

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metotrexato Semanal Orion Pharma 2,5 mg comprimidos EFG

Metotrexato Semanal Orion Pharma 10 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos de metotrexato de 2,5 mg:

Cada comprimido contiene metotrexato disódico equivalente a 2,5 mg de metotrexato (anhidro).

Excipiente con efecto conocido: 77,8 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Comprimidos de metotrexato de 10 mg:

Cada comprimido contiene metotrexato disódico equivalente a 10 mg de metotrexato (anhidro).

Excipiente con efecto conocido: 311,2 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos de metotrexato de 2,5 mg:

Comprimido amarillo, redondo, sin recubrir, plano, ranurado y grabado con ORN 57 en una cara, 6 mm de diámetro. La ranura es solo para facilitar la ruptura para facilitar la deglución y no para dividir en dosis iguales.

Comprimidos de metotrexato de 10 mg:

Comprimido amarillo, con forma de cápsula, convexo, sin recubrir, grabado con ORN 59 en una cara y ranura en la otra cara, de 14 mm de largo y 6 mm de ancho.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- *Antirreumático*: artritis reumatoide activa en pacientes adultos
- *Antipsoriásico*: psoriasis incapacitante recalcitrante grave, que no responde adecuadamente a otras formas de terapia como la fototerapia, PUVA y retinoides, y artritis psoriásica grave en pacientes adultos.
- *Citostático*: Terapia de mantenimiento en leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos, adolescentes y niños a partir de 3 años.

#### 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.

**Advertencia importante sobre la dosificación de Metotrexato Semanal Orion Pharma:**

En el tratamiento de enfermedades reumatoides, psoriasis, artritis psoriásica grave, Metotrexato Semanal Orion Pharma **solo se debe tomar una vez por semana**. Los errores de dosificación en el uso de Metotrexato Semanal Orion Pharma pueden producir efectos adversos graves, incluida la muerte. Lea esta sección de la ficha técnica con mucha atención.

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

Debe advertirse explícitamente al paciente que para el tratamiento de enfermedades reumáticas, psoriasis o artritis psoriásica grave, el metotrexato se debe tomar **solo una vez por semana**.

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

La eliminación de metotrexato se reduce en pacientes con un tercer espacio de distribución (ascitis, derrames pleurales). Estos pacientes requieren un control especialmente cuidadoso de la toxicidad y requieren una reducción de la dosis o, en algunos casos, la interrupción de la administración de metotrexato (ver secciones 5.2 y 4.4).

#### Artritis reumatoide

La dosis habitual es de 7,5 a 15 mg una vez por semana. La dosis puede ajustarse gradualmente para alcanzar una respuesta óptima, pero no se deben exceder los 25 mg semanales. Las dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar a un aumento significativo en la toxicidad, especialmente en casos de supresión de la médula ósea. Posteriormente la dosis se debe reducir hasta la menor dosis efectiva posible, que en la mayoría de los casos se alcanzará en 6 semanas.

#### Psoriasis

Antes de comenzar el tratamiento, es aconsejable administrar al paciente una dosis de prueba de 2,5 a 5,0 mg para excluir efectos tóxicos inesperados. Si una semana después, las pruebas de laboratorio apropiadas son normales, se puede iniciar el tratamiento. La dosis habitual es de 7,5 a 15 mg una vez por semana. En caso de necesidad, la dosis semanal total se puede incrementar hasta 25 mg. Las dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar a un aumento significativo en la toxicidad, especialmente en casos de supresión de la médula ósea. Posteriormente debe reducirse hasta la dosis efectiva más baja según la respuesta terapéutica, que en la mayoría de los casos se alcanza a las 4 u 8 semanas.

