciones oportunistas durante el tratamiento con metotrexato, incluyendo neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, que también puede tener un desenlace mortal. Si un paciente desarrolla síntomas pulmonares, debe tenerse en cuenta la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Se requieren precauciones especiales en pacientes con alteración de la función pulmonar.

También se requieren precauciones especiales en presencia de infecciones crónicas inactivas (p. ej. Herpes zóster, tuberculosis, hepatitis B o C), dado que es posible que pueda producirse una activación de estas infecciones.

Insuficiencia renal y pacientes con riesgo de insuficiencia renal

Dado que el metotrexato se elimina predominantemente por vía renal, cabe esperar un aumento de sus concentraciones en casos de insuficiencia renal, lo que puede provocar reacciones adversas graves.

Si existe la posibilidad de insuficiencia renal, la monitorización debe realizarse a intervalos más cortos. En particular, esto se aplica a casos de administración concomitante de medicamentos que afectan a la eliminación del metotrexato, o que provocan daño renal (p. ej. AINE) o pueden alterar la hematopoyesis. Si existen factores de riesgo como trastornos de la función renal, incluida una insuficiencia renal leve, no se recomienda la administración combinada con AINE. La deshidratación también puede intensificar la toxicidad del metotrexato.

(Véase la monitorización de la función renal)

Sistema inmunitario

Por su efecto en el sistema inmunitario, el metotrexato podría alterar la respuesta a las vacunas y afectar a los resultados de pruebas inmunológicas. No debe administrarse vacunación concurrente con vacunas atenuadas.

Linfomas malignos

Los linfomas malignos pueden aparecer en pacientes que reciben metotrexato en dosis bajas, en cuyo caso debe interrumpirse el tratamiento. Si los linfomas no revierten espontáneamente, debe iniciarse tratamiento citotóxico.

Derrames pleurales o ascitis

En pacientes con acumulación patológica de líquidos en cavidades corporales («tercer espacio»), como ascitis o derrames pleurales, se prolonga la semivida de eliminación plasmática del metotrexato. Los derrames pleurales y la ascitis deben drenarse antes de iniciar el tratamiento con metotrexato (ver sección 4.2).

Afecciones que provocan deshidratación, como vómitos, diarrea o estomatitis

Las afecciones que provocan deshidratación, como vómitos, diarrea o estomatitis, pueden incrementar la toxicidad como resultado de los niveles elevados de principio activo. En tal caso, debe suspenderse el tratamiento con metotrexato hasta la desaparición de los síntomas.

Es importante determinar cualquier incremento de los niveles de principio activo en las 48 horas siguientes al tratamiento, porque si no puede producirse una toxicidad irreversible por metotrexato.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser signos de efectos tóxicos y requieren la suspensión del tratamiento; de lo contrario, pueden producirse enteritis hemorrágica y la muerte debido a una perforación intestinal. Siempre que se produzca una hematemesis, heces de color negro o sangre en las heces, será necesario suspender el tratamiento.

Aporte complementario de ácido fólico

Si se produce toxicidad aguda por metotrexato, los pacientes pueden necesitar tratamiento con ácido fólico.

La suplementación con ácido fólico se considerará de acuerdo con las guías de tratamiento actuales.

En pacientes con artritis reumatoide o psoriasis, el aporte complementario de ácido fólico o ácido folínico puede reducir la toxicidad del metotrexato, como síntomas gastrointestinales, estomatitis, alopecia y elevación de las enzimas hepáticas.

Se recomienda comprobar los niveles de vitamina B12 antes de iniciar el aporte complementario de ácido fólico, ya que la administración de ácido fólico puede ocultar una deficiencia de vitamina B12.

Productos vitamínicos

Los preparados vitamínicos u otros productos que contienen ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden reducir la eficacia del metotrexato (ver secciones 4.2 y 4.5).

Fotosensibilidad

Se ha observado fotosensibilidad que se manifiesta por una reacción exagerada a las quemaduras solares en algunas personas que reciben metotrexato (ver sección 4.8). Debe evitarse la exposición a la luz solar intensa o a los rayos UV, salvo por indicación médica. Los pacientes deben utilizar una protección solar adecuada para protegerse de la luz solar intensa.

