

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metotrexato Accord 25 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2 ml de solución contienen 50 mg de metotrexato.
20 ml de solución contienen 500 mg de metotrexato.
40 ml de solución contienen 1000 mg de metotrexato.

Excipientes con efecto conocido:
4,801 mg/ml (0,208 mmol/ml) de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución amarilla, transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Leucemia linfocítica aguda, profilaxis de leucemia meníngea, linfomas no hodgkinianos, sarcoma osteógeno, tratamiento adyuvante en cáncer de mama avanzado, cáncer de cabeza y cuello metastásico o recidivante, coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares, cáncer de vejiga avanzado.

4.2. Posología y forma de administración

ADVERTENCIAS

La **dosis deberá ajustarse cuidadosamente** dependiendo de la superficie corporal en caso de que se utilice metotrexato para el tratamiento de **enfermedades tumorales**.

Se han descrito casos mortales de intoxicación después de la administración de dosis **mal calculadas**. Se deberá informar detalladamente a los profesionales sanitarios y los pacientes sobre los efectos tóxicos.

El tratamiento deberá iniciarlo un médico o administrarse en consulta con un médico con una experiencia considerable en el tratamiento con citostáticos.

El metotrexato puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa, intraarterial o intratecal. La posología suele calcularse por m² de superficie corporal o peso corporal. Las dosis superiores a 100 mg de metotrexato siempre precisan la administración posterior de ácido folínico (ver el rescate con folinato de calcio).

Las recomendaciones de administración y posología de metotrexato para diferentes indicaciones varían considerablemente. A continuación se indican algunas posologías frecuentes que se han utilizado en diferentes indicaciones. Ninguna de estas posologías puede describirse actualmente como tratamiento de referencia. Puesto que las recomendaciones de administración y posología para el tratamiento con

metotrexato en dosis altas y bajas varían, solo se proporcionan las directrices utilizadas con mayor frecuencia y deben considerarse como ejemplos. Deberán consultarse los protocolos publicados actuales para obtener información sobre la posología y el método y la secuencia de administración.

Posología

El metotrexato puede administrarse como tratamiento en dosis baja convencional, en dosis intermedia, en dosis alta y por vía intratecal.

Tratamiento con dosis convencional baja: 15-50 mg/m²de superficie corporal por semana por vía intravenosa o intramuscular en una o más dosis o 40-60 mg/m²de superficie corporal (para el cáncer de cabeza y cuello) una vez a la semana en forma de inyección de bolo intravenoso.

Tratamiento con dosis media: entre 100 mg/m²y 1.000 mg/m²de superficie corporal en una única dosis. En el cáncer espinocelular y el cáncer de vejiga avanzados, pueden utilizarse dosis intermedias de metotrexato de hasta 100-200 mg/m²(ver el rescate con folinato de calcio).

Tratamiento con dosis altas: en varias neoplasias malignas, entre las cuales el linfoma maligno, la leucemia linfática aguda, el sarcoma osteógeno y el coriocarcinoma metastásico, podrán utilizarse dosis de 1.000 mg de metotrexato o más por m²de superficie corporal, administradas a lo largo de un período de 24 horas. La administración de ácido folínico debe comenzar con 10-15 mg (6-12 mg/m²) para administrar 12-24 horas después de iniciar el tratamiento con metotrexato (para más información consultar protocolos del tratamiento y ver rescate con folinato de calcio).

Dosis elevadas pueden provocar la precipitación de metotrexato o de sus metabolitos en los túbulos renales. Se recomienda un alto flujo de fluidos y la alcalinización de la orina a pH $\geq 7,0$ mediante la administración oral o intravenosa de bicarbonato sódico o acetazolamida según los protocolos terapéuticos individuales como medida preventiva o las directrices actuales a seguir para alcanzar el pH urinario deseado.

Antes de iniciar la terapia combinada con dosis altas de metotrexato, el recuento de leucocitos y trombocitos debe superar los valores mínimos respectivos (leucocitos de 1.000 a 1.500/microlitro, trombocitos de 50.000 a 100.000/microlitro). Cuando se aplica un tratamiento con dosis altas de metotrexato, la concentración sérica de metotrexato debe comprobarse a intervalos regulares. Los tiempos de recogida de muestras y los valores máximos de las concentraciones séricas tóxicas de metotrexato que requieren medidas como un aumento de la dosis de folinato cálcico o del suministro de líquidos intravenosos pueden extraerse de los protocolos terapéuticos individuales. Como medida profiláctica contra los efectos nefrotóxicos, cuando se lleva a cabo un tratamiento con dosis altas de metotrexato es necesario suministrar líquidos por vía intravenosa y alcalinizar la orina. Durante la infusión de metotrexato debe controlarse el flujo urinario y el valor de pH de la orina.

Rescate con folinato de calcio

Puesto que la pauta posológica para el rescate con folinato de calcio depende en gran medida de la posología y el método de administración de metotrexato en dosis intermedia o alta, el protocolo de metotrexato determinará la pauta posológica del rescate con folinato de calcio. Por tanto, lo mejor es consultar el protocolo aplicado de metotrexato en dosis intermedia o alta para conocer la posología y el método de administración del folinato de calcio.

Además de la administración de folinato de calcio, las medidas para garantizar la excreción rápida del metotrexato (mantenimiento de una diuresis alta y alcalinización de la orina) forman parte del tratamiento de rescate con folinato de calcio.

Durante el tratamiento con dosis altas, debe administrarse concomitantemente ácido folínico. La concentración sérica de metotrexato es un importante indicador para saber durante cuánto tiempo debe continuarse el tratamiento con ácido folínico. Cuarenta y ocho horas después del inicio de la infusión de

metotrexato, debe medirse el nivel de metotrexato residual. Si el nivel de metotrexato residual es $< 0,5$ $\mu\text{mol/l}$, no es necesario ningún tratamiento adicional con ácido folínico

Deberá controlarse la actividad renal mediante mediciones diarias de la creatinina sérica. Para obtener información más detallada, consulte la Ficha Técnica de Folinato Cálcico. Si aparecen signos de leucopenia, es aconsejable interrumpir temporalmente el metotrexato.

Los siguientes regímenes son sólo ejemplos.

Adultos

Leucemias linfocíticas agudas (LLA)

En dosis bajas, el metotrexato se aplica en el ámbito de protocolos de tratamiento complejos para el mantenimiento de la remisión en adultos con leucemias linfocíticas agudas. Las dosis individuales normales se sitúan entre 20 y 40 mg/m^2 de metotrexato. La dosis de mantenimiento en TODOS los casos es de 15-30 mg/m^2 una o dos veces a la semana.