Se debe informar completamente al paciente de los riesgos existentes y el médico debe prestar especial atención a la aparición de toxicidad hepática mediante la realización de análisis hepáticos antes de iniciar el tratamiento con metotrexato y su repetición a intervalos durante el tratamiento como se indica en la sección 4.4, epígrafe “Exploraciones recomendadas y medidas de seguridad”. El objetivo del tratamiento debe ser reducir la dosis a la más baja posible con el período de descanso más largo posible. El uso de metotrexato puede permitir la vuelta al tratamiento tópico convencional, que se debe promover.

## Citostático

### Posología en leucemia linfoblástica aguda

El metotrexato en dosis bajas se utiliza en el tratamiento de mantenimiento de la LLA en niños de 3 años o más, adolescentes y adultos dentro de protocolos complejos en combinación con otros medicamentos citostáticos. El tratamiento debe seguir los protocolos terapéuticos actuales.

Las dosis únicas comúnmente aceptadas se encuentran en el rango de 20-40 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y generalmente se administran una vez a la semana.

Si se administra metotrexato en combinación con regímenes de quimioterapia, la posología debe tener en cuenta cualquier toxicidad superpuesta de los otros componentes del medicamento.

Se deben administrar dosis más altas por vía parenteral.

### Población pediátrica

El metotrexato debe usarse con precaución en pacientes pediátricos. El tratamiento debe seguir los protocolos terapéuticos actualmente válidos para niños. Las dosis generalmente se basan en el área de superficie corporal del paciente y el tratamiento de mantenimiento representa un tratamiento a largo plazo.

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 (ver sección 4.4).

## **Poblaciones especiales**

### Pacientes de edad avanzada

El metotrexato se debe utilizar con extrema precaución en 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.

### Insuficiencia renal:

El metotrexato debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.3 y 4.4). La dosis en pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse de acuerdo a la tabla siguiente:

### *Recomendaciones posológicas*

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	% de la dosis administrada
≥ 60	100%
30-59	50%
< 30	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 en pacientes con insuficiencia hepática significativa, ver secciones 4.3 y 4.4.

### Pacientes con un tercer espacio de distribución (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 secciones 5.2 y 4.4).

### Nota especial

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

Se puede considerar la suplementación con ácido fólico o ácido folínico de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Función hepática significativamente alterada
- Alcoholismo
- Función renal significativamente alterada
- Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa
- Infecciones graves agudas o crónicas y síndromes de inmunodeficiencia.
- Estomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa 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).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La dosificación en el tratamiento de la artritis reumatoide, psoriasis y psoriasis artrítica grave:

Debe informarse de forma clara a los pacientes que en el tratamiento de artritis reumatoide, psoriasis o artritis psoriásica grave, el metotrexato se debe tomar solo una vez por semana.

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

El médico prescriptor se debe asegurar de que los pacientes entiendan los comprimidos de metotrexato solo deben tomarse una vez a la semana.

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

### Advertencias

El metotrexato debe ser utilizado únicamente por médicos con experiencia en quimioterapia con antimetabolitos.

No se recomienda la administración concomitante de FAMES (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, p. ej., leflunomida) hepatotóxicos o hematotóxicos.

Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el médico debe informar al paciente sobre los riesgos involucrados y estar bajo supervisión constante. Los pacientes deben ser monitoreados adecuadamente durante el tratamiento para que los signos de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan detectarse y evaluarse con un retraso mínimo.

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, así como de edad avanzada y en niños muy pequeños.

Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el médico debe informar exhaustivamente a los pacientes de los riesgos (incluidos los primeros signos y síntomas de toxicidad) y las medidas de seguridad recomendadas. Se debe informar a los pacientes de la necesidad de consultar inmediatamente al médico si aparecen síntomas de sobredosis y que es necesario controlar los síntomas de la sobredosis (incluidas las pruebas de laboratorio periódicas).

Las dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente de la depresión de la médula ósea.

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

El metotrexato solo debe usarse con mucha precaución, si es que se usa, en pacientes con enfermedad hepática significativa, especialmente si se debe al alcohol (ver secciones 4.2 y 4.3).

