FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metotrexato semanal Wyeth 2,5 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 65,92 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Artritis

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

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

Psoriasis

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

Artritis reactiva

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

Metotrexato está indicado en *neoplasias hematológicas* como:

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Advertencia importante sobre la dosificación de Metotrexato semanal Wyeth 2,5 mg comprimidos
En el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, ~~la~~ psoriasis, artritis psoriásica,-artritis reactiva, leucemia aguda linfoblástica y linfomas, Metotrexato semanal Wyeth **solo se debe tomar una vez por semana**. Los errores de dosificación en el uso de Metotrexato semanal Wyeth pueden producir efectos adversos graves, incluida la muerte. Lea esta sección de la ficha técnica con mucha atención.
Este medicamento se debe tomar una vez por semana. 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.

Es posible la administración por vía oral de metotrexato en dosis de hasta 30 mg/m^2, pero dosis más altas se deben administrar por vía parenteral.

Artritis

***Artritis reumatoide*:**

La dosis inicial para artritis reumatoide en adultos es de 3 comprimidos (7,5 mg) de metotrexato **una vez por semana**.

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

Posología en niños ≥ 3 años y adolescentes con formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil:

La dosis inicial recomendada para artritis idiopática juvenil poliarticular es de 10-15 mg/m^2 de metotrexato **una vez por semana** administrados por vía oral. En casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se puede incrementar hasta 15-20 mg/m^2 de superficie corporal/semana.
Los pacientes con artritis idiopática juvenil se mandarán a una unidad reumatológica especializada en el tratamiento de niños y adolescentes.

Psoriasis

***Psoriasis y artritis psoriásica*:**
La dosis inicial en adultos para psoriasis y artritis psoriásica es de 3 comprimidos (7,5 mg) de metotrexato **una vez por semana.** Se aumentará la dosis paulatinamente, pero por lo general, no deberá superar una dosis semanal de 25 mg de metotrexato. No obstante, las dosis superiores a 20 mg/semana se pueden asociar a un aumento significativo de la toxicidad, en especial mielosupresión. Se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 2 – 6 semanas. Una vez alcanzado el resultado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

terapéutico deseado, se reducirá la dosis paulatinamente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Artritis reactiva

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

Neoplasias hematológicas:
- *Leucemia aguda:* por lo general el metotrexato administrado por vía oral se utiliza sólo una vez que se ha alcanzado la remisión de esta enfermedad, asociado a 6-mercaptopurina. La dosis de la fase de mantenimiento es de 20-30 mg/m^2 administrados por vía oral una vez por semana asociado a 6-mercaptopurina.
- *Linfomas:* el tratamiento del linfoma no Hodgkin de alto grado de malignidad con metotrexato oral es excepcional, dado que se suelen emplear combinaciones quimioterápicas con altas dosis intravenosas. En micosis fungoides la dosis en los estadíos iniciales es de 5 a 50 mg por vía oral **una vez por semana**. En estadíos avanzados se han administrado dosis más altas intravenosas asociadas a rescate con ácido folínico.

Información gráfica sobre la toma de comprimidos:

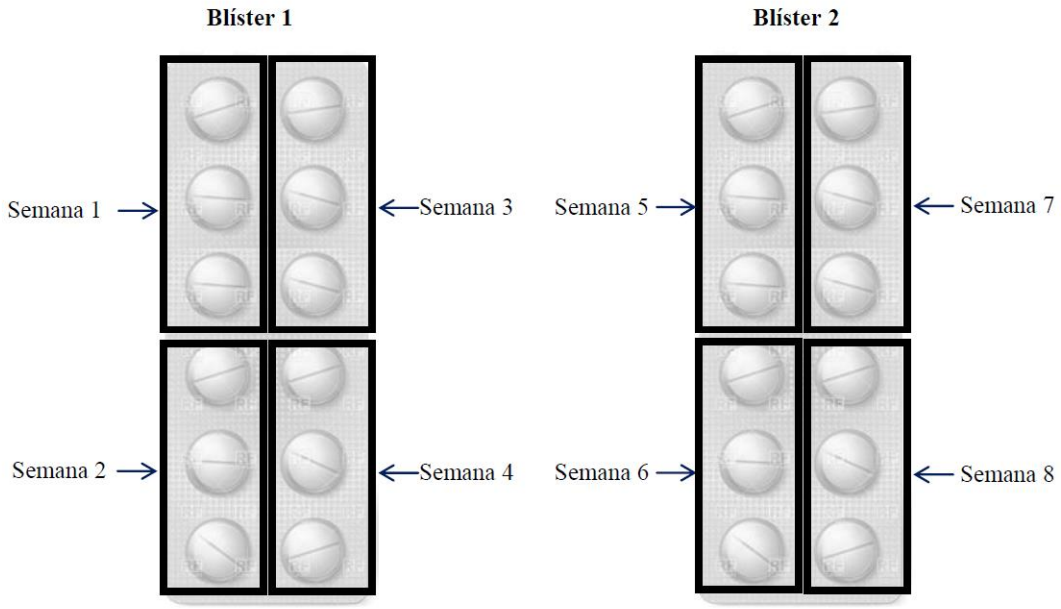
Cada envase de Metotrexato semanal Wyeth contiene 24 comprimidos, que se presentan repartidos en 2 blísteres, de 12 comprimidos cada uno. Cada comprimido contiene una dosis de 2,5 mg de metotrexato. A continuación se incluyen esquemas gráficos de la cantidad recomendada de comprimidos que el paciente ha de tomar para cada una de las indicaciones inflamatorias descritas anteriormente.

Se recuerda al profesional sanitario que es muy importante que instruya al paciente en la toma del número correcto de comprimidos así como que le recuerde que **la toma ha de hacerse 1 vez por semana** (no de forma diaria) e indicar al paciente que anote el día elegido para la toma semanal en el espacio indicado en el envase.