Otros ejemplos:

- 3,3 mg/m^2 en combinación con otro citostático una vez al día durante 4-6 semanas.
- 2,5 mg/kg cada semana.
- Pauta de dosis alta entre 1 y 12 g/m^2 (i.v. 1-6 h) repetido cada 1-3 semanas.
- 20 mg/m^2 en combinación con otros citostáticos una vez a la semana.

Cáncer de mama

La combinación cíclica con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo se ha utilizado como tratamiento posquirúrgico de la mastectomía radical en el cáncer de mama primario con nódulos linfáticos axilares afectados. La dosis de metotrexato es de 40 mg/m^2 por vía intravenosa en el primer y octavo días del ciclo. El tratamiento se repite en intervalos de 3 semanas. El metotrexato, en dosis intravenosas de 10-60 mg/m^2 , podría incluirse en pautas combinadas cíclicas con otros citotóxicos para el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

Osteosarcoma

La quimioterapia posquirúrgica eficaz requiere la administración de varios fármacos antineoplásicos citotóxicos. Además del metotrexato en dosis alta con rescate con folinato de calcio, pueden administrarse también doxorubicina, cisplatino y una combinación de bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina (BCD). El metotrexato se utiliza en dosis altas (8.000-12.000 mg/m^2) una vez a la semana. Si la dosis es insuficiente para alcanzar una concentración sérica real de 10^{-3} mol/l al final de la infusión intravenosa, la dosis puede incrementarse a 15 g/m^2 para el tratamiento posterior. Se precisa el rescate con folinato de calcio. El metotrexato también se ha utilizado como tratamiento en monoterapia en casos de metástasis de osteosarcoma.

Poblaciones especiales:

Personas de edad avanzada

Deberá considerarse la reducción de la dosis en pacientes mayores de edad debido a la reducción de la actividad renal y hepática y a la disminución de las reservas de folato que se producen a medida que avanza la edad.

Paciente con alteración de la actividad renal

El metotrexato deberá utilizarse con cautela en los pacientes con alteración de la actividad renal. Las pautas posológicas deberán adaptarse en función del aclaramiento de la creatinina y las concentraciones séricas de metotrexato.

- Si el aclaramiento de la creatinina (ml/min) es > 50 , puede administrarse el 100% de la dosis de metotrexato.
- Si el aclaramiento de la creatinina (ml/min) es 20-50, puede administrarse el 50% de la dosis de metotrexato.
- Si el aclaramiento de la creatinina (ml/min) es < 20 , no deberá administrarse metotrexato.

Paciente con alteración de la actividad hepática

El metotrexato deberá administrarse con mucha cautela especialmente en los pacientes con una hepatopatía importante, actual o anterior, sobre todo si se debe al alcohol. El metotrexato está contraindicado cuando los valores de bilirrubina son > 5 mg/dl (85,5 μ mol/l) (ver sección 4.3)..

Pacientes con acumulación patológica de líquido

El metotrexato se elimina lentamente de las acumulaciones de líquido (por ejemplo, derrame pleural, ascitis). Esto da lugar a una vida media final prolongada y a una toxicidad inesperada. En pacientes con acumulaciones importantes de líquido, se recomienda el drenaje del líquido antes de iniciar el tratamiento y la monitorización de los niveles plasmáticos de metotrexato.

Población pediátrica

El metotrexato se debe utilizar con precaución en pacientes pediátricos. El tratamiento debe seguir los protocolos de tratamiento actuales publicados para niños.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Alcoholismo.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina inferior a 20 ml/min, ver sección 4.2).

Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia importante.

Infecciones graves, agudas o crónicas, como la tuberculosis y el sida.

Úlceras de la cavidad bucal y enfermedad ulcerosa digestiva activa conocida.

Embarazo, lactancia (ver sección 4.6).

Vacunación concomitante con vacunas vivas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha descrito toxicidad mortal en relación con la administración intravenosa e intratecal debido a un error de cálculo de la dosis. Deberá extremarse la cautela al calcular la dosis (ver sección 4.2).

Los pacientes sometidos a terapia deben estar sujetos a una supervisión adecuada para que los signos de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan ser detectados y evaluados con un retraso mínimo. Por lo tanto, el metotrexato sólo debe ser administrado bajo la supervisión de médicos cuyos conocimientos y experiencia incluyan el uso de terapia antimetabólica. Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves (que pueden ser mortales), el metotrexato deberá utilizarse únicamente en enfermedades neoplásicas potencialmente mortales. Se han descrito muertes durante el tratamiento de neoplasias malignas con

metotrexato. El médico deberá informar al paciente de los riesgos del tratamiento y deberá supervisarlos constantemente.

Tener cautela al administrar dosis altas de metotrexato a pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) (ver sección 4.5). Los informes de casos y los estudios farmacocinéticos poblacionales publicados sugieren que el uso concomitante de algunos IBP, como omeprazol, esomeprazol y pantoprazol, con metotrexato (principalmente a dosis altas), puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito hidroximetotrexato, conduciendo posiblemente a toxicidades del metotrexato. En dos de estos casos, se observó un retraso en la eliminación de metotrexato cuando se coadministró metotrexato a dosis altas con IBP, pero no se observó cuando se coadministró metotrexato con ranitidina. Sin embargo, no se han realizado estudios formales de interacción de metotrexato con ranitidina.

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y dosis altas de metotrexato, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Se han notificado casos de efectos secundarios neurológicos que van desde cefalea a parálisis, coma y episodios similares a ictus, principalmente en niños y adolescentes que recibían medicación concomitante con citarabina.

Fertilidad

Se ha comunicado que el metotrexato causa alteraciones en 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.

Teratogenicidad - Riesgo para la reproducción

El metotrexato causa embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por lo tanto, se debe explicar a las mujeres en edad fértil los posibles riesgos de efectos para la reproducción, aborto y malformaciones congénitas (ver sección 4.6). En indicaciones no oncológicas, se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar Metotrexato Accord. 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.

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.

Síndrome de lisis tumoral

Como sucede con otros citotóxicos, el metotrexato puede inducir el síndrome de lisis tumoral en pacientes con tumores de rápido crecimiento. El tratamiento complementario y las medidas farmacológicas adecuadas pueden evitar o aliviar dichas complicaciones.

Metotrexato y AINEs

Se han descrito mielosupresión, anemia aplásica y toxicidad digestiva graves (incluso mortal) inesperadas en relación con el tratamiento concomitante con metotrexato (normalmente en una dosis alta) y antiinflamatorios no esteroides (AINE) (ver sección 4.5).

El tratamiento con metotrexato y la radioterapia concomitantes pueden aumentar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis.

La administración intratecal e intravenosa de metotrexato puede dar lugar a encefalitis y encefalopatía agudas, posiblemente con un desenlace mortal. Se ha descrito que pacientes con linfoma periventricular del SNC que reciben metotrexato por vía intratecal han desarrollado hernia cerebral.