### Fertilidad y reproducción

#### Fertilidad

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

#### Teratogenicidad: riesgo para la reproducción

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

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

### 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 producirse 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 a su médico 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 de función hepática: se debe prestar especial atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no se debe iniciar o se debe suspender si se detectan anomalías en las pruebas de función hepática o en biopsias de hígado, o si éstas aparecen durante el tratamiento.

Se han notificado aumentos temporales de las transaminasas entre dos y tres veces el límite superior de la normalidad en los pacientes con una frecuencia del 13-20%. Las anomalías persistentes de las enzimas relacionadas con el hígado y/o la disminución de la albúmina sérica pueden ser signos indicativos de hepatotoxicidad grave. En el caso de los pacientes con psoriasis, la necesidad de una biopsia hepática antes y durante el tratamiento es controvertida.

Puede ser que los cambios histológicos, la fibrosis y, más raramente, la cirrosis hepática no vayan precedidos de pruebas de función hepática anormales. Hay casos de cirrosis en los que las transaminasas son normales. Por lo tanto, además de las pruebas de función hepática, deben considerarse métodos de diagnóstico no invasivos para controlar el estado del hígado. La biopsia hepática debe considerarse de forma individual teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, su historial médico y los riesgos relacionados con la biopsia. Los factores de riesgo de hepatotoxicidad incluyen el consumo excesivo previo de alcohol, elevación persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y exposición previa a medicamentos hepatotóxicos o sustancias químicas y tratamiento prolongado con metotrexato o una dosis total acumulada de 1,5 g o más.

Debido al posible efecto tóxico para el hígado, 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 secciones 4.3 y 4.5). Se debe llevar un control estricto de las enzimas hepáticas en los pacientes que toman otros medicamentos hepatotóxicos de forma concomitante.

Se debe tener un especial cuidado con los pacientes con diabetes mellitus dependiente de insulina, puesto que durante el tratamiento con metotrexato se produjeron casos aislados de hepatocirrosis hepática sin aumento 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 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.

- Examen del tracto 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 se aparezcan durante el tratamiento con metotrexato pueden ser un 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 el 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 y 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.

Se debe proceder con especial precaución también en caso de infecciones inactivas y crónicas (por ejemplo, herpes zoster, 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 la excreción de metotrexato, producen daños renales (por ejemplo, AINE) o pueden alterar la hematopoyesis (ver sección 4.5).

En presencia de factores de riesgo como trastornos de la función renal, incluida la insuficiencia renal leve, no se recomienda la administración combinada con AINE. La deshidratación también puede potenciar la toxicidad del metotrexato. (Ver seguimiento de la función renal).

#### Sistema inmunitario

El metotrexato, debido a su efecto sobre el sistema inmunitario, puede afectar 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 o ascitis

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

#### Trastornos que causan deshidratación como emesis, diarrea o estomatitis

Los trastornos que produce 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 tratamiento con 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 se produce toxicidad aguda por metotrexato, puede que sea necesario tratar a los pacientes con ácido fólico. En pacientes con artritis reumatoide o psoriasis, la administración de ácido fólico o ácido folínico puede reducir la toxicidad del metotrexato, como síntomas gastrointestinales, estomatitis, alopecia 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, particularmente en adultos mayores de 50 años.

#### Productos con vitaminas

Las preparaciones vitamínicas u otros productos que contengan ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden disminuir la eficacia del metotrexato (ver secciones 4.2 y 4.5).



### Dermatitis y quemaduras solares

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 coadministración simultánea de metotrexato.

### Toxicidad cutánea

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

### Encefalopatía / leucoencefalopatía

Dado que se han producido casos de encefalopatía/leucoencefalopatía en pacientes oncológicos tratados con metotrexato, esto tampoco puede descartarse 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 medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

### Interacciones farmacodinámicas

#### *Agentes hepatotóxicos*

Debido a su efecto potencialmente tóxico sobre el hígado, no se deben tomar medicamentos hepatotóxicos adicionales durante el tratamiento con metotrexato. Si no se puede evitar la administración concomitante, los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de toxicidad hepática, incluido un control más cercano de las enzimas hepáticas. Se debe evitar o minimizar el consumo de alcohol (ver sección 4.4).