Es posible que la dermatitis inducida por radiación y el eritema solar reaparezcan durante el tratamiento con metotrexato (reacciones de recuerdo).

Las lesiones psoriásicas pueden agravarse con la radiación UV y la administración concomitante de metotrexato.

Toxicidad cutánea

Se han comunicado reacciones dermatológicas graves y ocasionalmente mortales, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) o síndrome de Stevens-Johnson después de dosis únicas o múltiples de metotrexato.

Encefalopatía/leucoencefalopatía

Puesto que se han producido casos de encefalopatía/leucoencefalopatía en pacientes oncológicos tratados con metotrexato, no puede descartarse este hecho en pacientes con indicaciones no oncológicas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con metotrexato, principalmente en combinación con otros medicamentos inmunosupresores. La LMP puede ser mortal y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con aparición o empeoramiento de síntomas neurológicos.

Advertencias sobre excipientes

Este producto puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente demoradas), porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (sal de sodio) (E219) y parahidroxibenzoato de etilo (sal de sodio) (E215). Raramente, este medicamento puede provocar reacciones de hipersensibilidad y broncoespasmo porque contiene sulfitos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

No deben administrarse AINE antes o de forma concomitante con dosis elevadas de metotrexato. Se han descrito niveles séricos prolongados y elevados de metotrexato después de la administración concomitante de AINE con dosis altas de metotrexato, que en algunos casos han llegado a causar la muerte por su alta toxicidad hematológica (como depresión medular y anemia aplásica) y toxicidad gastrointestinal (ver sección 4.4). Los AINE y los salicilatos reducen la secreción tubular de metotrexato en modelos animales, lo que puede provocar un incremento de la toxicidad por el aumento de los niveles de metotrexato. La administración concomitante con metotrexato debe realizarse con precaución, empleando las menores dosis de metotrexato posibles. Con el ketoprofeno en particular, la administración debe interrumpirse al menos 12 horas antes de la administración de metotrexato.

En el tratamiento de la artritis reumatoide con metotrexato, se puede seguir utilizando ácido acetilsalicílico, AINE y/o dosis bajas de corticoesteroides.

La posibilidad de un aumento de la toxicidad con el uso concomitante de AINE, incluidos los salicilatos, no se ha evaluado plenamente. Los corticoesteroides pueden reducirse gradualmente en pacientes que responden al metotrexato. A pesar de las posibles interacciones, los estudios realizados en pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con metotrexato suelen incluir el uso simultáneo de AINE en una pauta posológica constante, sin presentar dificultades.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

La administración concomitante de IBP y metotrexato puede reducir la eliminación del metotrexato y provocar un aumento de los niveles plasmáticos de este, con los signos y síntomas clínicos de toxicidad inducida por el metotrexato. En la medida de lo posible, hay que evitar el uso concomitante de IBP y dosis altas de metotrexato y proceder con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Leflunomida

La combinación de metotrexato y leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia y otras reacciones hematológicas, además de reacciones hepáticas graves.

Medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas

Metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica, y por lo tanto puede incrementar su toxicidad cuando la desplazan ciertos fármacos con una alta afinidad por proteínas plasmáticas, tales como salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, sulfonamidas, sulfonilureas, ácido aminobenzoico; algunos antibióticos, como penicilinas, tetraciclinas, pristinamicina, probenecid y cloranfenicol; y fármacos hipolipemiantes, como colestiramina. Este desplazamiento puede provocar un incremento del metotrexato libre en plasma y, por consiguiente, un mayor riesgo de toxicidad.

Probenecid

Probenecid reduce el transporte tubular renal; debe monitorizarse rigurosamente el uso de metotrexato con este fármaco.

Antibióticos

Ciprofloxacino reduce el transporte tubular renal, por lo que es necesario monitorizar rigurosamente el uso combinado de ambos.

Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato causando un potencial aumento en su toxicidad. Las penicilinas y las sulfonamidas podrían reducir el aclaramiento renal del metotrexato. Se han observado toxicidades hematológicas y gastrointestinales con dosis bajas y altas de metotrexato.

Otros antibióticos orales, como las tetraciclinas, el cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles, pueden reducir la absorción intestinal del metotrexato. También pueden interferir con la circulación enterohepática al inhibir o suprimir el metabolismo del metotrexato por parte de la microbiota intestinal.