Fotosensibilidad

Se ha observado fotosensibilidad manifestada por una reacción exagerada de quemadura solar en algunos individuos que toman metotrexato (ver sección 4.8). Debe evitarse la exposición a la luz solar intensa o a los rayos UV a menos que esté prescrito por un médico. Los pacientes deben utilizar protección solar adecuada para protegerse de la luz solar intensa.

Derrames pleurales y ascitis deben drenarse antes de iniciar el tratamiento con metotrexato (ver sección 4.2). En caso de estomatitis, diarrea, hematemesis o heces negras, deberá suspenderse el tratamiento con metotrexato debido al riesgo de enteritis hemorrágica o muerte por perforación intestinal o deshidratación (ver sección 4.8).

Las afecciones con deficiencia de ácido fólico pueden incrementar el riesgo de toxicidad por metotrexato.

En relación con la administración intratecal o en el tratamiento con dosis altas, el metotrexato no deberá mezclarse con soluciones que contengan conservantes (ver sección 6.6).

No se recomienda el uso de soluciones de metotrexato con el conservante alcohol bencílico para su uso en lactantes. Se han descrito casos de síndrome de jadeo con desenlace mortal en lactantes después del tratamiento intravenoso con soluciones que contenían el conservante alcohol bencílico. Los síntomas incluyen la aparición rápida de problemas respiratorios, hipotensión, bradicardia y fracaso cardiovascular.

Infección o enfermedades inmunológicas

El metotrexato deberá utilizarse con gran cautela en relación con las infecciones activas y suele estar contraindicado en los pacientes con inhibición clara de la respuesta inmunitaria o en los casos en los que se ha demostrado inmunodeficiencia en pruebas analíticas.

Puede producirse neumonía (que en algunos casos puede dar lugar a insuficiencia respiratoria). Pueden producirse infecciones oportunistas potencialmente mortales, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, asociadas al tratamiento con metotrexato. Cuando un paciente presenta síntomas pulmonares, deberá considerarse la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (ver sección 4.8).

Inmunización

La inmunización después de la aplicación de una vacuna y la interferencia con resultados de pruebas inmunológicas puede ser menos eficaz con el tratamiento con metotrexato. Deberá tenerse un cuidado especial en presencia de infecciones crónicas inactivas (p. ej., herpes zóster, tuberculosis, hepatitis B o C), debido a la posible activación. Por lo general, no se recomienda la inmunización con virus atenuados.

Supervisión del tratamiento

Los pacientes tratados con metotrexato deberán someterse a una supervisión estricta para poder detectar los efectos tóxicos inmediatamente. Los análisis previos al tratamiento deberán incluir un hemograma completo con fórmula leucocítica y recuentos de plaquetas, enzimas hepáticas, análisis de infecciones por hepatitis B y C, pruebas funcionales renales y radiografías torácicas. El metotrexato puede producir efectos tóxicos incluso en dosis bajas, por lo que es importante la supervisión estricta de los pacientes tratados. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan de forma temprana.

Tras el inicio del tratamiento o cuando se modifica la dosis, o durante períodos en los que hay un mayor riesgo de aumento de la concentración de metotrexato (p. ej., en caso de deshidratación), deberá realizarse un control.

Deberán realizarse biopsias de la médula ósea según necesidad.

El control de la concentración sérica de metotrexato puede reducir significativamente la toxicidad de este fármaco. Es necesario un control periódico de la concentración sérica de metotrexato en función de la posología o el protocolo del tratamiento.

Por lo general, **la leucopenia y la trombocitopenia** se producen 4-14 días después de la administración de metotrexato. En casos aislados puede producirse recidiva de la leucopenia 12–21 días después de la administración de metotrexato. El tratamiento con metotrexato únicamente deberá continuarse cuando el beneficio supere el riesgo de mielosupresión grave (ver sección 4.2).

Supresión hematopoyética: puede producirse inhibición hematopoyética inducida por el metotrexato de forma repentina y con dosis aparentemente seguras. En caso de disminución significativa de los leucocitos o las plaquetas, el tratamiento deberá suspenderse inmediatamente y deberá instaurarse un tratamiento sintomático adecuado. Deberá informarse a los pacientes de que deben comunicar todos los signos y síntomas indicativos de infección. En los pacientes que tomen medicación hematotóxica (p. ej., leflunomida) de forma concomitante, deberá controlarse estrictamente el hemograma completo y el recuento de plaquetas.

Pruebas funcionales hepáticas: deberá prestarse especial atención a la aparición de toxicidad hepática. No deberá iniciarse el tratamiento o deberá suspenderse en caso de cualquier anomalía en las pruebas funcionales hepáticas o las biopsias hepáticas, o en caso de que estas aparezcan durante el tratamiento. Estas anomalías deberán recuperar la normalidad en dos semanas, después de las cuales podrá reanudarse el tratamiento a discreción del médico. Se precisan más investigaciones para establecer si las pruebas de química hepática en serie o los propéptidos del colágeno de tipo III pueden detectar hepatotoxicidad de forma suficiente. Esta evaluación debería diferenciar entre los pacientes sin ningún factor de riesgo y los pacientes con factores de riesgo, como consumo previo excesivo de alcohol, aumento persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de hepatopatía, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y contacto previo con fármacos u otras sustancias químicas hepatotóxicas y tratamiento prolongado con metotrexato o dosis acumuladas de 1,5 g o más.

Detección sistemática de enzimas hepáticas en el suero: con una frecuencia del 13%-20%, se ha descrito un aumento transitorio en la actividad de las transaminasas de hasta dos o tres veces el límite superior de la normalidad. En caso de aumento constante de las enzimas hepáticas, deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Diabetes insulino dependiente

Los pacientes con diabetes insulino dependiente deberán someterse a un control estricto debido al riesgo de aparición de cirrosis hepática y al posible aumento de las transaminasas.

Debido al posible efecto tóxico sobre el hígado, no deberán administrarse medicamentos hepatotóxicos adicionales durante el tratamiento con metotrexato a menos que sea claramente necesario, y el consumo de alcohol deberá evitarse o reducirse en gran medida (ver sección 4.5). Deberá realizarse un control más estricto de las enzimas hepáticas en los pacientes que tomen medicación hepatotóxica de forma concomitante (p. ej., leflunomida). Lo mismo sucede si se administran de forma concomitante medicamentos hematotóxicos.

Pueden aparecer linfomas malignos en los pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato, en cuyo caso deberá suspenderse el metotrexato. En caso de que los linfomas no remitan de forma espontánea, se precisa iniciar un tratamiento citotóxico.