Los agentes potencialmente hepatotóxicos incluyen, p. ej. retinoides (por ejemplo, acitretina, etrenitato), azatioprina y leflunomida.

#### *Agentes hematotóxicos*

No se deben tomar medicamentos hematotóxicos durante el tratamiento con metotrexato. Si no se puede evitar la administración concomitante, se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de hematotoxicidad, incluida una estrecha vigilancia del recuento sanguíneo y las plaquetas (ver sección 4.4).

La administración de medicamentos hematotóxicos adicionales (por ejemplo, metamizol) aumenta la probabilidad de reacciones adversas hematotóxicas graves del metotrexato. La administración concomitante con leflunomida aumenta el riesgo de pancitopenia.

En la fase de (pre) tratamiento con medicamentos que pueden tener efectos adversos en la médula ósea (p. ej., sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina), se debe considerar la posibilidad de un deterioro pronunciado de la formación de sangre. Se ha informado que la administración concomitante de antagonistas de folato como trimetoprima-sulfametoxazol causa una pancitopenia megaloblástica aguda en raras ocasiones.

#### *Medicamentos que afectan los niveles de folato y productos vitamínicos que contienen ácido fólico*

La administración conjunta de medicamentos que causan deficiencia de folato (p. ej., 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 existente.

El uso de óxido nítrico 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 nítrico y metotrexato.

Si bien la combinación de metotrexato y sulfasalazina puede potenciar el efecto del metotrexato y, como resultado, más reacciones adversas debido a la inhibición de la síntesis de ácido fólico a través de la sulfasalazina, esto se observó solo en algunos pacientes en algunos estudios.

Las preparaciones vitamínicas u otros productos que contengan ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden disminuir la eficacia del metotrexato (ver sección 4.4).

#### *Ciclosporina*

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

#### Interacciones farmacocinéticas

##### *Interacciones que pueden aumentar los niveles de metotrexato*

Es necesaria una monitorización frecuente del paciente, especialmente si se administran dosis elevadas de metotrexato concomitantemente con medicamentos que reducen la unión a proteínas de metotrexato, la eliminación de metotrexato o que causan daño renal. Si no se puede evitar el uso concomitante, considere ajustar la dosis de metotrexato. Puede resultar útil la monitorización de los niveles séricos de metotrexato.

El probenecid, los ácidos orgánicos débiles como los diuréticos del asa y los pirazoles (fenilbutazona) pueden reducir la eliminación de metotrexato y pueden suponerse concentraciones séricas más altas que inducen una mayor toxicidad hematológica.

El metotrexato se une a las proteínas plasmáticas y ciertos fármacos como hipoglucemiantes orales, diuréticos tiazídicos, sulfonamidas, fenitoína, barbitúricos, tranquilizantes, anticonceptivos orales, derivados de amidopirina, doxorubicina, ácido p-aminobenzoico, algunos antibióticos como penicilinas (p.ej. amoxicilina), tetraciclinas, cloranfenol disminuyen esta unión, que puede conducir a una mayor toxicidad cuando se usa al mismo tiempo.

También existe la posibilidad de un aumento de la toxicidad cuando se combinan dosis bajas de metotrexato y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o salicilatos. Los AINE pueden causar daño renal.

Se ha informado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que resulta en un aumento/prolongación de la concentración de metotrexato en sangre a niveles potencialmente tóxicos. Los niveles de metotrexato y levetiracetam en sangre deben controlarse cuidadosamente en pacientes tratados concomitantemente con los dos fármacos.

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 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-hidroxi metotrexato y aparecieron mialgia y temblores.