En algunos pacientes tratados con metotrexato, la administración de trimetoprima/sulfametoxazol ha incrementado el efecto de supresión sobre la médula ósea, probablemente debido a la reducción de la secreción tubular y/o el efecto antifolato aditivo.

El uso concomitante del fármaco antiprotozoario *pirimetamina* puede incrementar los efectos tóxicos del metotrexato debido al efecto antifolato aditivo.

Fármacos quimioterápicos

Puede producirse un aumento de la nefrotoxicidad al administrar dosis altas de metotrexato en combinación con un fármaco quimioterápico potencialmente nefrotóxico, como cisplatino.

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

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

Fármacos hepatotóxicos

No se ha evaluado el potencial de aumento de la hepatotoxicidad al administrar metotrexato con otros fármacos hepatotóxicos. No obstante, en estos casos sí que se ha observado hepatotoxicidad. Por este motivo, los pacientes que reciben metotrexato de forma concomitante con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos (p. ej. leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deben monitorizarse rigurosamente para detectar cualquier aumento de la hepatotoxicidad. El consumo habitual de alcohol y la administración de otros medicamentos hepatotóxicos aumentan la probabilidad de efectos hepatotóxicos de metotrexato. No debe consumirse alcohol durante el tratamiento con metotrexato.

Fármacos hematotóxicos

La administración de medicamentos hematotóxicos adicionales aumenta la probabilidad de reacciones adversas hematotóxicas graves al metotrexato. La administración concomitante de metamizol y metotrexato puede aumentar el efecto hematotóxico del metotrexato, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe evitarse la administración conjunta.

Teofilina

Metotrexato puede reducir la eliminación de teofilina; deben controlarse sus niveles cuando se utiliza de forma simultánea con metotrexato.

Vitaminas y ácido fólico

Los preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o sus derivados pueden reducir la respuesta a metotrexato administrado sistémicamente, aunque no se han realizado ensayos clínicos en este sentido. En contraste, los estados de deficiencia de folato podrían incrementar la toxicidad del metotrexato.

Radioterapia

La administración concomitante de metotrexato y radioterapia podría incrementar el riesgo de necrosis y osteonecrosis de partes blandas.

Inmunización

Las vacunas pueden perder una parte de su capacidad inmunógena al administrarlas durante el tratamiento con metotrexato. En general, no se recomienda la inmunización con vacunas vivas atenuadas. Se han comunicado infecciones diseminadas en pacientes tratados con metotrexato, después de recibir vacunas contra infecciones por la viruela.

Anestesia con óxido nitroso

El uso de óxido nitroso potencia el efecto del metotrexato sobre el 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 de óxido nitroso y metotrexato.

Amiodarona

La administración de amiodarona en pacientes tratados con metotrexato para la psoriasis ha provocado lesiones cutáneas ulcerosas.

Tratamiento con psoraleno y radiación ultravioleta de tipo A (PUVA)

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

Concentrado de eritrocitos

Es necesario actuar con precaución al administrar simultáneamente metotrexato y concentrado de eritrocitos: los pacientes tratados con metotrexato mediante infusión en 24 horas que recibieron transfusiones inmediatamente después mostraron una mayor toxicidad, probablemente debido a concentraciones plasmáticas elevadas prolongadas de metotrexato.

Diuréticos

Se han descrito depresión medular y niveles reducidos de folato con la administración concomitante de triamtereno y metotrexato.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento con metotrexato y deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con metotrexato y 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 pasa al 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 3 meses después de la interrupción de metotrexato. Los hombres no donarán semen durante el tratamiento ni durante los 3 meses posteriores a la suspensión de metotrexato.

Embarazo

Metotrexato puede causar muerte fetal, embriotoxicidad, aborto espontáneo o efectos teratógenos al administrarlo a mujeres embarazadas. 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.

Las mujeres que sospechen que están embarazadas no deben iniciar tratamiento con metotrexato hasta que se haya descartado el embarazo, y se les debe informar del riesgo grave para el feto que puede producirse si se quedan embarazadas durante el tratamiento. Debe evitarse el embarazo si cualquiera de los miembros de la pareja está tomando metotrexato. No se ha determinado de forma concluyente el intervalo óptimo entre el final del tratamiento para cualquier integrante de la pareja y el embarazo. Cabría recomendar un periodo de al menos seis meses entre el final del tratamiento para cualquiera de ellos y el embarazo.