ARTRITIS REUMATOIDE, PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIÁSICA
La dosis inicial en adultos es de 3 comprimidos (7,5 mg) de metotrexato **una vez por semana**. Por tanto, el envase de Metotrexato semanal Wyeth que contiene 24 comprimidos cubre el tratamiento de 8 semanas, distribuyendo los comprimidos de la siguiente forma:

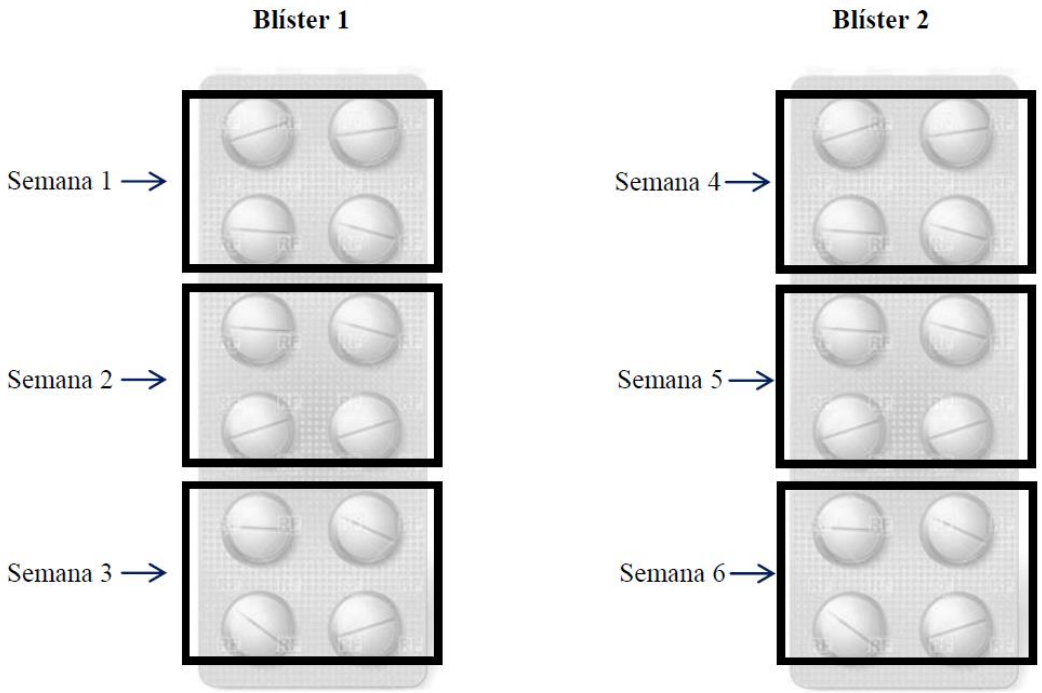
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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



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

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

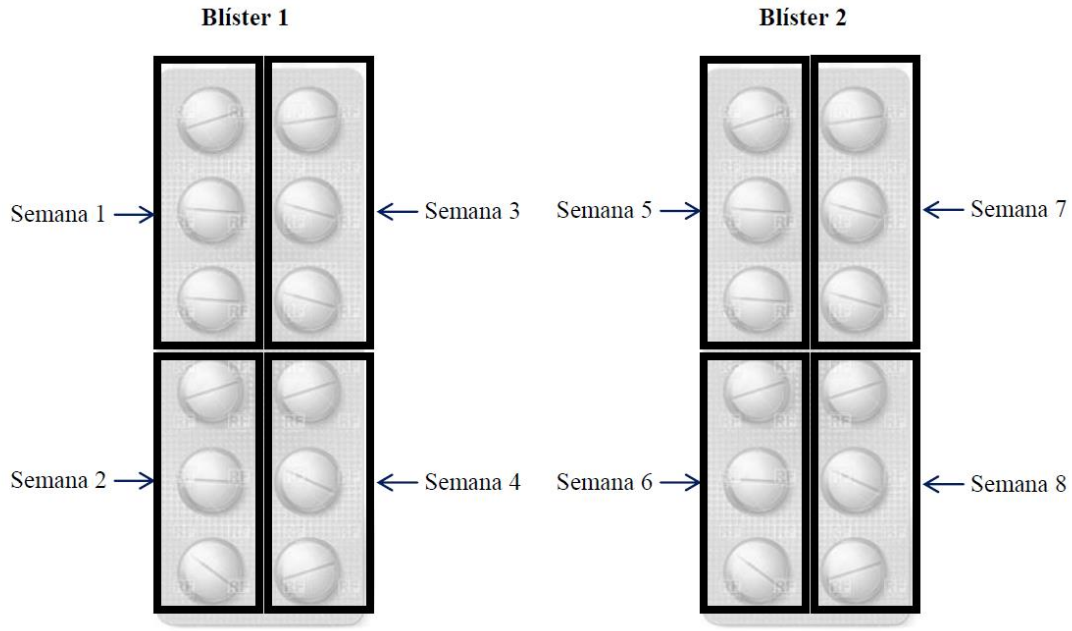


MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ARTRITIS REACTIVA

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

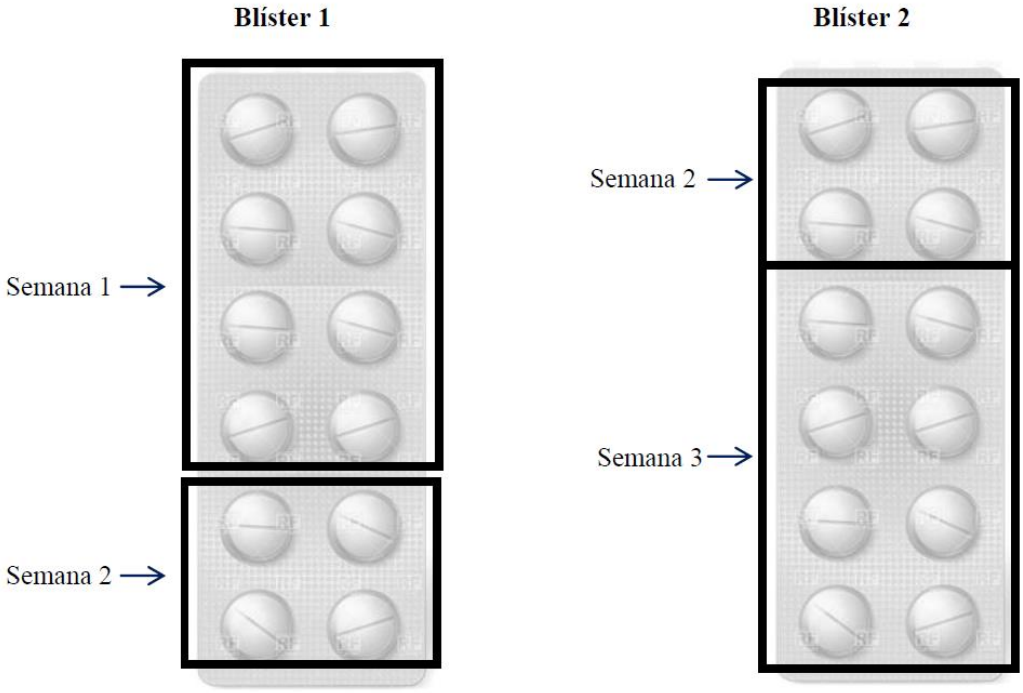
Posología inicial: 3 comprimidos por semana (7,5 mg por semana)