Las penicilinas (p.ej. amoxicilina), glucopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacino y cefalotina pueden, en casos individuales, reducir el aclaramiento renal de metotrexato, por lo que podría generar mayores concentraciones séricas de metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal simultánea.

El uso de procarbazona durante el tratamiento con altas dosis de metotrexato aumenta el riesgo de deterioro de la función renal. El aclaramiento retardado de metotrexato también debe considerarse en combinación con otros medicamentos citostáticos.

#### *Interacciones que pueden reducir los niveles de metotrexato*

El uso concomitante de anticonvulsivos inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona) puede disminuir la exposición al metotrexato y alterar su efecto terapéutico. Si se usa concomitantemente, se debe considerar el ajuste de la dosis de metotrexato. Puede resultar útil la monitorización de los niveles séricos de metotrexato.

La colestiramina puede aumentar la eliminación no renal del metotrexato al interferir con la circulación enterohepática. Si no se puede evitar la administración de colestiramina, las dosis de colestiramina y metotrexato deben separarse tanto como sea posible.

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

#### *Efectos del metotrexato sobre otros medicamentos*

El metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de mercaptopurina. Por tanto, la combinación de metotrexato y mercaptopurina puede requerir un ajuste de dosis.

Se deben tener en cuenta las interacciones farmacocinéticas entre el metotrexato y el 5-fluorouracilo (aumento de la semivida de 5 - fluorouracilo). Si es necesaria la coadministración, se debe controlar al paciente para detectar la toxicidad del 5-fluorouracilo y se deben considerar ajustes de dosis si es necesario.

#### *Teofilina y cafeína*

Se debe evitar un consumo excesivo de bebidas que contienen cafeína o teofilina (café, refrescos que contengan cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato, ya que la eficacia del metotrexato

puede verse reducida debido a una posible interacción entre metotrexato y metilxantinas en los receptores de adenosina.

El metotrexato puede reducir el aclaramiento de teofilina; Los niveles de teofilina deben controlarse cuando se usan simultáneamente con metotrexato.

#### *Riesgo de infección y vacunaciones*

La vacunación con una vacuna viva en pacientes que reciben agentes quimioterapéuticos puede provocar infecciones graves y mortales (ver sección 4.3). Debido a su posible efecto sobre el sistema inmunológico, el metotrexato puede falsificar los resultados de las vacunas y las pruebas (procedimientos inmunológicos para registrar la reacción inmunitaria). Durante el tratamiento con metotrexato, no se debe realizar la vacunación concomitante con vacunas vivas (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

#### *Radioterapia*

La radioterapia durante el uso de metotrexato puede aumentar el riesgo de necrosis ósea o de tejidos blandos (ver sección 4.8).

### **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 se 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 con el metotrexato y se debe descartar con certeza la existencia de un embarazo tomando las medidas adecuadas, p. ej. una prueba de embarazo. Durante el tratamiento, se repetirán las pruebas de embarazo cuando esté clínicamente indicado (por ejemplo, tras cualquier posible interrupción de la anticoncepción). Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre la prevención y planificación del embarazo.

#### Anticoncepción masculina

Se desconoce si el metotrexato pasa al semen. En estudios en animales se ha visto que el metotrexato es genotóxico, de manera que no se puede descartar por completo el riesgo de efectos genotóxicos en los espermatozoides. Los datos clínicos limitados no indican un riesgo aumentado de malformaciones o abortos espontáneos 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 espontáneos 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 del 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 exploraciones ecográficas para confirmar que el desarrollo del feto es normal.

En estudios en animales, el metotrexato ha mostrado toxicidad para la reproducción, en especial durante el primer trimestre (ver sección 5.3). El metotrexato ha demostrado un efecto teratógeno en humanos; se ha notificado que causa muerte fetal, abortos espontáneos y/o anomalías congénitas (por ejemplo, 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 en 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 en 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 particular a las dosis comúnmente utilizadas en indicaciones oncológicas.