Actividad renal: el tratamiento con metotrexato en los pacientes con alteración de la actividad renal deberá controlarse mediante la realización de pruebas funcionales renales y análisis de orina, puesto que la alteración de la actividad renal reduce la eliminación del metotrexato, lo que puede dar lugar a reacciones adversas graves.

En casos de posible insuficiencia renal (p. ej., en pacientes ancianos), se precisa un control estricto de la actividad renal. Esto se aplica especialmente en caso de administración concomitante de fármacos que afecten a la excreción de metotrexato, causen daño renal (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos) o que puedan dar lugar a trastornos hematopoyéticos. La deshidratación también puede potenciar la toxicidad del metotrexato. Se recomienda la alcalinización de la orina y el aumento de la diuresis.

Sistema respiratorio: puede producirse neumonía atípica aguda o crónica, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han notificado muertes. Los síntomas suelen incluir disnea, tos (especialmente una tos seca y no productiva), dolor tóraco y fiebre, por lo que los pacientes deberán controlarse en todas las visitas de seguimiento. Deberá informarse a los pacientes sobre el riesgo de neumonitis y se les deberá aconsejar que se pongan en contacto con su médico inmediatamente en caso de tos o disnea persistentes.

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.

Deberá retirarse el metotrexato a los pacientes con síntomas pulmonares y deberá llevarse a cabo un estudio minucioso (incluidas radiografías torácicas) para excluir la infección. Si se sospecha de enfermedad pulmonar inducida por el metotrexato, deberá iniciarse tratamiento con corticosteroides y no deberá reanudarse el tratamiento con metotrexato.

Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con metotrexato. Puede producirse neumonitis con todas las dosis.

Los preparados vitamínicos u otros productos con ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden reducir la eficacia del metotrexato.

Tratamiento con dosis altas

Se han notificado casos también de leucoencefalopatía tras dosis altas de metotrexato intravenoso, con radiación craneal previa.

Aunque se ha notificado que el metotrexato causa daños cromosómicos en células somáticas animales y células de la médula ósea en humanos, estos efectos son transitorios y reversibles. En pacientes tratados con metotrexato, las pruebas son insuficientes para permitir una evaluación concluyente de cualquier aumento del riesgo de neoplasia.

Población pediátrica

El metotrexato debe utilizarse con precaución en los pacientes pediátricos. El tratamiento deberá seguir los protocolos de tratamiento publicados actualmente para niños. Se ha descrito neurotoxicidad grave, frecuentemente manifestada como convulsiones generalizadas o focales con un aumento inesperado de la frecuencia entre los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que recibieron tratamiento con metotrexato intravenoso en dosis intermedia (1 g/m²). Se observó que los pacientes sintomáticos presentaron leucoencefalopatía o calcificaciones microangiopáticas en los estudios de imagen diagnósticos.

Personas de edad avanzada

Debido al deterioro de las actividades hepática y renal, así como a la reducción de las reservas de ácido fólico, deberán considerarse dosis relativamente bajas en los pacientes ancianos. Estos pacientes deberán someterse a un control estricto para la detección de signos tempranos de toxicidad.

Sodio

Este medicamento contiene 345,59 mg de sodio por dosis diaria máxima recomendada, equivalente a 17,27 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Metotrexato se utiliza normalmente en combinación con otros citostáticos. Puede esperarse toxicidad aditiva durante la quimioterapia combinada con medicamentos con el mismo efecto farmacológico, especialmente en lo que se refiere a inhibición de la médula ósea, toxicidad renal, gastrointestinal y pulmonar (ver sección 4.4).

Tenga en cuenta las interacciones farmacocinéticas entre metotrexato, medicamentos anticonvulsivantes (reducción de los niveles sanguíneos de metotrexato) y 5-fluorouracilo (aumento del t_{1/2} de 5-fluorouracilo).

En (pre)tratamiento con sustancias que puedan tener reacciones adversas que afecten a la médula ósea (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol), cloranfenicol, pirimetamina), debe tenerse en cuenta el riesgo de trastornos hematopoyéticos pronunciados durante el tratamiento con metotrexato.

La administración concomitante de medicamentos que causan deficiencia de folato (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprima/sulfametoxazol) puede provocar un aumento de la toxicidad del metotrexato. Por lo tanto, debe tenerse especial precaución en pacientes con deficiencia de ácido fólico.

En combinación con otros agentes citostáticos, debe tenerse en cuenta el retraso en la eliminación del metotrexato.

Debido a su posible efecto sobre el sistema inmunitario, el metotrexato puede alterar los resultados de la vacunación y de las pruebas analíticas (procedimientos inmunológicos para registrar la reacción inmunitaria). Durante el tratamiento con metotrexato no deben realizarse vacunaciones simultáneas con vacunas vivas (ver sección 4.3).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

No deberán proporcionarse preparados de AINEs antes o de forma concomitante con las dosis altas de metotrexato utilizadas en el tratamiento de afecciones como el osteosarcoma. Con la administración concomitante de AINEs y metotrexato en dosis altas se han descrito concentraciones séricas de metotrexato altas y prolongadas, que causaron fallecimientos por toxicidad hematológica y digestiva graves. Se ha descrito que los preparados de AINEs y los salicilatos redujeron la secreción tubular de metotrexato en modelos animales y pueden incrementar su toxicidad mediante el aumento de la concentración de metotrexato. Por tanto, el tratamiento concomitante con AINEs y dosis bajas de metotrexato deberá administrarse con cautela.

Óxido nitroso

El uso del 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. Si bien este efecto se puede reducir con la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante.

Leflunomida

El metotrexato combinado con leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia y neumonitis intersticial.

.

Probenecid

El probenecid reduce el transporte de los túbulos renales y deberá evitarse su uso junto con el metotrexato.

Antibióticos orales

Los antibióticos orales como la tetraciclina, el cloranfenicol y los antibióticos no absorbibles de amplio espectro pueden reducir la absorción intestinal del metotrexato o interferir en la circulación enterohepática mediante la inhibición de la flora intestinal y, por tanto, la metabolización del metotrexato por parte de las bacterias. En casos aislados, se ha descrito un aumento de la mielosupresión con trimetoprima/sulfametoxazol en los pacientes tratados con metotrexato, probablemente debido a la reducción de la secreción tubular o a un efecto antifolato aditivo.

Los antibióticos, como penicilinas, glucopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacina y cefalotina pueden, en casos individuales, reducir el aclaramiento renal del metotrexato, de manera que pueden producirse concentraciones séricas elevadas de metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal simultánea.

Productos antineoplásicos

Puede observarse un aumento en la toxicidad renal cuando se administran dosis altas de metotrexato en combinación con fármacos antineoplásicos potencialmente nefrotóxicos (p. ej., el cisplatino).

Radioterapia

El tratamiento con metotrexato y la radioterapia concomitantes pueden aumentar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis.