Si la dosis tuviera que aumentarse, se añadiría 1 comprimido adicional (2,5 mg) por semana hasta un máximo de 8 comprimidos (20 mg) a la semana. En este caso de dosis máxima, el envase de Metotrexato semanal Wyeth con 24 comprimidos cubriría el tratamiento de 3 semanas, de la siguiente forma:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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



<u>*Poblaciones especiales*</u>

Pacientes de edad avanzada
Debido a que estos pacientes (de 65 años o mayores) pueden sufrir una disminución en la función hepática o renal y a la disminución de las reservas de ácido fólico que se producen con el aumento de la edad, debería considerarse la posibilidad de reducir la dosis. Además, se recomienda una vigilancia estrecha con el fin de detectar los primeros síntomas de toxicidad (ver sección 4.4).

Población pediatrica
No se recomienda el uso en niños menores de 3 años, ya que no se dispone de datos suficientes sobre eficacia y seguridad en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal
Metotrexato se excreta en gran medida por medio de los riñones y, por lo tanto, se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.3 y 4.4).
La dosis en pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse para evitar la acumulación del medicamento de acuerdo a la tabla siguiente. Además, es posible que la dosis deba ajustarse de nuevo debido a la variabilidad farmacocinética interindividual.

<u>Ajustes de dosis para dosis de metotrexato <100 mg / m^2 en pacientes con insuficiencia renal</u>

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	**% de la dosis administrada**
>60	100
30-59	50
<30	No se debe administrar metotrexato

<u>Ajustes de dosis para dosis de metotrexato >100 mg / m^2 en pacientes con insuficiencia renal</u>

Aclaramiento de creatinina	**% de la dosis administrada**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(ml/min)	
> 80	100
≤80	75
≤60	63
< 60	No se debe administrar metotrexato

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

Pacientes con acumulación patológica de líquidos (derrames pleurales, ascitis)
La semivida del metotrexato puede llegar a cuadruplicarse en pacientes con acumulación patológica de líquidos, por lo que, en algunos casos, puede que sea necesario interrumpir la administración de metotrexato (ver las secciones 4.4 y 5.2). El grado de reducción de la dosis se debe decidir caso por caso.

Rescate con ácido folínico
La administración el ácido fólico o el ácido folínico pueden reducir las toxicidades por metotrexato, tales como síntomas gastrointestinales, inflamación de la mucosa oral, pérdida de pelo y enzimas hepáticas elevadas (ver sección 4.5).

Antes de tomar un suplemento de folato, es aconsejable comprobar los niveles de B_{12}, especialmente en los adultos de más de 50 años, ya que la administración de folato puede enmascarar los síntomas de una carencia de B_{12}.

El ácido folínico se administra 24 horas después del metotrexato a dosis de 15-25 mg cada 6 horas IV, IM o VO hasta que las concentraciones sanguíneas de metotrexato desciendan por debajo de 5×10^{-7} M. Para los pacientes que reciben dosis intermedias altas, los niveles de metotrexato y creatinina séricos deben monitorizarse cada 24 horas. Si a las 48 horas de la finalización del metotrexato los niveles sanguíneos de éste son mayores de 5×10^{-7} M y menores de 1×10^{-6} M se administrarán 8 dosis de folínico 25 mg/m^2/6h; si los niveles están entre 1-2 $\times 10^{-6}$ M se administrarán 8 dosis de 100 mg/m^2/6h de folínico; y si los niveles son mayores de 2×10^{-6} M, se administrarán 8 dosis de 200 mg/m^2/6h (ver secciones 4.4 y 4.9).

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia hepática (bilirrubina sérica > 5 mg/dl [85,5 µmol/l], ver sección 4.2).
- Alcoholismo.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, ver sección 4.2).
- Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
- Inmunodeficiencia.
- Infecciones graves, agudas o crónicas como tuberculosis y VIH.
- Estomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad de ulceración gastrointestinal activa conocida.
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Vacunación concomitante de vacuna de microorganismos vivos atenuados.

Además, en el caso de indicaciones no oncológicas:
- Embarazo (ver sección 4.6)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

SE DEBE ADVERTIR A LOS PACIENTES QUE NO EXCEDAN LA DOSIS RECOMENDADA.

DEBE ENFATIZARSE AL PACIENTE QUE LA DOSIS RECOMENDADA PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE, LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL, LA PSORIASIS, LA ARTRITIS PSORIÁSICA, LA ARTRITIS REACTIVA, LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA Y LOS LINFOMAS SE ADMINISTRA DE FORMA SEMANAL.

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

El uso incorrecto de metotrexato puede causar reacciones adversas graves, incluso fatales. Los profesionales de la salud y los pacientes deben recibir instrucciones claras.

El médico prescriptor se debe asegurar de que los pacientes o sus cuidadores entiendan que solo deben recibir metotrexato una vez por semana. El médico debe especificar el día de la administración en la receta e informar a los pacientes sobre la importancia de no saltarse las pautas semanales.

Se debe efectuar un seguimiento adecuado de los pacientes que reciben tratamiento, de modo que puedan reconocerse y evaluarse de inmediato los signos de los posibles efectos tóxicos o reacciones adversas.
Por ello, el metotrexato solo debe ser administrado por o bajo la supervisión de un médico con conocimientos y experiencia en cuanto al uso del tratamiento con antimetabolitos.