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

Cuando se utiliza en indicaciones oncológicas, el 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 potencial para el feto.

## Lactancia

El metotrexato se excreta en la leche materna y puede producir toxicidad en niños en periodo 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 periodo de lactancia, la lactancia se debe interrumpir antes del tratamiento.

## Fertilidad

El metotrexato afecta la espermatogénesis y la ovogénesis y puede disminuir la fertilidad. En humanos, se ha informado que el metotrexato causa oligospermia, disfunción menstrual y amenorrea. Estos efectos parecen ser reversibles después de la interrupción del tratamiento en la mayoría de los casos. En

indicaciones oncológicas, se recomienda a las mujeres que planean quedarse embarazadas que consulten a un centro de asesoramiento genético, si es posible, antes de la terapia y los hombres deben buscar asesoramiento sobre la posibilidad de conservación de espermatozoides antes de iniciar la terapia, ya que el metotrexato puede ser genotóxico en dosis más altas (ver sección 4.4).

#### 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 y mareos.

#### 4.8. Reacciones adversas

En general, la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas dependen del tamaño de la dosis, la frecuencia de administración, el método de administración y la duración de la exposición.

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 generalmente son reversibles en 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 (p. ej., estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida de apetito) y anomalías en las pruebas de la función hepática (p. ej., 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 asociada 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).

#### Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones	Infecciones oportunistas	Herpes zoster Septicemia Reactivación de	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Muerte por septicemia

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
				la infección crónica inactiva		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Linfoma <sup>1</sup>			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.		Leucopenia Trombocitopenia Anemia	Depresión de la médula ósea Pancitopenia Agranulocitosis Trastornos hematopoyéticos	Anemia megaloblástica	Hipogammaglobulinemia Anemia aplásica, trastorno linfoproliferativo, neutropenia Linfadenopatía	Eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de tipo anafiláctico, Reacciones alérgicas Choque anafiláctico		Inmunosupresión	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Diabetes mellitus			
Trastornos psiquiátricos			Depresión Confusión	Alteración del estado de ánimo	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo Cansancio Somnolencia	Convulsiones Vértigo	Hemiparesia Paresia	Edema cerebral Meningitis aséptica aguda con meningismo (parálisis, vómitos) Irritación Afasia Letargo Disfunción cognitiva leve transitoria Disartria Sensaciones craneales inusuales Dolor, astenia muscular Parestesia / hipoestesia Cambios en el sentido del	Encefalopatía/ Leucoencefalopatía

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
					gusto (sabor metálico)	
Trastornos oculares				Alteraciones visuales graves	Conjuntivitis Retinopatía Deterioro de la visión	
Trastornos cardiacos				Derrame pericárdico Pericarditis Taponamiento pericárdico		
Trastornos vasculares			Hemorragia nasal	Hipotensión Tromboembolismo	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Alveolitis / neumonía intersticial (puede ser mortal)	Fibrosis intersticial	Parálisis respiratoria Disnea Faringitis <sup>2</sup> Asma bronquial	Enfermedad pulmonar obstructiva intersticial crónica Pleuritis Tos seca Derrame pleural	Alveolitis Hemorragia alveolar pulmonar <sup>3</sup>
Trastornos gastrointestinales <sup>4</sup>	Estomatitis Anorexia Náuseas Vómitos Dispepsia Dolor abdominal	Úlceras bucales Diarrea	Úlceras y hemorragias gastrointestinales	Pancreatitis Gingivitis Enteritis Melena	Megacolon tóxico Hematemesis	
Trastornos hepato biliares	Aumento de la fosfatasa alcalina y bilirrubina Concentraciones elevadas de transaminasas (ALAT, ASAT)		Cirrosis, fibrosis y degeneración grasa del hígado. Disminución de la albúmina sérica.	Hepatotoxicidad Hepatitis aguda	Reactivación de una hepatitis crónica Fallo hepático	
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo		Erupción eritematosa Exantema Prurito Alopecia	Vasculitis alérgica Erupciones herpetiformes de la piel Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica	Aumento de los cambios pigmentarios de las uñas, fotohipersensibilidad Petequias Acné Despigmentación Urticaria Eritema	Paroniquia aguda Telangiectasia Furunculosis Equimosis Hidradenitis	Exfoliación cutánea / dermatitis exfoliativa