Debe comentarse el riesgo de efectos sobre la reproducción con los varones y las mujeres que tomen metotrexato.

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 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 fármacos distintos a metotrexato.
- Se observaron malformaciones congénitas importantes 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

Se ha demostrado que metotrexato se excreta en la leche materna, por lo que está contraindicado durante la lactancia (*ver sección 4.3*).

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

Algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8, como mareo y cansancio, pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que actúen con precaución y esperen a ver cómo les afecta el tratamiento antes de conducir o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En general, la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas agudas de metotrexato están relacionadas con la dosis y la frecuencia de administración. Deben consultarse las secciones relevantes para obtener información sobre reacciones adversas con metotrexato.

Las reacciones comunicadas con más frecuencia (muy frecuentes) son trastornos gastrointestinales (p. ej. estomatitis, dispepsia, pérdida de apetito, náuseas y dolor abdominal) y anomalías en las pruebas de la función hepática (p. ej. aumento de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST), bilirrubina y fosfatasa alcalina). Otras reacciones adversas frecuentes incluyen leucopenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, cansancio, somnolencia, neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial frecuentemente asociada a eosinofilia, úlceras bucales, diarrea, exantema, eritema y prurito.

A continuación, se indican otras reacciones adversas comunicadas con el metotrexato, por clase de órganos y sistemas y por frecuencia. Ver la sección 4.4 para consultar una referencia específica a acontecimientos a largo plazo médicamente relevantes, incluidos los que se producen después del tratamiento a largo plazo o tras una acumulación de dosis altas (p. ej. hepatotoxicidad).

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de esta tabla se definen según los criterios del diccionario MedDRA:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$)

Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan las reacciones adversas en orden descendente de gravedad.

Clase de órgano, aparato o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<u>Infecciones e infestaciones</u>			Faringitis	Infección (incl. reactivación de infección crónica inactiva), sepsis, conjuntivitis		
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</u>					Linfoma (ver la descripción a continuación).	
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>		Leucopenia, anemia, trombocitopenia.	Pancitopenia		Agranulocitosis, episodios graves de mielosupresión. Trastornos linfoproliferativos (véase la «descripción» más adelante)	Eosinofilia.
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>				Reacciones alérgicas, choque anafiláctico,		

Clase de órgano, aparato o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
				hipogammaglobulinemia.		
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>			Precipitación de diabetes mellitus.			
<u>Trastornos psiquiátricos</u>			Depresión, confusión.	Alteraciones del estado de ánimo.		
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		Cefalea, cansancio, somnolencia.	Mareos.		Dolor, astenia muscular o parestesia/hipoestesia, cambios en el sentido del gusto (sabor metálico), convulsiones, meningismo, meningitis aséptica aguda, parálisis.	Encefalopatía/leucoencefalopatía.
<u>Trastornos oculares</u>				Trastornos visuales.	Alteración de la visión, retinopatía.	
<u>Trastornos cardíacos</u>				Pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico.		
<u>Trastornos vasculares</u>				Hipotensión, episodios tromboembólicos.		
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		Neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial frecuentemente asociada a eosinofilia. Los síntomas indicativos de lesión pulmonar potencialmente grave		Fibrosis pulmonar, neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , disnea y asma bronquial, derrame pleural.		Epistaxis, hemorragia alveolar pulmonar.