Citarabina

El tratamiento concomitante con citarabina y metotrexato puede incrementar el riesgo de efectos secundarios neurológicos graves que van desde cefalea hasta parálisis, coma y episodios de tipo ictus.

Productos hepatotóxicos

No se ha estudiado el riesgo de aumento de la hepatotoxicidad con la administración concomitante de metotrexato con otros productos hepatotóxicos. Sin embargo, se ha descrito hepatotoxicidad en esos casos. Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos con efecto hepatotóxico conocido (p. ej., leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deberán someterse a un control estricto para la detección de signos de cualquier aumento de la hepatotoxicidad.

El consumo habitual de alcohol y la administración de otros medicamentos hepatotóxicos aumentan la probabilidad de efectos hepatotóxicos del metotrexato.

Productos hematotóxicos

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

Teofilina

El metotrexato puede reducir la eliminación de la teofilina. Por tanto, la concentración de teofilina deberá controlarse durante el tratamiento concomitante con metotrexato. Durante el tratamiento con metotrexato debe evitarse el consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, bebidas con cafeína, té negro), ya que la eficacia del metotrexato puede reducirse debido a la posible interacción entre el metotrexato y las metilxantinas en los receptores de adenosina.

Mercaptopurina

El metotrexato aumenta el contenido plasmático de mercaptopurina. Por tanto, la combinación de metotrexato y mercaptopurina puede precisar un ajuste de la dosis.

Fármacos con gran unión plasmática a las proteínas

El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica. Otros fármacos de gran unión, como los salicilatos, la fenilbutazona, la fenitoína barbitúricos, tranquilizantes, anticonceptivos orales, tetraciclinas, derivados de la amidopirina, sulfonamidas, hipoglucemiantes, diuréticos, agentes antiinflamatorios ácidos y ácido p-aminobenzoico pueden incrementar la toxicidad del metotrexato por desplazamiento y aumentar así la biodisponibilidad (aumento indirecto de la dosis).

Furosemida

La administración concomitante de furosemida y metotrexato puede dar lugar al aumento de la concentración de metotrexato debido a la inhibición competitiva de la secreción tubular.

Vitaminas

Los preparados vitamínicos con ácido fólico o sus derivados pueden provocar una reducción de la respuesta al metotrexato administrado por vía sistémica, aunque las afecciones en las que exista una deficiencia de ácido fólico pueden incrementar el riesgo de toxicidad por metotrexato.

Inhibidores de la bomba de protones

Los datos de literatura indican que la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones y metotrexato, en especial a altas dosis, puede dar lugar a elevados y prolongados niveles en plasma de metotrexato y/o su metabolito, posiblemente resultando en toxicidad por metotrexato. La administración concomitante de metotrexato y omeprazol ha provocado un retraso en la eliminación renal de metotrexato. En combinación con pantoprazol, en un caso, se produjo una inhibición de la eliminación renal del metabolito 7-hidroxi metotrexato con mialgia y escalofríos.

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 este clínicamente indicado (p. ej., tras cualquier posible interrupción de la anticoncepción). Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre la prevención y la planificación del embarazo.

Anticoncepción masculina

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

Como medida de precaución, se recomienda que los hombres sexualmente activos o sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 3 meses después de la suspensión del metotrexato. Los hombres no donarán semen durante el tratamiento ni durante los 3 meses siguientes a la suspensión del metotrexato.

Embarazo

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones no oncológicas. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con metotrexato o durante los seis meses siguientes, se debe prestar asesoramiento médico en relación al riesgo de efectos perjudiciales para el niño asociados con el tratamiento y se deben realizar exploraciones ecográficas para confirmar que el desarrollo del feto es normal. En estudios con realizados en animales, metotrexato ha mostrado toxicidad para la reproducción, en especial durante el primer trimestre (ver sección 5.3). El metotrexato ha demostrado un efecto teratógeno en humanos; se ha notificado que causa muerte fetal, abortos y/o anomalías congénitas (p. ej., craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central y relacionadas con las extremidades).

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

- Se han notificado abortos espontáneos en el 42,5 % de las mujeres embarazadas expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana), comparado con una tasa comunicada del 22,5 % en pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos del metotrexato.

- Se observaron malformaciones congénitas importantes en el 6,6 % de los nacidos vivos de mujeres expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana) durante el embarazo, comparado con, aproximadamente, el 4 % de los nacidos vivos de pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato.

No se dispone de datos suficientes sobre la exposición al metotrexato a dosis de más de 30 mg/semana durante el embarazo, pero caben esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas, sobre todo con las dosis utilizadas habitualmente en indicaciones oncológicas.

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 debe administrarse 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.

Lactancia

El metotrexato pasa a la leche materna en cantidades que implican un riesgo para el niño incluso en dosis terapéuticas. Por tanto, deberá suspenderse la lactancia antes del tratamiento con metotrexato (ver sección 4.3).

Fertilidad

El metotrexato afecta a la espermatogénesis y la ovogénesis y puede disminuir la fertilidad. Se ha notificado que metotrexato causa oligospermia, alteración de la menstruación menstrual 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).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puesto que pueden producirse fatiga y mareos como efectos secundarios, la capacidad para reaccionar y el criterio pueden verse alterados, lo que debe tenerse en cuenta, por ejemplo, al conducir o llevar a cabo trabajos que requieran una gran precisión.

4.8. Reacciones adversas

Tratamiento convencional y en dosis alta

La frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas dependen de la dosis administrada, la duración de la exposición y el método de administración, aunque se han visto efectos secundarios en todas las dosis y pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan en una fase temprana. Cuando se producen reacciones graves, deberá reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento e iniciarse medidas adecuadas (ver sección 4.9). En caso de reanudación del tratamiento con metotrexato, deberá realizarse con cautela después de tener en cuenta de manera adecuada la necesidad de volver a administrar el fármaco. Se precisa una mayor vigilancia respecto a cualquier recidiva de la toxicidad.