	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
			Aumento de los nódulos reumatoides. Aumento de la pigmentación de la piel Problemas de cicatrización	multiforme Daño doloroso a la lesión psoriásica Onicólisis Ulceración cutánea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoporosis Artralgia Mialgia	Fractura por estrés		Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)
Trastornos renales y urinarios			Micción alterada, inflamación y ulceración de la vejiga (posiblemente con hematuria) Insuficiencia renal Nefropatía	Oliguria Anuria Alteraciones electrolíticas	Disuria Azotemia Cistitis Hematuria Proteinuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Inflamación y ulceración de la vagina	Impotencia Alteraciones de la menstruación	Pérdida de la libido Formación de ovocitos o espermatozoides defectuosos Oligospermia transitoria, infertilidad Secreción vaginal Sangrado vaginal Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Escalofríos		Fiebre	Astenia Edema
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos						Mayor riesgo de reacciones tóxicas (necrosis de tejidos blandos, osteonecrosis)

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
						durante la radioterapia Las lesiones psoriásicas pueden empeorar por la exposición simultánea al metotrexato y la radiación ultravioleta.

<sup>1</sup> Puede ser reversible (ver sección 4.4).

<sup>2</sup> Ver sección 4.4.

<sup>3</sup> Se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas.

<sup>4</sup> Las reacciones adversas gastrointestinales graves a menudo requieren una reducción de la dosis. La estomatitis ulcerosa y la diarrea requieren la interrupción del tratamiento con metotrexato debido al riesgo de enteritis ulcerosa y perforación intestinal mortal.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### 4.9. Sobredosis

##### Síntomas:

La toxicidad del metotrexato afecta principalmente a los sistemas hematopoyético y gastrointestinal. Los síntomas incluyen leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, úlceras y hemorragia gastrointestinales.

Algunos pacientes no mostraron signos de sobredosis.

Hay informes de muerte por sepsis, shock séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

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 notificado con frecuencia son reacciones hematológicas y gastrointestinales.

##### Tratamiento:

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

En casos 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 una hora.

La observación de las concentraciones séricas de metotrexato es importante para determinar la dosis correcta de folinato cálcico y la duración de la terapia.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupos farmacoterapéuticos:

Otros inmunosupresores, código ATC: L04AX03

El metotrexato (ácido 4-amino-10-metilfólico) es un antagonista del ácido fólico que inhibe la reducción del ácido fólico y conduce a una disminución de la proliferación celular. El medicamento penetra en las células por medio de un sistema de transporte activo para los folatos reducidos. Como resultado de la poliglutamación del metotrexato causada por la enzima folilpoliglutamato sintetasa, aumenta la duración del efecto citotóxico del fármaco en la célula. El metotrexato es una sustancia de fase específica cuya acción principal se dirige a la fase S de la mitosis celular. Por lo general, actúa de forma más eficaz sobre los tejidos que proliferan activamente, como las células malignas, la médula ósea, las células fetales, el epitelio cutáneo, la mucosa oral e intestinal y las células de la vejiga urinaria. Como la proliferación de células malignas es más rápida que la de la mayoría de las células normales, el metotrexato puede ralentizar la proliferación de células malignas sin dañar irreversiblemente los tejidos normales.