Está indicado un seguimiento especialmente estrecho del paciente después de una radioterapia previa (especialmente de la pelvis), con deterioro funcional del sistema hematopoyético (por ejemplo, tras una radio o quimioterapia previa), con deterioro del estado general, con una edad avanzada o en niños de muy corta edad.

Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el médico debe informar exhaustivamente a los pacientes sobre los riesgos (incluidos los primeros signos y los síntomas de toxicidad) y las medidas de seguridad recomendadas. Deben ser informados sobre la necesidad de consultar inmediatamente al médico si aparecen síntomas de sobredosis, así como del seguimiento necesario posterior de los síntomas de sobredosis (incluidas las pruebas de laboratorio habituales).
Las dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar a un aumento significativo de la toxicidad, especialmente de la supresión de la médula ósea.

Debido a la excreción más lenta de metotrexato en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda administrar el tratamiento con precaución y solo con dosis bajas de metotrexato (ver sección 4.2).

El metotrexato se debe administrar con mucha precaución, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática previa o actual significativa, especialmente si se debe al alcohol.

<u>Fertilidad</u>
Se ha notificado que metotrexato causa alteraciones de la fertilidad, oligospermia, alteraciones de la menstruación y amenorrea en humanos, durante el tratamiento y durante un breve periodo después de la interrupción del tratamiento, que afectan a la espermatogénesis y la ovogénesis durante el periodo de administración, efectos que parecen ser reversibles al suspender el tratamiento.

<u>Teratogenicidad y riesgo para la reproducción</u>
El metotrexato produce embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por lo tanto, se debe comentar con las mujeres en edad fértil acerca de los posibles efectos sobre la reproducción, abortos y malformaciones congénitas (ver sección 4.6). En las indicaciones no oncológicas, se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar metotrexato. Si se trata a mujeres sexualmente maduras, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos seis meses después.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para obtener información sobre los métodos anticonceptivos masculinos, ver sección 4.6.

Exploraciones recomendadas y medidas de seguridad

Antes de iniciar el tratamiento o al reanudar el tratamiento después de un período de descanso
Se deben efectuar un hemograma completo con fórmula leucocitaria y trombocitos, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, una radiografía torácica y pruebas de función renal. Si está clínicamente indicado, se debe descartar la presencia de tuberculosis y hepatitis B y C.

Durante el tratamiento
Las siguientes pruebas se deben realizar cada semana durante las primeras dos semanas, y después cada dos semanas durante el mes siguiente; posteriormente, en función del recuento leucocitario y la estabilidad del paciente, al menos una vez al mes durante los seis meses siguientes y al menos cada tres meses posteriormente.

También se debe considerar la posibilidad de aumentar la frecuencia de supervisión al aumentar la dosis. Se debe realizar una exploración de los pacientes de edad avanzada para detectar signos precoces de toxicidad a intervalos cortos (ver sección 4.2).

- Exploración de la cavidad oral y la garganta para detectar cambios en la mucosa.

- Hemograma completo con fórmula leucocitaria y trombocitos. La supresión hematopoyética inducida por metotrexato puede aparecer de forma repentina y con dosis aparentemente seguras. En el caso de un descenso significativo de los leucocitos o los trombocitos, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento de apoyo adecuado. Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar todos los signos y síntomas que sugieran una infección. En pacientes que toman medicamentos hematotóxicos de forma concomitante (por ejemplo, leflunomida), se debe llevar un control estricto del hemograma y los trombocitos.

- Pruebas funcionales hepáticas

  El tratamiento no se debe iniciar o se debe suspender si existen anomalías persistentes o significativas en las pruebas funcionales hepáticas, otras exploraciones complementarias no invasivas de fibrosis hepática o las biopsias hepáticas.

  Se han notificado aumentos transitorios de las transaminasas de hasta dos o tres veces el límite superior del valor medio en pacientes 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 grave. En caso de un aumento persistente de las enzimas hepáticas, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se deben administrar medicamentos hepatotóxicos adicionales durante el tratamiento con metotrexato a menos que sea claramente necesario. Se debe evitar el consumo de alcohol (ver las secciones 4.3 y 4.5). Se debe realizar un control más estrecho de las enzimas hepáticas en pacientes que toman de forma concomitante otros medicamentos hepatotóxicos.

Se debe tener mayor precaución en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente, ya que, durante el tratamiento con metotrexato, se desarrolló cirrosis hepática en casos aislados sin elevación de las transaminasas.

- Se debe efectuar un seguimiento de la *función renal* por medio de pruebas de función renal y análisis de orina. Si aumenta la creatinina sérica, se debe reducir la dosis. Si el aclaramiento de la creatinina es inferior a 30 ml/min, no se debe administrar el tratamiento con metotrexato (ver las secciones 4.2 y 4.3).

  El tratamiento con dosis moderadamente altas y altas de metotrexato no debe iniciarse con valores de pH de la orina inferiores a 7,0. Se debe evaluar la alcalinización de la orina mediante controles repetidos del pH (valor superior o igual a 6,8) durante al menos las primeras 24 horas tras iniciar la administración de metotrexato.

- *Evaluación del sistema respiratorio* - Se vigilará al paciente por si presenta síntomas de trastornos pulmonares y, en caso necesario, se efectuarán pruebas de la función pulmonar. Los síntomas pulmonares (especialmente tos seca improductiva) o neumonitis inespecífica que aparezcan durante el tratamiento con metotrexato pueden ser signo de un daño potencialmente peligroso y precisan la interrupción del tratamiento y un estrecho seguimiento del paciente.
  Aunque las manifestaciones clínicas varían, los pacientes con enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato suelen presentar fiebre, tos, disnea o hipoxemia. Se debe realizar una radiografía torácica para poder descartar una infección. Se puede producir una neumonitis intersticial aguda o crónica, asociada a menudo con eosinofilia sanguínea, y se han notificado muertes. Se debe informar a los pacientes del riesgo de neumonitis y se les debe aconsejar que se pongan en contacto con su médico inmediatamente en caso de tos persistente o disnea.

  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.