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia son estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas y sensación de plenitud. Otras reacciones adversas descritas con frecuencia son malestar, cansancio inusual, escalofríos y fiebre, mareos o reducción de la resistencia a las infecciones. El tratamiento con ácido fólico

durante el tratamiento con dosis altas puede contrarrestar o aliviar una serie de reacciones adversas. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en caso de signos de leucopenia.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raros ($< 1/10.000$)	Desconocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Herpes zóster			Septicemia, infecciones oportunistas (pueden ser mortales en algunos casos), infecciones causadas por el citomegalovirus	
Trastornos cardíacos				Pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucocitopenia, trombocitopenia y anemia	Pancitopenia, agranulocitosis, trastornos hematopoyéticos	Anemia megaloblástica	Evoluciones graves de mielodepresión, anemia aplásica. Linfadenopatía, eosinofilia y neutropenia, trastornos linfoproliferativos	Hemorragias, hematomas
Trastornos del sistema inmunitario			Reacciones anafilactoides, vasculitis alérgica		Inmunosupresión, hipogammaglobulinemia	
Trastornos psiquiátricos					Insomnio, disfunción cognitiva	Psicosis
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, fatiga, mareos	Vértigo, confusión, depresión, crisis, convulsión, encefalopatía	Alteración grave de la visión, alteraciones del estado de ánimo, paresia, afectación del habla,	Dolor, astenia muscular o parestesia de las extremidades, miastenia, alteración del sentido del gusto (sabor metálico), meningismo	

				incluidos disartria y afasia, mielopatía	(parálisis, vómitos), meningitis aséptica aguda	
Trastornos oculares				Trastornos visuales, visión borrosa	Conjuntivitis, retinopatía, ceguera/pérdida de visión transitorias, edema periorbital, blefaritis, epífora, fotofobia	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Casos individuales de linfoma que se mitigaron en una serie de casos tras la suspensión del tratamiento con metotrexato.		Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos vasculares			Vasculitis	Hipotensión, reacciones de episodios de tromboembolia (incl. trombosis arterial, trombosis cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)		Edema cerebral, petequias
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Complicaciones pulmonares debido a alveolitis intersticial/neumonitis y muertes relacionadas	Fibrosis pulmonar	Faringitis, apnea, asma bronquial	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> , dificultad para respirar, enfermedad pulmonar y	Edema pulmonar agudo

		<p>(independiente de la dosis y la duración del tratamiento con metotrexato). Los síntomas característicos pueden ser enfermedad general; tos seca e irritante; dificultad para respirar que evoluciona hacia disnea de reposo, dolor torácico, fiebre. En caso de sospecha de estas complicaciones, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con metotrexato y deberán excluirse infecciones (incluida la neumonía).</p>			<p>obstructiva crónica. También se han observado infecciones como neumonía. Derrame pleural</p>	
Trastornos gastrointestinales	Pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y úlceras de la membrana mucosa de la boca y la garganta (especialmente durante las	Diarrea (especialmente durante las primeras 24-48 horas después de la administración de metotrexato)	Hemorragia y úlceras gastrointestinales, pancreatitis	Gingivitis, enteritis, melenas (heces sanguinolentas), hipoabsorción	Hematemesis (sangre en el vómito), megacolon tóxico	Megacolon tóxico

	primeras 24-48 horas después de la administración de metotrexato). Estomatitis, dispepsia					
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina y bilirrubina).		Aparición de esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis (se produce con frecuencia a pesar de los valores normales y periódicamente controlados de las enzimas hepáticas); metabolismo diabético, reducción de la albúmina sérica	Hepatitis aguda y hepatotoxicidad	Reactivación de la hepatitis crónica, degeneración hepática aguda. Además, se han observado herpes simple, hepatitis e insuficiencia hepática (véanse también las notas relativas a la biopsia en el apartado 4.4).	Trastorno metabólico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, eritema, picor	Urticaria, aumento de la pigmentación de la piel, pérdida de pelo, aumento de los nódulos reumáticos, herpes zóster, lesiones dolorosas de placas psoriásicas; reacciones tóxicas graves:	Aumento de cambios pigmentarios en las uñas, acné, Petequias, equimosis, eritema multiforme, erupciones eritematosas cutáneas	Furunculosis, telangiectasia, paroniquia aguda. Además, se ha descrito nocardiosis, histoplasmosis y micosis por <i>Cryptococcus</i> herpes simple diseminado. Vasculitis alérgica, hidrosadenitis	Exfoliación de la piel / dermatitis exfoliante, necrosis cutánea

			vasculitis, erupción herpetiforme de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), reacciones de fotosensibilidad			
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos			Osteoporosis, artralgia, mialgia	Fractura por sobrecarga		Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)
Trastornos renales y urinarios			Inflamación y ulceración de la vejiga urinaria (posiblemente con hematuria), disuria.	Insuficiencia renal, oliguria, anuria, azoemia, hiperuricemia, aumento de la creatinina sérica y de la concentración de urea	Proteinuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Inflamación y ulceración de la vagina		Pérdida de la libido, impotencia, oligospermia, alteración de la menstruación, leucorrea, infertilidad, ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Reacciones alérgicas graves que progresan hacia choque anafiláctico		Fiebre, alteración de la cicatrización de heridas	
Trastornos				Diabetes		

del metabolismo y la nutrición				Mellitus		
--------------------------------	--	--	--	----------	--	--

También se han descrito las reacciones adversas siguientes, si bien no se ha establecido su frecuencia: neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (incluidos los casos reversibles), muerte fetal, daño fetal y aborto.

Toxicidad orgánica sistémica

Linfoma

Puede producirse linfoma maligno que puede remitir después de la suspensión del tratamiento con metotrexato en los pacientes con tratamiento en dosis bajas, por lo que puede no precisarse ningún tratamiento citotóxico. Primero deberá suspenderse el uso de metotrexato e iniciarse un tratamiento adecuado si el linfoma no remite.

Hematológico

El metotrexato puede inhibir la hematopoyesis y causar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia. El metotrexato deberá administrarse con cuidado en los pacientes con neoplasias malignas y factores subyacentes que afectan a la hematopoyesis. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, únicamente deberá administrarse tratamiento con metotrexato si los posibles beneficios superan el riesgo de mielosupresión.

Pulmones

La enfermedad pulmonar causada por el metotrexato, incluida la neumonía atípica crónica o aguda, es una complicación potencialmente peligrosa que puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento. Esta reacción adversa se ha descrito con dosis bajas y no siempre revierte en su totalidad. Se han descrito muertes. Los signos de afectación pulmonar o síntomas como tos seca y no productiva, fiebre, dolor torácico, disnea, hipoxemia e infiltrados en la radiografía pulmonar o neumonitis inespecífica que se producen en relación con el tratamiento con metotrexato pueden indicar daño potencialmente grave y precisan la suspensión del tratamiento y una investigación minuciosa. Pueden producirse alteraciones pulmonares con todas las dosis. Debe excluirse la posibilidad de infección (incluida la neumonía).

Tubo digestivo

En caso de vómitos, diarrea o estomatitis, con deshidratación resultante, deberá suspenderse el uso de metotrexato hasta la recuperación del paciente. Pueden producirse enteritis hemorrágica y muertes debidas a perforación intestinal. El metotrexato deberá utilizarse con mucho cuidado en los pacientes con úlceras pépticas o colitis ulcerosa. La estomatitis puede evitarse o aliviarse con enjuagues bucales con ácido fólico.