Clase de órgano, aparato o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		(neumonitis intersticial) son: tos seca no productiva, disnea y fiebre.				
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Estomatitis, dispepsia, náuseas, pérdida de apetito, dolor abdominal.	Úlceras bucales, diarrea.	Úlceras y hemorragias gastrointestinales, enteritis, vómitos, pancreatitis.	Gingivitis.	Hematemesis, hematorrea, megacolon tóxico.	
<u>Trastornos hepatobiliares</u> (ver sección 4.4)	Anomalías en las pruebas de la función hepática (aumento de ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina).		Cirrosis, fibrosis y degeneración grasa del hígado, reducción de la albúmina sérica.	Hepatitis aguda.	Insuficiencia hepática.	
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		Exantema, eritema, prurito.	Fotosensibilización, alopecia, incremento de nódulos reumáticos, úlcera cutánea, herpes zóster, vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, urticaria, reacciones de fotosensibilidad.	Aumento de la pigmentación, acné, petequias, equimosis, vasculitis alérgica.	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), aumento de los cambios pigmentarios ungueales, paroniquia aguda, forunculosis, telangiectasia.	Exfoliación de la piel/dermatitis exfoliativa
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>			Artralgia, mialgia, osteoporosis.	Fractura por estrés.		Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)
<u>Trastornos renales y urinarios</u>			Inflamación y úlcera de la vejiga urinaria, insuficiencia renal, trastornos de la micción.	Insuficiencia renal, oliguria, anuria, alteraciones electrolíticas.		Proteinuria.

Clase de órgano, aparato o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>			Inflamación y úlceras de la vagina.		Pérdida de libido, impotencia, ginecomastia, oligospermia, alteración de la menstruación, flujo vaginal.	
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>				Fiebre, alteración de la cicatrización de heridas.		Astenia, edema.

Descripción de algunas 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. En un estudio reciente, no se pudo determinar que el tratamiento con metotrexato incrementara la incidencia de linfomas.

El aspecto y la gravedad de las reacciones adversas depende de la posología y la frecuencia de administración. Sin embargo, puesto que pueden producirse reacciones adversas graves incluso con dosis bajas, es indispensable que el médico monitorice a los pacientes de forma habitual a intervalos cortos.

Población pediátrica

La incidencia aproximada de reacciones adversas observada en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil tratados con dosis semanales de metotrexato por vía oral (de 5 a 20 mg/m²/semana o de 0,1 a 1,1 mg/kg/semana) fue la siguiente (casi todos los pacientes fueron tratados de forma concomitante con AINE, y algunos estaban tomando dosis bajas de corticosteroides): elevaciones en las pruebas de la función hepática, 14 %; reacciones gastrointestinales (p. ej. náuseas, vómitos, diarrea), 11 %; estomatitis, 2 %; leucopenia, 2 %; dolor de cabeza, 1,2 %; alopecia, 0,5 %; mareos, 0,2 % y erupción cutánea, 0,2 %. Aunque se tiene experiencia con dosis hasta 30 mg/m²/semana en artritis idiopática juvenil, los datos publicados sobre dosis superiores a 20 mg/m²/semana son demasiado limitados para calcular la frecuencia de reacciones adversas.

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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En la experiencia posterior a la comercialización, en general las sobredosis con metotrexato se han producido con la administración oral e intratecal, aunque también se han comunicado casos de sobredosis con la administración por vía intravenosa e intramuscular.

Se han notificado casos de sobredosis, en ocasiones mortales, debido a un error en la toma de metotrexato, diaria en lugar de semanal. En estos casos, los síntomas notificados de forma frecuente son reacciones hematológicas y gastrointestinales, como leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, depresión medular, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, úlceras pépticas y hemorragia gastrointestinal. En algunos casos no se han descrito síntomas. Se han comunicado muertes después de sobredosis oral en el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis. En estos casos, también se comunicaron acontecimientos como sepsis o choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Tratamiento recomendado

En caso de sobredosis accidental con metotrexato, está indicado el uso de ácido fólico para reducir y compensar sus efectos tóxicos inmediatos (ver sección 4.2). La administración de ácido fólico debe iniciarse lo antes posible. Cuanto mayor sea el intervalo entre la administración de metotrexato y ácido fólico, menor será la eficacia del ácido fólico para contrarrestar la toxicidad del metotrexato. Es esencial monitorizar las concentraciones séricas de metotrexato para determinar la dosis y la duración óptimas del tratamiento con ácido fólico.

En caso de sobredosis masiva, es necesario hidratar y alcalinizar la orina para evitar la precipitación de metotrexato o sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la diálisis estándar ni la diálisis peritoneal han demostrado una mejoría clara en la eliminación del metotrexato. No obstante, se ha descrito una eliminación eficaz del metotrexato mediante diálisis intermitente aguda, utilizando un dializador de alto flujo.