  El tratamiento con metotrexato se debe interrumpir en pacientes con síntomas pulmonares y se debe efectuar una exploración exhaustiva (incluida una radiografía torácica) para descartar infecciones y tumores. Si se sospecha que el metotrexato ha inducido una enfermedad pulmonar, se debe iniciar un tratamiento con corticosteroides y no reanudar la administración de metotrexato.

  Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y la interrupción del tratamiento con metotrexato. Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato, como la neumonitis, pueden aparecer de forma aguda en cualquier momento del tratamiento, no son siempre completamente reversibles y ya se han observado con todas las dosis (incluso con dosis bajas de 7,5 mg /semana.

  Durante el tratamiento con metotrexato, se pueden producir infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, que en ocasiones pueden tener un desenlace mortal. Si un paciente presenta síntomas pulmonares, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se trate de una neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

  Se requiere especial precaución en pacientes con deterioro de la función pulmonar.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se debe proceder con especial precaución también en caso de infecciones inactivas y crónicas (por ejemplo, herpes zóster, tuberculosis, hepatitis B o C) debido a una posible activación

Insuficiencia renal y pacientes con riesgo de insuficiencia renal
El metotrexato se excreta principalmente por vía renal y se pueden prever mayores concentraciones en presencia de insuficiencia renal, las cuales podrían causar reacciones adversas graves.
Si existe la posibilidad de insuficiencia renal (por ejemplo, en pacientes de edad avanzada), se requiere un seguimiento a intervalos más cortos. Esto se aplica particularmente a la administración conjunta de medicamentos que afectan a la excreción de metotrexato, producen daños renales (por ejemplo, AINE) o pueden alterar la hematopoyesis.
En presencia de factores de riesgo como trastornos de la función renal, incluida la insuficiencia renal leve, no se recomienda la administración concomitante de AINE. La deshidratación también puede potenciar la toxicidad del metotrexato. (Ver seguimiento de la función renal).

Sistema inmunitario
El metotrexato, debido a su efecto en el sistema inmunitario, puede afectar a la respuesta a las vacunas e interferir en el resultado de las pruebas inmunológicas. No se debe administrar de forma concomitante una vacuna de microorganismos vivos atenuados.

Linfomas malignos
Pueden aparecer linfomas malignos en pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato; en cuyo caso, se debe interrumpir el tratamiento con metotrexato. En caso de que los linfomas no reviertan espontáneamente, se debe iniciar un tratamiento citotóxico.

Derrames pleurales y ascitis
Los derrames pleurales y la ascitis se deben drenar antes de iniciar el tratamiento con metotrexato (ver sección 4.2).

Trastornos que producen deshidratación, como emesis, diarrea o estomatitis
Los trastornos que producen deshidratación, como emesis, diarrea o estomatitis, pueden aumentar la toxicidad como consecuencia del aumento de los niveles del principio activo. En estos casos, se debe interrumpir el uso de metotrexato hasta que cesen los síntomas.

Es importante determinar cualquier aumento de las concentraciones del principio activo en las 48 horas siguientes al tratamiento, ya que puede producirse toxicidad irreversible del metotrexato.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser signos de efectos tóxicos y requieren la suspensión del tratamiento, porque de lo contrario puede producirse enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal. En presencia de hematemesis, deposiciones de color negro o con sangre, se debe interrumpir el tratamiento.

Complementos de ácido fólico
Si el metotrexato produce toxicidad aguda, puede que sea necesario tratar a los pacientes con ácido folínico. En pacientes con artritis reumatoide o psoriasis, la administración de ácido fólico o ácido folínico puede reducir la toxicidad del metotrexato, como síntomas gastrointestinales, inflamación de la mucosa oral, pérdida de cabello y aumento de las enzimas hepáticas.

Antes de usar medicamentos que contienen ácido fólico, se recomienda controlar los niveles de vitamina B12, puesto que la ingesta de ácido fólico puede enmascarar una deficiencia de vitamina B12 existente, particularmente en adultos mayores de 50 años.

Productos con vitaminas
Los preparados vitamínicos y otros productos que contengan *ácido fólico, ácido folínico o sus derivados* pueden disminuir la eficacia del metotrexato (ver las secciones 4.2 y 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

*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.

La dermatitis inducida por radiación y las quemaduras solares pueden reaparecer durante el tratamiento con metotrexato (reacciones de recuerdo). Las lesiones psoriásicas pueden empeorar durante la radiación UV y la administración simultánea de metotrexato.

Toxicidad cutánea
Se han descrito reacciones dermatológicas graves, en ocasiones mortales, como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) o síndrome de Stevens-Johnson, tras la administración de dosis únicas o repetidas de metotrexato.

Se han notificado casos de necrosis epidérmica, mayormente acompañada de leucopenia, trombocitopenia y lesiones en mucosas, con el tratamiento con metotrexato (ver sección 4.8). Esta reacción cutánea puede parecerse clínicamente al síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas adversas graves y de la necesidad de que acudan de inmediato a su médico si observan cualquier signo o síntoma indicativo. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá suspender de inmediato el metotrexato e iniciar el tratamiento apropiado. Se ha descrito la administración de ácido folínico para la necrosis epidérmica. No se deberá reintroducir el metotrexato salvo que se haya descartado la presencia de SJS y NET.

Encefalopatía/leucoencefalopatía
Se ha notificado casos de encefalopatía/leucoencefalopatía en pacientes oncológicos tratados con metotrexato y no se puede descartar esta posibilidad tampoco para los 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 medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener en cuenta el riesgo de interacción entre los AINE y metotrexato en pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato, especialmente si presentan insuficiencia renal. Si se precisa un tratamiento combinado, se debe vigilar el hemograma y la función renal. Se recomienda precaución si se administran AINE y metotrexato en un plazo de 24 horas, ya que en este caso pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metotrexato y como resultado aumentar su toxicidad. En experimentos realizados en animales se demostró que la administración de AINE, incluido el ácido salicílico, reducía la secreción de metotrexato tubular y, por consiguiente, potenciaba sus efectos tóxicos. Sin embargo, en los estudios clínicos en los que se administraron AINE y ácido salicílico como medicamentos concomitantes a pacientes con artritis reumatoide, no se observó un aumento de las reacciones adversas. El tratamiento de la artritis reumatoide con estos medicamentos puede continuar durante el tratamiento con dosis bajas de metotrexato, pero solo bajo una estricta supervisión médica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes que toman medicamentos potencialmente hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato (por ejemplo, leflunomida, azatioprina, sulfasalazina y retinoides) se deben supervisar de cerca para detectar un posible aumento de la hepatotoxicidad. Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con metotrexato (ver sección 4.4). El consumo habitual de alcohol y la administración de medicamentos hepatotóxicos adicionales aumentan la probabilidad de reacciones adversas hepatotóxicas al metotrexato.
La administración de medicamentos hematotóxicos adicionales aumenta la probabilidad de reacciones adversas hematotóxicas graves del 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.