El folinato de calcio es un ácido folínico que se utiliza para proteger las células normales de los efectos tóxicos del metotrexato. El folinato de calcio ingresa a la célula a través de un mecanismo de transporte específico, se convierte en la célula en folatos activos e invierte la inhibición de la síntesis de precursores de ADN y ARN.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

El efecto de la administración oral de metotrexato parece depender del tamaño de la dosis. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan entre 1 ó 2 horas. Generalmente, una dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> o inferior es absorbida rápida y completamente. La biodisponibilidad del metotrexato administrado por vía oral es alta (80 - 100%) a dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> o inferiores. A dosis superiores a 30 mg/m<sup>2</sup>, la absorción se vuelve no lineal y la absorción de dosis que excedan 80 mg/m<sup>2</sup> es incompleta.

#### Distribución

Aproximadamente el 50% del metotrexato se une a las proteínas séricas. Al distribuirse en los tejidos corporales, se encuentran concentraciones elevadas en forma de poliglutamatos en el hígado, en los riñones y en particular en el bazo, que se pueden retener durante semanas o meses. Cuando se administra en pequeñas cantidades, el metotrexato pasa al líquido cefalorraquídeo en cantidades mínimas.

#### Biotransformación

Aproximadamente el 10% de la dosis de metotrexato administrada se metaboliza en el hígado. El principal metabolito es el 7-hidroximetotrexato.

#### Eliminación

La excreción se realiza principalmente en forma inalterada, principalmente a través de filtración glomerular y secreción activa en el túbulo proximal.

Aproximadamente el 5 - 20% de metotrexato y 1 - 5% de 7-hidroximetotrexato se eliminan por vía biliar con una circulación enterohepática pronunciada

La vida media terminal es en promedio de 6 a 7 horas y muestra una variación considerable (de 3 a 17 horas). La vida media se puede prolongar hasta 4 veces la duración normal en pacientes con terceros espacios (derrame pleural, ascitis).

#### Poblaciones especiales

En el caso de insuficiencia renal, la eliminación se retrasa significativamente.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad crónica en ratones, ratas y perros han mostrado efectos tóxicos en forma de lesiones gastrointestinales, mielosupresión y hepatotoxicidad. Los estudios en animales muestran que el metotrexato perjudica la fertilidad y es embrio y fetotóxico. Se han identificado efectos teratogénicos en cuatro especies (rata, ratón, conejo y gato). En los monos rhesus no se produjeron malformaciones. El metotrexato es mutagénico *in vivo* e *in vitro*. Existen evidencias de que el metotrexato causa aberraciones cromosómicas en las células animales y en las células de la médula ósea en humanos, pero la importancia clínica de estos hallazgos no se ha establecido. Los estudios de carcinogénesis en roedores no han indicado un aumento de la incidencia de tumores.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplica.

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

3 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar el envase/blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

Envase de HDPE con cierre de polipropileno (PP) con o sin mecanismo de seguridad para niños.

2,5 mg: 10, 12, 24, 28, 30, 50 y 100 comprimidos.

10 mg: 10, 15, 25, 50 y 100 comprimidos.

Blíster de PVC/Al.

2,5 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 y 120 comprimidos.

10 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 y 120 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Deben administrarse los procedimientos adecuados para la manipulación segura de agentes citotóxicos. Cualquier persona que manipule metotrexato debe lavarse las manos antes y después de administrar una dosis. Deben usarse guantes desechables al manipular comprimidos de metotrexato. Las mujeres embarazadas, que planean estarlo o en período de lactancia deben evitar la manipulación de comprimidos de metotrexato, si es posible.

Debe evitarse el contacto con la piel o las mucosas. Si el metotrexato entra en contacto con la piel o las mucosas, debe lavarse inmediatamente y a fondo con agua y jabón.

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

La ingestión accidental puede ser letal para los niños.

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

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

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

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

Metotrexato Semanal Orion Pharma 2,5 mg comprimidos EFG: 86491  
Metotrexato Semanal Orion Pharma 10 mg comprimidos: 86492

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

Abril 2022

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

Febrero 2023

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