Hígado

El metotrexato implica un posible riesgo de hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente mortal y se produce con frecuencia después del uso a largo plazo (por lo general, después de 2 años o más) y después de una dosis acumulada total superior a 1,5 g. En estudios sobre pacientes con psoriasis, se observó que la hepatotoxicidad era proporcional a la dosis acumulada y se veía potenciada por el alcoholismo, el sobrepeso, la diabetes y la edad.

Con frecuencia se observa un deterioro transitorio en los valores de las enzimas hepáticas después del tratamiento con metotrexato, que normalmente no requiere un ajuste de la dosis. Los valores hepáticos anómalos existentes y la reducción de la albúmina sérica pueden indicar hepatotoxicidad grave.

El metotrexato ha causado la reactivación de las infecciones por hepatitis B y la exacerbación de las infecciones por hepatitis C, en algunos casos con desenlace mortal. Se han producido algunos casos de reactivación de la hepatitis B tras la suspensión del metotrexato. Deberán realizarse análisis clínicos y de laboratorio para investigar cualquier aparición de hepatopatía en pacientes con infecciones previas por hepatitis B o C. Según estas investigaciones, el tratamiento con metotrexato puede resultar inadecuado para algunos pacientes.

En caso de alteración de la actividad hepática pueden exacerbarse las reacciones adversas del metotrexato (en especial la estomatitis).

Riñones

El metotrexato puede provocar daño renal, que puede dar lugar a insuficiencia renal aguda. La actividad renal puede verse exacerbada después de un tratamiento con dosis altas hasta el punto de que se inhibe la excreción de metotrexato, como consecuencia de lo cual puede producirse toxicidad por el metotrexato. Con el fin de evitar la insuficiencia renal, se recomienda la alcalinización de la orina y un consumo de líquidos suficiente (al menos 3 l/día). Se recomienda la medición del metotrexato sérico y de la actividad renal.

Piel

Se han descrito reacciones cutáneas graves, en algunos casos mortales, entre las cuales la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, pocos días después del tratamiento oral, intramuscular, intravenoso o intratecal con metotrexato en dosis únicas o repetidas. La dermatitis por radiación y las quemaduras solares pueden exacerbarse durante el uso de metotrexato.

SNC

Se han descrito casos de leucoencefalopatía tras el tratamiento intravenoso con metotrexato en pacientes que se han sometido a radioterapia craneoespinal. Se han observado casos de neurotoxicidad grave, a menudo manifestada como convulsiones generalizadas o focales con un aumento inesperado en la frecuencia en niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con una dosis moderadamente alta de metotrexato intravenoso (1 g/m²). Los pacientes sintomáticos presentaron con frecuencia leucoencefalopatía o calcificaciones microangiopáticas en los estudios radiográficos.

También se ha descrito leucoencefalopatía crónica en pacientes tratados con dosis altas repetidas de metotrexato junto con ácido fólico, incluso con radioterapia craneal concomitante. La suspensión del tratamiento con metotrexato no siempre dio lugar a la recuperación total. También se ha descrito leucoencefalopatía en pacientes tratados con comprimidos de metotrexato.

Se ha observado un síndrome neurológico agudo transitorio en pacientes sometidos a tratamiento con dosis altas. Las manifestaciones de este síndrome neurológico pueden incluir un comportamiento anómalo, síntomas sensorimotrices focales, como ceguera transitoria y reflejos anómalos. La causa exacta no está clara.

Tratamiento intratecal

La neurotoxicidad subaguda suele ser reversible tras la suspensión del metotrexato.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuente (> 1/100)
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Cefalea, aracnoiditis química, neurotoxicidad subaguda, leucoencefalopatía desmielinizante

	necrosante
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre

La aracnoiditis química, que puede producirse pocas horas después de la administración intratecal de metotrexato, se caracteriza por cefalea, dorsalgia, rigidez de cuello, vómitos, fiebre, meningismo y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo similar al de la meningitis bacteriana. La aracnoiditis suele desaparecer en unos días.

La neurotoxicidad subaguda, frecuente tras la administración intratecal repetida habitual, afecta principalmente a las funciones motoras del encéfalo o la médula espinal. Pueden producirse paraparesias/paraplejas, con afectación de una o más raíces nerviosas raquídeas, tetraplejia, disfunción cerebelosa, parálisis de los nervios craneales y convulsiones epilépticas.

La leucoencefalopatía desmielinizante necrosante puede producirse varios meses o años después del inicio del tratamiento intratecal. Esta enfermedad se caracteriza por el deterioro neurológico progresivo de inicio gradual, confusión, irritabilidad y somnolencia. En última instancia pueden aparecer demencia grave, disartria, ataxia, espasticidad, convulsiones y coma. La enfermedad puede ser mortal. La leucoencefalopatía se produce principalmente en los pacientes que han recibido grandes cantidades de metotrexato intratecal combinado con radioterapia craneal y/o metotrexato administrado por vía sistémica.

Los signos de neurotoxicidad (inflamación meníngea, paresia transitoria o permanente, encefalopatía) deberán seguirse después de la administración intratecal de metotrexato.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

La experiencia de sobredosis con el producto se ha asociado generalmente al tratamiento oral e intratecal, aunque también se han descrito casos de sobredosis con la administración intravenosa e intramuscular.

Las notificaciones de sobredosis oral a menudo se han debido a la ingestión accidental diaria en lugar de semanal. Los síntomas descritos con frecuencia después de la sobredosis oral incluyen síntomas y signos observados con dosis farmacológicas, especialmente reacciones hematológicas y digestivas como leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielosupresión, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, úlceras gastrointestinales y hemorragia gastrointestinal. En algunos casos no se describieron síntomas. Se han descrito muertes asociadas a sobredosis. En estos casos también ha habido notificaciones de enfermedades con septicemia o choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Los síntomas más frecuentes de la sobredosis intratecal son síntomas del SNC como cefalea, náuseas y vómitos, crisis y convulsiones y encefalopatía tóxica aguda. En algunos casos no se describieron síntomas. Ha habido muertes tras la sobredosis intratecal. En estos casos, también ha habido notificaciones de hernia cerebelosa acompañada de aumento de la presión intracraneal y encefalopatía tóxica.

Tratamiento recomendado

Tratamiento con antídotos: deberá administrarse ácido folínico por vía parenteral en una dosis al menos igual a la del metotrexato y, cuando sea posible, deberá administrarse en el plazo de una hora. El ácido

folínico está indicado para la minimización de la toxicidad y para contrarrestar el efecto de la sobredosis por metotrexato. El tratamiento con ácido folínico deberá iniciarse lo antes posible. Cuanto mayor sea el intervalo entre la administración del metotrexato y el inicio del ácido folínico, menor será el efecto del ácido folínico en la supresión del efecto tóxico. Deberán controlarse las concentraciones del metotrexato sérico para poder determinar la dosis óptima del ácido folínico y la longitud del tratamiento.

En caso de sobredosis importante, podrá precisarse hidratación y alcalinización de la orina para evitar la precipitación del metotrexato o sus metabolitos en los túbulos renales. No se ha demostrado que ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal habituales aumenten la eliminación del metotrexato. Podrá probarse la hemodiálisis intermitente aguda con el uso de un dializador altamente permeable para la intoxicación por metotrexato.

La sobredosis intratecal puede requerir medidas sintomáticas sistémicas intensivas como la administración sistémica de dosis elevadas de ácido folínico, diuresis alcalina, drenaje agudo de LCR y perfusión lumbar ventricular.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Análogos del ácido fólico

Código ATC: L01BA01

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico con un efecto citostático. El metotrexato inhibe la conversión del ácido fólico en ácido tetrahidrofólico, ya que el compuesto tiene una mayor afinidad por la enzima dihidrofolato reductasa que el sustrato natural, el ácido fólico. Como consecuencia, se inhiben la síntesis de ADN y la neoformación celular. El metotrexato es específico de la fase S. Los tejidos de proliferación activa como las células malignas, la médula ósea, las células fetales, el epitelio y la mucosa bucal e intestinal suelen ser más sensibles al metotrexato.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tras la administración intravenosa se alcanzan las concentraciones séricas máximas de metotrexato después de aproximadamente 0,5-1 hora. Existe una gran variación entre personas y dentro de la misma persona, especialmente con las dosis repetidas. La administración subcutánea, intravenosa e intramuscular demostró una biodisponibilidad similar.

Distribución:

Aproximadamente la mitad del metotrexato absorbido se une a las proteínas plasmáticas, aunque la unión es reversible y el metotrexato se difunde fácilmente en el interior de las células, con las concentraciones máximas en el hígado, el bazo y los riñones en forma de poliglutamato que pueden mantenerse durante unas semanas y meses. El metotrexato también pasa en menor medida al líquido cefalorraquídeo.

Biotransformación:

La semivida es de aproximadamente 3 a 10 horas con el tratamiento en dosis bajas y de aproximadamente 8 a 15 horas con un tratamiento en dosis altas. La semivida puede prolongarse hasta 4 veces la duración normal en pacientes con terceros espacios (derrame pleural, ascitis). Aproximadamente el 10 % del

metotrexato administrado se metaboliza intrahepáticamente. El principal metabolito es el 7-hidroximetotrexato. El metotrexato atraviesa la barrera placentaria en ratas y monos.

Eliminación:

La eliminación del plasma es trifásica y la mayoría del metotrexato se excreta inalterado en orina en un plazo de 24 horas. La excreción tiene lugar, principalmente en forma inalterada, fundamentalmente por vía renal a través de la filtración glomerular y la secreción activa en los túbulos proximales. Aproximadamente el 5-20% del metotrexato y el 1-5% del 7-hidroximetotrexato se eliminan por vía biliar. Existe un flujo sanguíneo enterohepático pronunciado.

En caso de insuficiencia renal, la eliminación se retrasa considerablemente. Se desconoce la eliminación alterada en presencia de insuficiencia hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

Los estudios de toxicidad crónica en ratones, ratas y perros demostraron efectos tóxicos en forma de lesiones gastrointestinales, mielosupresión y hepatotoxicidad.

Potencial mutagénico y carcinogénico

Los estudios a largo plazo en ratas, ratones y hámsters no mostraron ninguna evidencia de potencial tumorigénico del metotrexato. El metotrexato induce mutaciones genéticas y cromosómicas tanto in vitro como in vivo. Se sospecha un efecto mutagénico en humanos.

Toxicología reproductiva

Se han identificado efectos teratogénicos en cuatro especies (ratas, ratones, conejos, gatos). En monos rhesus, no se produjeron malformaciones comparables a las de los seres humanos..

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Debido a la ausencia de estudios de compatibilidad, no se debe mezclar este medicamento con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Viales cerrados: 18 meses.

Viales después de la primera apertura: Usar inmediatamente después de abrir.

Después de la dilución: 24 horas

Se ha demostrado estabilidad fisicoquímica de la solución diluida durante 24 horas. Desde un punto de vista microbiológico, se debe usar la solución diluida inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y periodos de almacenamiento antes de su uso, serán responsabilidad del usuario y normalmente no superarán las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Almacenar por debajo de 25°C.

Para las condiciones de conservación tras la dilución, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Para 2ml: Vial de vidrio transparente (Tipo 1 USP) sellado con un tapón de caucho butílico gris y con una tapa naranja de tipo “flip off”.

Para 20 ml y 40 ml: Vial de vidrio transparente (Tipo 1 USP) sellado con un tapón de caucho butílico gris y con una tapa violeta de tipo “flip off”.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución debe ser inspeccionada visualmente antes del uso. Sólo debe usarse si la solución es transparente prácticamente libre de partículas.

La inyección de Metotrexato puede diluirse con un medio apropiado sin conservantes como solución de glucosa (5%) o cloruro de sodio (0,9%).

Las siguientes recomendaciones generales deben considerarse con respecto a la manipulación: El producto debe ser empleado y administrado sólo por personal experimentado; la mezcla de la solución debe tener lugar en áreas designadas, diseñadas para proteger al personal y al ambiente (p. ej. cabinas de seguridad); debe llevarse vestimenta protectora (incluyendo guantes, protección ocular y mascarar si es necesario).

Las profesionales sanitarias embarazadas no deben manejar y/o administrar Metotrexato Accord.

Metotrexato no debe entrar en contacto con la piel o mucosa. En el caso de contaminación, el área afectada debe aclararse inmediatamente con copiosas cantidades de agua durante al menos diez minutos.

Para un solo uso. Debe eliminarse cualquier resto de solución no utilizada. Los residuos deben eliminarse cuidadosamente en contenedores adecuados separados, claramente etiquetados según su contenido (como fluidos corporales de los pacientes o excreciones que también pueden contener cantidades considerables de agentes antineoplásicos y se sugiere que dicho material, así como la ropa de cama contaminada con éste, también se trate como residuo peligroso). La eliminación del medicamento no utilizado se realizará de acuerdo con la normativa local, por ejemplo por incineración. También se usan métodos químicos de destrucción (oxidación con, por ejemplo, permanganato potásico y ácido sulfúrico o permanganato potásico alcalino acuoso o hipoclorito de sodio).

Deben existir procedimientos adecuados para contaminación accidental debida a derrame, la exposición del personal a agentes antineoplásicos debe ser inspeccionada y archivada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.U.

World Trade Center

Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6^a planta

08039 Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76091

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

Primera autorización: Enero 2013

Renovación de la autorización: Noviembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2025