Se deben tener en cuenta las interacciones farmacocinéticas entre el metotrexato, los medicamentos antiepilépticos (disminución de los niveles séricos de metotrexato) y 5-fluorouracilo (aumento de la semivida de 5-fluorouracilo).

Los salicilatos, la fenilbutazona, la difenilhidantoína (fenitoína), los barbitúricos, los tranquilizantes, los anticonceptivos orales, las tetraciclinas, los derivados de la amidopirina, las sulfamidas, los diuréticos tiazídicos, los hipoglucemiantes orales, la doxorubicina y el ácido p-aminobenzoico desplazan al metotrexato en la unión de la albúmina sérica, por lo que aumenta la biodisponibilidad y, en consecuencia, su toxicidad (aumento indirecto de la dosis).

El probenecid y los ácidos orgánicos débiles también pueden reducir la secreción tubular de metotrexato, y causar así elevaciones indirectas de la dosis.

Los antibióticos como las penicilinas, los glucopéptidos, las sulfonamidas, el ciprofloxacino y la cefalotina pueden, en casos individuales, reducir el aclaramiento renal de metotrexato, por lo que se podrían generar mayores concentraciones séricas de metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal simultáneas.
Los antibióticos orales como las tetraciclinas, el cloranfenicol y los antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden reducir la absorción intestinal de metotrexato o interferir en la circulación enterohepática, debido a la inhibición de la flora intestinal o la supresión del metabolismo bacteriano.

En la fase de (pre)tratamiento con medicamentos que pueden tener efectos adversos en la médula ósea (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina), se debe considerar la posibilidad de trastornos hematopoyéticos.

La administración conjunta de medicamentos que causan deficiencia de folatos (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprima/sulfametoxazol) puede aumentar la toxicidad del metotrexato. Por ello, también se deben tomar precauciones especiales en pacientes con una deficiencia de ácido fólico ya existente.

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

La combinación de metotrexato y sulfasalazina puede potenciar el efecto del metotrexato, puesto que la sulfasalazina inhibe la síntesis del ácido fólico y puede aumentar con ello el riesgo de reacciones adversas, si bien en algunos estudios esto se observó solo en algunos pacientes.

La ciclosporina puede potenciar la eficacia y la toxicidad del metotrexato. Existe riesgo de una excesiva inmunodepresión con riesgo de linfoproliferación cuando se utiliza la combinación.

El uso de óxido nitroso potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, lo que aumenta la toxicidad en forma de mielosupresión grave e impredecible y estomatitis y, en caso de administración intratecal, aumenta la neurotoxicidad grave e impredecible. Aunque este efecto puede reducirse con la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante de óxido nitroso y metotrexato.

La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o pantoprazol, puede dar lugar a interacciones: la administración concomitante de metotrexato y omeprazol se ha asociado a una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

eliminación renal más lenta del metotrexato. En un caso en el que se combinó metotrexato con pantoprazol, se inhibió la eliminación renal del metabolito 7-hidroximetotrexato y aparecieron mialgia y temblores.

El uso de procarbazina durante el tratamiento con altas dosis de metotrexato aumenta el riesgo de deterioro de la función renal.

Se debe evitar el consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, refrescos que contengan cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato, puesto que la eficacia del metotrexato puede verse reducida debido a una posible interacción entre el metotrexato y las metilxantinas en los receptores de adenosina.

El uso combinado de metotrexato y leflunomida puede aumentar el riesgo de pancitopenia.

Particularmente en el caso de la cirugía ortopédica, en la que la propensión a contraer infecciones es elevada, la combinación de metotrexato con medicamentos inmunomoduladores debe utilizarse con precaución.

La colestiramina puede aumentar la eliminación no renal del metotrexato al interferir con la circulación enterohepática.

Se debe considerar la posibilidad de un aclaramiento retardado del metotrexato en combinación con otros medicamentos citostáticos.

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

El metotrexato puede reducir el aclaramiento de la teofilina. Por consiguiente, durante el tratamiento concomitante con metotrexato se deben controlar los niveles sanguíneos de teofilina.

La administración conjunta de mercaptopurina y metotrexato puede aumentar la biodisponibilidad de la mercaptopurina, posiblemente como resultado de la inhibición del metabolismo de la mercaptopurina.

Debido a su posible efecto sobre el sistema inmunitario, el metotrexato puede falsear los resultados de las vacunas y de las pruebas (procedimientos inmunológicos para evaluar la reacción inmunitaria).
Durante el tratamiento con metotrexato no se podrá efectuar la vacunación concomitante de microorganismos vivos atenuados (ver las secciones 4.3 y 4.4).

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 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 abortos tras la exposición paterna al metotrexato a dosis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 suspensión de metotrexato. Los hombres no donarán semen durante el tratamiento ni durante los 3 meses posteriores 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 en el niño asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías para confirmar que el desarrollo fetal es normal.

En estudios realizados en animales, 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 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 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.

Cuando se utiliza en indicaciones oncológicas, metotrexato no se recomienda administrar durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre de gestación. Se debe sopesar el beneficio del tratamiento frente al posible riesgo para el feto en cada caso. Si se utiliza el fármaco durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma metotrexato, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Fertilidad

El metotrexato afecta a la espermatogénesis y la ovogénesis y puede disminuir la fertilidad. Se ha notificado que metotrexato causa oligospermia, alteración de la menstruación y amenorrea en humanos. Estos efectos parecen ser reversibles tras la interrupción del tratamiento en la mayoría de los casos.