En general, las dosis de ácido fólico deben administrarse mediante infusión intravenosa en dosis de hasta 75 mg en las primeras 12 horas, seguidas de al menos 4 dosis de 15 mg de ácido fólico cada 6 horas por vía oral o intravenosa, hasta que los niveles séricos de metotrexato sean inferiores a 5×10^{-7} M.

Se han producido casos de tratamiento con carboxipeptidasa G2 por vía intravenosa e intratecal para acelerar la eliminación en casos de sobredosis con metotrexato.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores, fármacos inmunosupresores, otros fármacos inmunosupresores, código ATC: L04AX03.

Mecanismo de acción

Metotrexato (ácido 4-amino-10-metil fólico) es un antimetabolito y un análogo del ácido fólico. El fármaco penetra en las células a través de un sistema de transporte activo para el folato reducido y, debido a su unión relativamente irreversible, el metotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa. El dihidrofolato debe reducirse a tetrahidrofolato a través de esta enzima para poder utilizarse como transportador de grupos de un carbono en la síntesis de nucleótidos de timidilato y purina. Por lo tanto, metotrexato interfiere con los procesos de la síntesis, reparación y replicación celular del ADN. La afinidad de metotrexato por la dihidrofolato-reductasa es mucho mayor que su afinidad por el ácido fólico o el ácido dihidrofólico, y por lo tanto incluso cantidades muy elevadas de ácido fólico administradas simultáneamente no revertirán los

efectos del metotrexato. El fármaco también parece provocar un aumento de los niveles intracelulares de desoxiadenosina trifosfato, que se cree que inhibe la reducción de ribonucleótidos y la polinucleótido-ligasa, una enzima que interviene en la síntesis y la reparación del ADN.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En adultos, la absorción después de la administración oral parece depender de la dosis. En dosis de hasta 30 mg/m², el metotrexato presenta generalmente una buena absorción, con una biodisponibilidad media aproximada del 60 %. La absorción de dosis superiores a 80 mg/m² es considerablemente menor, posiblemente debido a un efecto de saturación. Sin embargo, se ha detectado variabilidad en la absorción de metotrexato en pacientes que reciben tratamiento oral debido a la denudación epitelial, cambios en la motilidad y trastornos de la microbiota intestinal provocados por el fármaco. Las concentraciones plasmáticas máximas después de la administración oral son ligeramente menores que las posteriores a la administración intramuscular; estas concentraciones máximas se alcanzan entre 1 y 4 horas después de la administración oral.

Distribución

Metotrexato compite con el folato reducido en el transporte activo a través de membranas celulares mediante un sistema de transporte activo mediado por transportadores. En concentraciones plasmáticas superiores a 100 micromolar, la difusión pasiva se convierte en el mecanismo de transporte principal, a través del cual pueden alcanzarse concentraciones intracelulares eficaces. La unión a proteínas plasmáticas es del 50% aproximadamente.

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

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

El fármaco penetra lentamente en acumulaciones de líquidos en el tercer espacio, como derrames pleurales, ascitis y edema tisular significativo.

Biotransformación

En dosis bajas, metotrexato no parece metabolizarse de forma significativa; después del tratamiento en dosis altas, el metotrexato se somete a metabolismo hepático e intracelular hasta formas poliglutamadas, que pueden volver a convertirse a metotrexato por la acción de hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y la timidilato sintasa. Pueden quedar pequeñas cantidades de poliglutamatos de metotrexato en los tejidos durante periodos prolongados. El grado de retención y acción prolongada del fármaco de estos metabolitos activos varía entre distintos tejidos, tumores y células. Puede producirse una pequeña proporción de metabolización a 7-hidroxi-metotrexato con la dosis prescrita normalmente. La acumulación de este metabolito puede ser significativa con las dosis altas utilizadas en casos de sarcoma osteogénico. La solubilidad en agua del 7-hidroxi-metotrexato es de 3 a 5 veces inferior que la del fármaco original. La microbiota intestinal metaboliza el metotrexato parcialmente después de la administración oral.

La semivida terminal de metotrexato es aproximadamente de 3 a 10 horas en pacientes adultos con psoriasis o artritis reumatoide, o en aquellos que reciben tratamiento antineoplásico en dosis bajas

(inferiores a 30 mg/m²). En pacientes tratados con dosis altas de metotrexato, la semivida terminal oscila entre 8 y 15 horas.

En pacientes pediátricos tratados con metotrexato con leucemia linfoblástica aguda (6,3 a 30 mg/m²) o artritis idiopática juvenil (3,75 a 26,20 mg/m²), la semivida terminal oscila entre 0,7 y 5,8 horas y 0,9 y 2,3 horas, respectivamente.

Eliminación

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

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

El grado de eliminación de metotrexato varía ampliamente, y en general se reduce con dosis más elevadas. El retraso en la eliminación del fármaco se ha identificado como uno de los principales factores responsables de la toxicidad del metotrexato. Se ha postulado que esta toxicidad en tejidos normales depende sobre todo del tiempo de exposición al fármaco hasta que se alcanza la concentración máxima. Cuando un paciente experimenta un retraso en la eliminación del fármaco debido a la presencia de insuficiencia renal, derrame en un tercer espacio u otras causas, las concentraciones séricas de metotrexato pueden mantenerse elevadas durante un periodo prolongado.

Cualquier toxicidad que pueda esperarse con una pauta en dosis altas o un retraso en la eliminación, puede reducirse administrando ácido fólico en la fase final de la eliminación plasmática del metotrexato.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos tóxicos tras la administración de dosis repetidas de metotrexato se estudiaron en ratas y ratones. Los principales órganos diana de metotrexato en las especies animales mencionadas anteriormente fueron: el sistema hemato/linfopoyético, el tubo digestivo, el hígado y los riñones. La tolerancia de los ratones que reciben dosis repetidas de metotrexato aumenta con la edad.

Se evaluó el potencial carcinogénico de metotrexato en estudios experimentales en animales, pero no se obtuvieron resultados concluyentes. Metotrexato provoca mutaciones génicas y daño cromosómico *in vitro* e *in vivo*. Se sospecha de la existencia de un efecto mutagénico en seres humanos.

Los estudios en animales demostraron que metotrexato perjudica la fertilidad, y es embriotóxico, fetotóxico y teratógeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Parahidroxibenzoato de metilo (sal de sodio) (E219), parahidroxibenzoato de etilo (sal de sodio) (E215), hidrogenofosfato de disodio anhidro, ácido cítrico monohidrato, aromatizante de frambuesa, sucralosa y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez antes de abrir el envase: 18 meses.

Periodo de validez una vez abierto el envase: 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

No refrigerar.

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar (tipo III) con tapón de seguridad y jeringa dosificadora (cilindro de polipropileno, émbolo de HDPE morado con capacidad de 10 ml, escala de graduación superior en incrementos de 1 ml, escala de graduación inferior en incrementos de 0,25 ml) y adaptador para frasco (polietileno de baja densidad), que contiene 35 o 65 ml de solución.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación segura

Toda persona que manipule metotrexato debe lavarse las manos antes y después de administrar una dosis. Para reducir el riesgo de exposición, los padres y los cuidadores deben llevar guantes desechables al manipular metotrexato.

Debe evitarse el contacto con la piel o la membrana mucosa. Si el metotrexato entra en contacto con la piel o la mucosa, debe lavarse de forma inmediata y concienzuda con agua y jabón.

Los vertidos deben limpiarse inmediatamente.

Las mujeres que estén embarazadas, tengan intención de quedarse embarazadas o estén en periodo de lactancia no deben manipular metotrexato.

Debe aconsejarse a los padres/cuidadores y los pacientes que mantengan el metotrexato fuera de la vista y el alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.

La ingestión accidental puede ser mortal para los niños.

Mantener el frasco bien cerrado para proteger la integridad del producto y minimizar el riesgo de vertido accidental.

Metotrexato es una sustancia citotóxica, que se ha detectado en aguas superficiales y es potencialmente tóxica para el ecosistema. Cualquier solución residual del medicamento y todos los materiales utilizados en la administración deben eliminarse conforme a los requisitos locales.

Instrucciones de uso de la jeringa suministrada con el envase, o según indicaciones del profesional sanitario:

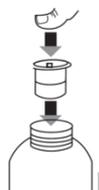
1. Agite el frasco.



2. Abra el frasco: presione el tapón y gírelo en sentido contrario a las agujas del reloj.



3. Introduzca el adaptador de la jeringa en el cuello del frasco.



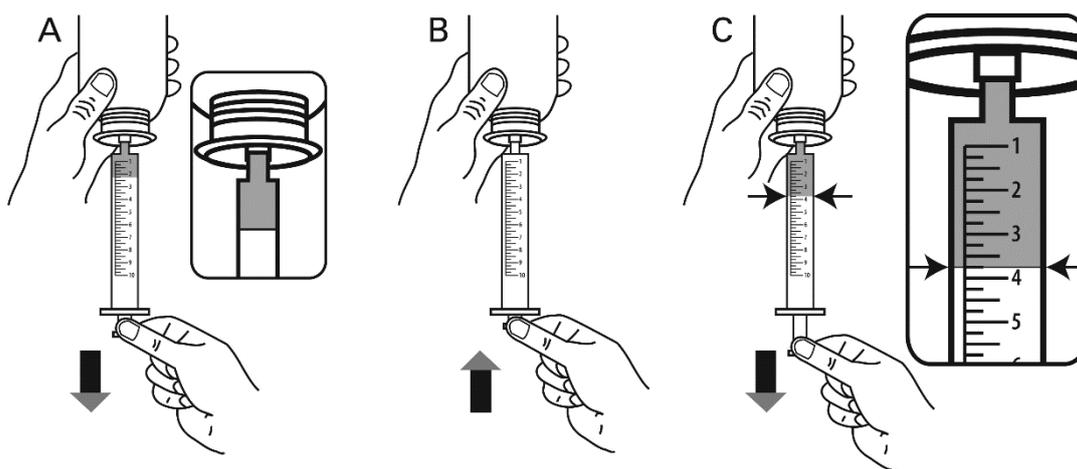
4. Coja la jeringa e introdúzcala en la abertura del adaptador.



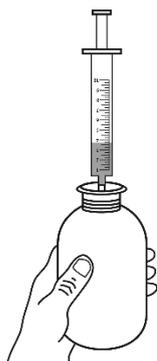
5. Ponga el frasco boca abajo.



6. Llene la jeringa con una pequeña cantidad de solución tirando del émbolo hacia abajo (Figura A). Seguidamente, presione el émbolo hacia arriba para eliminar cualquier burbuja que pueda existir (Figura B). Finalmente, tire del émbolo hacia abajo hasta la marca de graduación correspondiente a la cantidad en mililitros (ml) prescrita por su médico. El borde superior plano del émbolo debe estar alineado con la marca de graduación que está midiendo (Figura C).



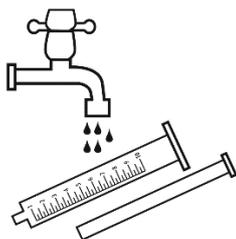
7. Vuelva a colocar el frasco en posición vertical.



8. Extraiga la jeringa del adaptador.



9. Introduzca el extremo de la jeringa en la boca y presione el émbolo lentamente para administrar el medicamento. De forma alternativa, dispense la solución en una cuchara o un vaso de agua pequeño y tome el medicamento inmediatamente.
10. Una vez se haya tragado la dosis, llene la jeringa con agua y tómela para garantizar que se ha ingerido toda la dosis de solución oral.
11. Después de tragar la dosis, es necesario beber un vaso de agua para eliminar los residuos de metotrexato de la cavidad bucal.
12. Cierre el frasco con el tapón roscado de plástico; deje el adaptador de la jeringa en el frasco.
13. Lave la jeringa con jabón y agua templada y enjuáguela bien. Mantenga la jeringa bajo el agua y desplace el émbolo hacia arriba y abajo varias veces para garantizar que el interior de la jeringa está limpio. Deje que la jeringa se seque completamente antes de volver a utilizarla para administrar el fármaco. Conserve la jeringa en un lugar higiénico junto con el medicamento.



DEBEN LAVARSE LAS MANOS CONCIENZUDAMENTE con jabón y agua templada INMEDIATAMENTE después de su uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Gebro Pharma, S.A.
Av. Tibidabo, 29
08022 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jiax Semanal 2 mg/ml solución oral - 82778

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

Junio 2019 / Noviembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024