En indicaciones oncológicas, se aconseja a las mujeres que deseen quedarse embarazadas que acudan a un centro de asesoramiento genético, si es posible, antes del tratamiento; los hombres deben consultar la posibilidad de conservar el semen antes de empezar el tratamiento, ya que el metotrexato puede ser genotóxico a dosis altas (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia
El metotrexato se excreta en la leche materna y puede producir toxicidad en niños en período de lactancia, por lo que el tratamiento está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Si el uso de metotrexato fuera necesario durante el período de lactancia, la lactancia se debe suspender antes del tratamiento.
.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del metotrexato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que durante el tratamiento pueden aparecer trastornos del sistema nervioso central, como cansancio, mareo o somnolencia.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
En general, la incidencia y la intensidad de las reacciones adversas se consideran relacionadas con la dosis.

En el tratamiento antineoplásico, la mielosupresión y la mucositis son los efectos tóxicos limitantes de la dosis que predominan con metotrexato. La intensidad de estas reacciones depende de la dosis, la forma y la duración de la administración de metotrexato. La mucositis generalmente aparece entre 3 y 7 días después de la administración de metotrexato, seguida unos días después por leucopenia y trombocitopenia. En pacientes con mecanismos de eliminación intactos, la mielosupresión y la mucositis son generalmente reversibles en un plazo de 14 a 28 días.

Las reacciones adversas más graves del metotrexato son supresión de la médula ósea, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, toxicidad renal, neurotoxicidad, acontecimientos tromboembólicos, choque anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson.

Las reacciones adversas del metotrexato observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) son trastornos gastrointestinales (por ejemplo, estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida del apetito) y anomalías en las pruebas de la función hepática (por ejemplo, aumento de alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), bilirrubina, fosfatasa alcalina). Otras reacciones adversas que se producen con frecuencia (frecuentes) son leucopenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, cansancio, somnolencia, neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial asociadas con frecuencia a eosinofilia, úlceras bucales, diarrea, exantema, eritema y prurito.

La aparición y el grado de intensidad de las reacciones adversas dependen del nivel de dosis y la frecuencia de administración de metotrexato. Sin embargo, puesto que se pueden producir efectos adversos graves incluso a dosis bajas, es imprescindible que el médico vigile estrechamente a los pacientes (ver sección 4.4).

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan pronto. Si se producen estas reacciones adversas, se debe reducir la dosis o suspender el tratamiento y adoptar las medidas oportunas para contrarrestarlas (ver sección 4.9). El tratamiento con metotrexato se debe reanudar con especial precaución, después de considerar con cuidado la necesidad de tratamiento y con una mayor vigilancia por la posible reaparición de toxicidad.

Tabla de reacciones adversas
Las frecuencias en la tabla se definen a partir de la convención MedDRA:
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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Clasificación por grupos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones	Infecciones oportunistas (en ocasiones, mortales)	Herpes zóster	Septicemia, Infecciones inducidas por citomegalovirus	Nocardiosis, histoplasmosis y micosis por *Cryptococcus*, herpes simple diseminado
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Linfoma[1]			
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático		Leucopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia, agranulocitosis, trastornos hematopoyéticos	Anemia megaloblástica	Mielosupresión (evolución grave), anemia aplásica; trastorno linfoproliferativo[2], eosinofilia, neutropenia, linfadenopatía	Hemorragias
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas, choque anafiláctico, fiebre, escalofríos		Inmunodepresión; vasculitis alérgica (síntoma tóxico grave), hipogamma-globulinemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Diabetes mellitus			
Trastornos psiquiátricos			Depresión	Alteraciones del estado de ánimo	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, cansancio, somnolencia	Convulsiones, vértigo, confusión	Hemiparesia, paresia	Edema cerebral, meningitis aséptica aguda con meningismo (parálisis, vómitos), letargo, disfunción	Encefalopatía/Leucoencefalopatía

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

					cognitiva leve transitoria, psicosis, afasia, dolor, astenia muscular o parestesia/hipoestesia, cambios en el sentido del gusto (sabor metálico), irritación, disartria, sensaciones craneales inusuales, acúfenos	
Trastornos oculares				Alteraciones visuales graves	Retinopatía, conjuntivitis	
Trastornos cardiacos				Pericarditis; derrame pericárdico, taponamiento pericárdico		
Trastornos vasculares				Reacciones tromboembólicas (incluye trombosis arterial y cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda en las piernas, trombosis venosa retiniana, embolia pulmonar), hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Alveolitis/neumonía intersticial (puede ser mortal)	Fibrosis pulmonar	Parálisis respiratoria, reacciones de tipo	Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y otras infecciones	Hemorragia alveolar pulmonar[3]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

				asma bronquial, como tos, disnea y cambios patológicos en las pruebas de la función pulmonar, faringitis	pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, derrame pleural	
Trastornos gastrointestinales	Pérdida del apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceración de la mucosa de la boca y la garganta, estomatitis, dispepsia	Diarrea	Úlceras y hemorragias gastrointestinales	Pancreatitis, enteritis, malabsorción, melena, gingivitis	Megacolon tóxico, hematemesis	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fostafasa alcalina y bilirrubina)		Esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis, disminución de la albúmina sérica	Hepatitis aguda y hepatotoxicidad	Degeneración hepática aguda, insuficiencia hepática, reactivación de una hepatitis crónica	Hepatitis e insuficiencia hepática[4]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, exantema, prurito	Manifestaciones tóxicas intensas:	Aumento de los cambios pigmentari	Paroniquia aguda, furunculosis, telangiectasia,	Exfoliación de la piel/dermatitis exfoliativa, necrosis epidérmica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

			vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), aumento de los nódulos reumatoides, erosiones dolorosas de placas psoriásicas, aumento de la pigmentación, caída del cabello, problemas de cicatrización, urticaria, reacciones de fotosensibilidad	os de las uñas, onicólisis, acné, petequias, hematomas, eritema multiforme, erupciones eritematosas cutáneas, posible empeoramiento de las lesiones psoriásicas con tratamiento UV concomitante, posible «recuerdo» de dermatitis por radiación y quemaduras solares	hidradenitis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoporosis, artralgia, mialgia,	Fractura por sobrecarga		Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)
Trastornos renales y urinarios			Nefropatía, inflamación y ulceración de la vejiga (posiblemente con hematuria), disuria	Insuficiencia renal, oliguria, anuria, azoemia	Proteinuria	
Trastornos del aparato			Inflamación y	Oligospermia,	Infertilidad, pérdida de la	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

reproductor y de la mama			ulceración de la vagina	alteraciones de la menstruación	libido, impotencia, secreción vaginal, ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					Fiebre	Edema

[1] puede ser reversible - ver sección 4.4
[2] linfoma/trastornos linfoproliferativos; ha habido notificaciones de casos individuales de linfoma y otros trastornos linfoproliferativos que cedieron en muchos casos una vez que se interrumpió el tratamiento con metotrexato.
[3] se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas
[4] ver comentarios sobre la biopsia de hígado en la sección 4.4

Población pediátrica
La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son semejantes a los observados en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas de sobredosis
Los síntomas después de una sobredosis oral afectan principalmente al sistema hematopoyético y gastrointestinal.

Los síntomas incluyen leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielosupresión, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, úlceras y hemorragias gastrointestinales.

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 que se han descrito con frecuencia son reacciones hematológicas y gastrointestinales.

Se han notificado muertes debido a septicemia, choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Tratamiento de sobredosis
El folinato cálcico es un antídoto específico para neutralizar los efectos adversos tóxicos del metotrexato. En caso de sobredosis accidental, se debe administrar una dosis de folinato cálcico igual o superior a la dosis nociva de metotrexato por vía intravenosa o intramuscular en el plazo de 1 hora y se debe continuar la administración hasta que el nivel sérico de metotrexato sea inferior a 10^{-7} mol/l.

En el caso de una sobredosis masiva, pueden ser requeridos hidratación y alcalinización urinaria para evitar la precipitación del metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. No se ha demostrado que la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal mejoren la eliminación de metotrexato. Se ha notificado un

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

aclaramiento eficaz del metotrexato con la hemodiálisis intermitente aguda con el uso de un dializador de alto flujo.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica o psoriasis, la administración de ácido fólico o folínico puede reducir la toxicidad del metotrexato (síntomas gastrointestinales, inflamación de la mucosa oral, pérdida de cabello y aumento de las enzimas hepáticas) (ver sección 4.5). Antes de usar medicamentos de ácido fólico, se recomienda controlar los niveles de vitamina B12, puesto que el ácido fólico puede enmascarar una deficiencia de vitamina B12 existente, particularmente en adultos mayores de 50 años.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, antimetabolitos, análogos del ácido fólico, código ATC: L01BA01.

Mecanismo de acción

Metotrexato (ácido 4-amino-10-metil fólico) es un antimetabolito y un análogo del ácido fólico. El medicamento penetra en las células por medio de un sistema de transporte activo para los folatos reducidos y debido a una unión relativamente irreversible. Metotrexato inhibe la dihidrofolato-reductasa. Los dihidrofolatos deben ser reducidos a tetrahidrofolatos por esta enzima para poder ser utilizados como transportadores de grupos de un carbono en la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Por tanto, metotrexato interfiere en los procesos de síntesis, reparación y replicación celular del ADN. La afinidad de la dihidrofolato-reductasa por metotrexato es mucho mayor que su afinidad por el ácido fólico o el ácido dihidrofólico, por lo que incluso cantidades muy grandes de ácido fólico administradas simultáneamente no revertirán los efectos de metotrexato. El medicamento también parece provocar un aumento de los niveles de desoxiadenosina trifosfato intracelular, que se considera que inhibe la reducción ribonucleotídica y la polinucleótido-ligasa, enzima implicada en la síntesis y reparación del ADN.

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

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

Metotrexato compite con los folatos reducidos en el transporte activo a través de las membranas celulares mediante un sistema de transporte activo mediado por transportador. Con concentraciones plasmáticas superiores a 100 micromolar, el mecanismo de transporte mayoritario pasa a ser la difusión pasiva, mediante la cual se pueden conseguir concentraciones intracelulares efectivas. Su unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 50%.

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

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

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

Biotransformación

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

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

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

Eliminación

La excreción renal es la principal ruta de eliminación, y depende de la dosis y de la vía de administración. Con la administración IV, se excreta en orina de forma inalterada en las 24 horas siguientes un 80-90% de la dosis administrada y, a continuación, se excreta el 1-2% de la dosis retenida diariamente. La excreción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

biliar es limitada (un 10% o menos de la dosis administrada). Se ha propuesto la existencia de recirculación enterohepática.

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

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios realizados se determinó que la DL_{50} por vía intraperitoneal era de 94 mg/kg para ratón y de 6 a 25 mg/kg para rata. La DL_{50} por vía oral en ratas era de 180 mg/kg. En ratones se observó que la tolerancia al metotrexato se incrementaba con la edad. En perros, la dosis de 50 mg/kg por vía intravenosa fue letal. El sistema hemolinfopoyético y el tracto gastrointestinal son las dos dianas principales tras una dosis única de metotrexato.

Los efectos tóxicos tras la administración de dosis repetidas de metotrexato se estudiaron en ratones y en ratas. Los principales órganos diana del metotrexato en las especies animales mencionadas anteriormente fueron: el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, pulmón, hígado, riñones, testículos y piel. La tolerancia de los ratones a dosis repetidas de metotrexato aumenta con la edad.

Se ha evaluado el potencial carcinogénico de metotrexato en estudios con animales de experimentación, sin haberse obtenido resultados concluyentes. Aunque es evidente que metotrexato provoca daño cromosómico en células somáticas animales y células de médula ósea humana, la repercusión clínica de este hecho se desconoce.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz,
Lactosa monohidrato,
Estearato de magnesio,
Hidróxido de sodio.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Metotrexato no debe ser manipulado ni administrado por mujeres embarazadas.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth Farma, S.A.
Autovía del Norte A 1, Km. 23. Desvío Algete, Km. 1
San Sebastián de los Reyes (Madrid)
28700 - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2026

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios