

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metotrexato Semanal Accord 2,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2,5 mg de metotrexato.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 12,5 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Metotrexato 2,5 mg: comprimidos no recubiertos de color amarillo, circulares, biconvexos, con un diámetro de $4,50 \pm 0,20$ mm, lisos en ambos lados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Metotrexato Semanal Accord está indicado para el tratamiento de:

- Artritis reumatoide activa en pacientes adultos.
- Formas graves de psoriasis vulgar, especialmente del tipo en placas, que no pueden tratarse adecuadamente con el tratamiento convencional y artritis psoriásica activa en adultos.
- Tratamiento de mantenimiento en la leucemia linfocítica aguda (LLA) en adultos, adolescentes y niños de 3 años y mayores.

4.2. Posología y forma de administración

El metotrexato solo lo deben prescribir médicos con experiencia en el uso de metotrexato y un total conocimiento completo de los riesgos del tratamiento con metotrexato.

Posología

Enfermedades reumatológicas y dermatológicas

Advertencia importante sobre la posología de Metotrexato Accord

En el tratamiento de las enfermedades de reumatitis y cutáneas, Metotrexato Accord **solo se debe tomar una vez a la semana**. Los errores de administración durante el uso de Metotrexato Accord pueden producir reacciones adversas graves, incluida la muerte. Lea con mucha atención esta sección de la ficha técnica.

El médico debe asegurar que los pacientes o sus cuidadores tienen la capacidad de cumplir con el régimen de una vez por semana.

Metotrexato se administra una vez por semana.

Se debe indicar explícitamente al paciente que metotrexato se toma **solo una vez por semana**.

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

La dosis y duración del tratamiento está determinada individualmente según el cuadro clínico del paciente y su tolerabilidad con metotrexato. El tratamiento de la artritis reumatoide activa, severa psoriasis severa y psoriasis artrítica severa representa un tratamiento a larga duración.

No se debe superar la dosis semanal total de 25 mg. Las dosis que excedan de 20 mg/semana pueden estar asociadas a un incremento sustancial de toxicidad, especialmente a una depresión de la médula ósea.

La administración concomitante con ácido fólico de 5 mg dos veces por semana (excepto en el día de la administración) está indicada adicionalmente.

Dosis en pacientes adultos con artritis reumatoide

La dosis recomendada es de 7,5 mg-15 mg de metotrexato una vez por semana. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y la tolerabilidad del paciente, la dosis puede incrementar gradualmente hasta 2,5 mg por semana.

La respuesta al tratamiento se puede esperar después de 4-8 semanas. Después de que el resultado esperado se logre, la dosis debe ser reducida gradualmente hasta la mínima dosis efectiva de mantenimiento. Los síntomas pueden volver tras la discontinuación del tratamiento.

Dosis en adultos con formas severas de psoriasis y pacientes adultos con artritis psoriásica

Antes de comenzar el tratamiento es aconsejable administrar al paciente una dosis de prueba de entre 2,5 y 5 mg para detectar reacciones adversas tempranas. Si, una semana más tarde, las pruebas de laboratorio apropiadas son normales, el tratamiento se puede iniciar. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg a 15 mg de metotrexato una vez a la semana. La dosis debe incrementarse gradualmente pero, en general, no se debe exceder una dosis semanal de 25 mg de metotrexato. La dosis habitual es de 10 mg a 25 mg semanal. Las dosis que exceden de 20 mg a la semana pueden estar asociados a un aumento significativo de la toxicidad, especialmente en la supresión de la médula ósea.

La respuesta al tratamiento se puede esperar generalmente después de aproximadamente 4-8 semanas. Después de que el resultado esperado del tratamiento se logre, la dosis debe ser reducida gradualmente hasta la dosis de mantenimiento más baja posible.

Oncología

Dosis en Leucemia linfoblástica aguda

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

Las dosis únicas habituales aceptadas se encuentran dentro del intervalo de 20-40 mg/m² de superficie corporal, **una vez por semana**.

Si se administra metotrexato en combinación con quimioterapia, se debe tener en cuenta la aparición de cualquier tipo de toxicidad superpuesta de los componentes del otro medicamento.

Las dosis más altas se deben administrar por vía parenteral.

Población pediátrica

Metotrexato debe utilizarse con precaución en pacientes pediátricos. El tratamiento debe seguir los protocolos de tratamiento publicados actualmente en niños (ver sección 4.4).

Las dosis se suelen basar en la superficie corporal del paciente y el tratamiento de mantenimiento representa un tratamiento a largo plazo.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

Metotrexato debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4). La dosis debe ajustarse de la siguiente manera en pacientes con artritis reumatoide, psoriasis y artritis psoriásica. En el caso de la indicación de oncología, también deben aplicarse las recomendaciones de los protocolos publicados:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis
> 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	No use metotrexato

Insuficiencia hepática

En todo caso, metotrexato debe administrarse solo con la mayor precaución en pacientes con enfermedad hepática existente o previa importante, especialmente si se debe al alcohol. Si los niveles de bilirrubina son >5 mg/dl (85,5 μ mol/l), metotrexato está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica:

El uso en niños menores de 3 años de edad no está recomendado, ya que no hay suficiente información disponible de seguridad y eficacia en este grupo de población.

Pacientes de edad avanzada

Se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada (65 años o más) debido a la disminución de la función hepática y renal, así como a una menor reserva de ácido fólico, que se produce con el incremento de la edad. Además, se recomienda una estrecha monitorización de los pacientes para detectar posibles signos tempranos de toxicidad (ver secciones 4.4, 4.5, 4.8 y 5.2).

Pacientes con acumulación patológica de fluidos (derrame pleural, ascitis)

Como la vida media del metotrexato puede prolongarse hasta 4 veces en pacientes con una acumulación patológica de fluidos, puede ser necesario reducir la dosis y en algunos casos incluso interrumpir el uso del metotrexato (ver secciones 4.4 y 5.2). La cantidad de dosis reducida debe ser decidida caso por caso.

Forma de administración

Oral

El medicamento puede tomarse con o sin comida.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia hepática (niveles de bilirrubina >5 mg/dl [85,5 µmol/l], ver sección 4.2)
- Abuso del alcohol
- Insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, ver sección 4.2).
- Desordenes sanguíneos preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa
- Inmunodeficiencia
- Infecciones agudas o crónicas graves como la tuberculosis y HIV
-
- Estomatitis, úlceras en la cavidad oral y úlceras gastrointestinales activas.
- Lactancia (ver sección 4.6)
- No se debe llevar a cabo la vacunación simultánea con vacunas atenuadas.

Adicionalmente para las indicaciones no oncológicas adicionales

- Embarazo (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

El médico se debe asegurar que los pacientes comprenden que Metotrexato Accord solo se debe tomar una vez a la semana.

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

Los pacientes deben estar monitorizados apropiadamente durante el tratamiento para así los posible signos tóxicos o reacciones adversas pueden ser detectadas y evaluadas con un mínimo retraso.

Asimismo, metotrexato deberá ser únicamente administrado por, o bajo la supervisión de médicos

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

Está especialmente indicada una monitorización estrecha del paciente siguiendo una previa radioterapia (especialmente en la pelvis), alteraciones funcionales en el sistema hematopoyético (ej. Antes de la radio o quimioterapia)

Alteraciones en el estado físico general en edad avanzada y en niños de temprana edad.

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas severas o incluso mortales, los pacientes deberán ser informados de los riesgos involucrados ampliamente por el médico tratante (incluyendo síntomas tempranos de toxicidad) y las medidas de seguridad. Los pacientes deberán ser informados y deberán notificar al médico inmediatamente si le ocurre cualquier síntoma de sobredosis y que los síntomas de la sobredosis deberán ser monitorizados (incluyendo análisis regulares de laboratorio).

Las dosis que excedan 20 mg/semana pueden estar asociados a un incremento sustancial en la toxicidad, especialmente en una depresión de la médula ósea.

Debido a la lenta excreción de metotrexato en pacientes con una insuficiencia renal, ellos deberán ser tratados con una precaución especial y solo con dosis bajas de metotrexato (ver sección 4.2)

Metotrexato solo podrá ser utilizado con especial precaución, en todo caso, en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa, particularmente si está relacionada con el alcohol.

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, y que causa alteraciones de la fertilidad que afectan a la espermatogénesis y la

ovogénesis durante el periodo de administración, efectos que parecen ser reversibles al suspender el tratamiento.

Teratogenicidad y riesgo para la reproducción

El metotrexato causa embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por lo tanto, se deben explicar a las mujeres en edad fértil los posibles riesgos de efectos para la reproducción, aborto y malformaciones congénitas (ver sección 4.6). Se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar Metotrexato 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.

Pruebas recomendadas y medidas de seguridad

Antes de empezar el tratamiento o retomar el tratamiento después del periodo de recuperación

La evaluación inicial debe incluir un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, bilirubina, albúmina sérica, pruebas de función renal y radiografía de tórax. Si está indicado clínicamente, la tuberculosis y la hepatitis B o C deberían ser excluidas.

Durante el tratamiento

Las pruebas deberán ser llevadas a cabo semanalmente en las primeras dos semanas, después cada dos semanas al mes; a partir de entonces dependiendo del recuento leucocitario y de la estabilidad del paciente, al menos una vez al mes durante los siguientes meses y después al menos cada 3 meses.

Deberá ser considerado un aumento frecuencia monitorización cuando la dosis se aumente. En particular, los pacientes de edad avanzada deberán ser monitorizados en intervalos pequeños para primeros signos de toxicidad (ver sección 4.2).

- Evaluación para *cambios de la mucosa* en la boca y del cuello.
- Recuento sanguíneo completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas. Puede ocurrir una supresión subita inducida de la hematopoyesis con dosis aparentemente seguras. Cualquier disminución en el recuento leucocitario o plaquetario indica la discontinuación del tratamiento y la terapia de soporte apropiada. Los pacientes que toman simultáneamente medicamentos hematotóxicos (ej. Leflunomida), deberán ser estrechamente vigilados el hemograma y el número de plaquetas.
- *Pruebas de función hepática*: se deberá prestar atención especial a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no deberá ser iniciado ni discontinuado si hay cualquier anormalidad en las pruebas de función hepática o en las biopsias hepáticas, o si estas se desarrollan durante la terapia. Dichas anormalidades deberán volver a la normalidad en dos semanas, después de las cuales, el tratamiento será retomado a la discreción del médico.
- *Análisis del sérum de los enzimas hepáticos*: Normalmente ocurren aumentos transitorios de dos a tres veces en las transaminasas en un 13-20% de los pacientes. Anormalidades persistentes en los enzimas hepáticos y/o una reducción de la albumina sérica pueden indicar un hepatotoxicidad severa. En indicaciones reumatológicas, no hay evidencia para secundar biopsis hepáticas en la monitorización de la hepatotoxicidad. Para pacientes con psoriasis la necesidad de una biópsia hepática antes o durante la terapia es controvertida.
- Se necesitan investigaciones posteriores para establecer si las pruebas continuadas de la función hepática o determinaciones del propéptido de colágeno tipo III son apropiadas para detectar la hepatotoxicidad. Esta evaluación se deberá diferenciar entre pacientes de no riesgo y pacientes con riesgo, tales como una previa consumición excesiva de alcohol, una elevación persistente elevación de enzimas hepáticos, historial de enfermedades hepáticas, historial familiar de una enfermedad hepática, diabetes mellitus, obesidad y historial de una exposición significativa de un medicamento o un químico hepatotóxico, así como un tratamiento prolongado con metotrexato o una dosis acumulativa total de 1,5 g o más.

- Si constantemente los enzimas hepáticos aumentan, se deberá considerar una reducción de la dosis o una discontinuación del tratamiento.
- Debido a los efectos tóxicos potenciales en el hígado, no se deberán tomar medicamentos hepatotóxicos adicionales durante el tratamiento con metotrexato a menos que sea *urgentemente necesario* y el consumo de alcohol deberá ser evitado o reducido (ver sección 4.5).Se deberá realizar una monitorización más estrecha una monitorización estrecha de los enzimas hepáticos en pacientes que toman otros medicamentos hepatotóxicos concomitantes (ej leflunamida).Esto será también considerado durante la simultanea administración de medicamentos hematotóxicos.

Se requiere mayor precaución en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente ya que se ha desarrollado cirrosis hepática en casos individuales sin elevación de las transaminasas durante el tratamiento con metotrexato.

- La *función renal* deberá ser monitorizada con pruebas de la función renal y análisis de orina.Si los niveles de creatinina sérica aumentan, la dosis deberá ser reducida. Si el aclaramiento de la creatinina es menor de 30 ml/min, no se deberá dar el tratamiento con metotrexato (ver secciones 4.2 y 4.3).
- El tratamiento con dosis moderadamente altas y dosis altas de metotrexato deberán ser iniciados con un pH en la orina menor de 7.0.Deberá ser analizada la alcalinización de la orina mediante monitorizaciones constantes en el pH (valor superior o igual a 6.8) al menos las 24 horas después del inicio de la administración con metotrexato.
- *Análisis del tracto respiratorio:* Los pacientes deberán estar monitorizados por los síntomas de una alteración pulmonar y se deberán realizar pruebas si es preciso. Los síntomas pulmonares relacionados (particularmente una tos no productiva seca) o una neumonitis no específica que ocurre durante el tratamiento con metotrexato puede ser un signo potencial de daño peligroso y se requiere una discontinuación del tratamiento con una monitorización estrecha. Aunque la presentación clínica es variable, los pacientes con enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato normalmente sufren fiebre, tos, disnea o hipoxemia.Se deberá tomar una radiografía de tórax para así poder excluir una infección. Una neumonía intersticial aguda o crónica, frecuentemente asociadas a una eosinofilia en sangre puede causar muertes. Los pacientes deberán ser informados de los riesgos de neumonía y ser avisados para contactar al médico inmediatamente si desarrollan una tos persistente o disnea persistente.

Adicionalmente, se ha notificado hemorragia pulmonar alveolar con metotrexato usado en indicaciones reumatológicas o relacionadas.Este evento puede ser también asociado con vasculitis y otras comorbilidades.Deberán ser consideradas investigaciones inmediatas cuando se sospeche el diagnóstico de una hemorragia pulmonar alveolar.

Se discontinuará metotrexato en pacientes con síntomas pulmonares y se deberá realizar una examinación inmediata (incluyendo radiografías de tórax) para excluir infecciones y tumores. Si se sospecha una enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, se deberá iniciar un tratamiento con corticoides y el tratamiento de metotrexato no se deberá retomar.

Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y una discontinuación de la terapia con metotrexato. Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato tales como pneumonitis pueden ocurrir fuertemente en cualquier momento durante el tratamiento, no son siempre completamente reversibles y ya han sido observados en todas las dosis (incluyendo bajas dosis de 7,5 mg (3,75 ml)/semana)

Durante el tratamiento con metotrexato pueden ocurrir infecciones oportunistas, incluyendo la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la cual puede tener consecuencias mortales. Si un paciente desarrolla síntomas pulmonares, deberá ser considerada la posibilidad de padecer neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Se requiere precaución especial en pacientes con daño en la función pulmonar.

Se requiere precaución especial en presencia de infecciones crónicas inactivas (ej. Herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B o C) y es posible que ocurra la activación de estas infecciones.

Insuficiencia renal y pacientes con riesgo de insuficiencia renal

Como metotrexato se elimina principalmente por vía renal, se esperan concentraciones elevadas en presencia de insuficiencia renal, la cual puede derivar reacciones adversas graves. Si hay una posibilidad de insuficiencia renal (ej. en sujetos de edad avanzada), se debería realizar un seguimiento en intervalos cortos. Esto aplica en particular en medicamentos que afectan a la eliminación de metotrexato, o que pueden causar daño renal (ej. AINES) o que pueden conllevar potencialmente una alteración de la hematopoyesis, son administrados concomitantemente.

Si factores de riesgo tales como, alteraciones en la función renal, incluyendo insuficiencia renal leve, son presentes, no se recomienda la administración de AINES. La deshidratación se puede intensificar con la toxicidad de metotrexato.

(Ver monitorización función renal)

Sistema inmune

Debido al efecto en el sistema inmune, metotrexato puede alterar la respuesta de las vacunas y afectar a los resultados de los tests inmunológicos. No se deberá administrar vacunación simultánea usando vacunas vivas.

Linfomas malignos

Los linfomas malignos pueden ocurrir en pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato, en las cuales la terapia deberá ser discontinuada. Si los linfomas fallan o vuelven espontáneamente, el tratamiento citotóxico deberá ser iniciado.

Los derrames pleurales y la ascitis

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

Condiciones que pueden causar deshidratación tales como vómitos, diarrea o estomatitis

Condiciones que pueden causar deshidratación tales como vómitos, diarrea o estomatitis pueden aumentar la toxicidad ya que derivan niveles elevados de sustancia activa. En este caso, deberá ser discontinuado el tratamiento con metotrexato hasta que los síntomas desaparezcan.

Es importante determinar cualquier aumento en los niveles de sustancia activa dentro de las 48 horas de terapia, no obstante, la toxicidad irreversible puede ocurrir.

La diarrea y la estomatitis ulcerativa pueden ser signos de efectos tóxicos y requieren una discontinuación del tratamiento, no obstante pueden ocurrir enteritis hemorrágica y la muerte debido a una perforación intestinal. A consecuencia de la aparición de hematemesis, heces de color negra o sangre en las heces, se deberá discontinuar el tratamiento.

Suplementación con ácido fólico

Si ocurre toxicidad aguda con metotrexato, los pacientes requerirán un tratamiento con ácido fólico. En pacientes con una artritis reumatoide o psoriasis, la suplementación con ácido fólico o ácido folínico deberá reducir la toxicidad con metotrexato, tales como síntomas gastrointestinales, estomatitis, alopecia y niveles elevados de enzimas hepáticas.

Se recomienda comprobar los niveles de vitamina B12 antes de iniciar la suplementación con ácido fólico, particularmente en adulto de edad superior a 50 años, así como el consumo de ácido fólico ya que pueden enmascarar una deficiencia de vitamina B12.

Productos vitamínicos

Las preparaciones vitamínicas o con otros productos que contienen ácido fólico, ácido fólnico o sus derivados pueden disminuir la efectividad de metotrexato (ver secciones 4.2 y 4.5).

Dermatitis o quemaduras

La dermatitis u quemaduras inducidas por radiación pueden reaparecer durante la terapia con metotrexato lesiones psoriaticas pueden empeorar durante la radiación UV y con la co-administración de metotrexato.

Toxicidad cutánea

Reacciones dermatológicas graves y ocasionalmente fatales, incluyendo la necrosis tóxica epidermica (síndrome de Lyell) o síndrome de Stevens-Johnson han sido notificadas después de una única dosis o múltiples con metotrexato.

Encefalopatía/leucoencefalopatía

Desde que han ocurrido casos de encefalopatía/leucoencefalopatías en pacientes con cáncer tratados con metotrexato, esto no puede ser excluido tampoco con pacientes con indicaciones no cancerígenas.

Advertencias excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, alactasia lapona o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe considerar el riesgo de interacción entre los AINE y el metotrexato en pacientes con una dosis baja de metotrexato, especialmente en el caso de insuficiencia renal. Si se requiere un tratamiento combinado, se deben controlar el hemograma y la función renal. Se debe tener precaución si se administran AINE y metotrexato dentro de las 24 horas, ya que en este caso los niveles plasmáticos de metotrexato pueden aumentar y, como resultado, la toxicidad. Los estudios en animales mostraron que la administración de AINE, incluido el ácido salicílico, redujo la secreción tubular de metotrexato y, en consecuencia, potenció sus efectos tóxicos. Sin embargo, en los ensayos clínicos en los que se administraron AINE y ácido salicílico de forma adyuvante a pacientes con artritis reumatoide, no se observó un aumento de las reacciones adversas. El tratamiento de la artritis reumatoide con estos medicamentos puede continuarse durante el tratamiento con metotrexato en dosis bajas, pero solo bajo una estrecha supervisión médica. Los pacientes que toman medicamentos potencialmente hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato (p. Ej., Leflunomida, azatioprina, sulfasalazina y retinoides) deben ser controlados de cerca para detectar un aumento de la hepatotoxicidad. Debe evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento con metotrexato (ver sección 4.4). El consumo regular de alcohol y la administración de medicamentos hepatotóxicos adicionales aumentan la probabilidad de reacciones adversas hepatotóxicas al metotrexato.

La administración de medicamentos hematotóxicos adicionales (por ejemplo, metamizol) aumenta la probabilidad de reacciones adversas hematotóxicas graves al metotrexato. Deben tenerse en cuenta las interacciones farmacocinéticas entre metotrexato, anticonvulsivos (niveles reducidos de metotrexato sérico) y 5-fluoruracilo (vida media aumentada del 5-fluoruracilo).

Salicilatos, fenilbutazona, difenilhidantoína (= fenitoína), barbitúricos, tranquilizantes, anticonceptivos orales, tetraciclinas, derivados de amidopirina, sulfonamidas, diuréticos tiazídicos, hipoglucemiantes orales, doxorubicina y ácido p-aminobenzoico, desplazando así la unión de metotrexato tóxico y, por lo tanto, a la biodisponibilidad sérica de metotrexato (aumento indirecto de la dosis). El probenecid y los ácidos orgánicos débiles también pueden reducir la secreción tubular de metotrexato y, por lo tanto, provocar un aumento indirecto de la dosis.

Los antibióticos como penicilinas, glicopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacino y cefalotina pueden reducir en casos individuales el aclaramiento renal de metotrexato, por lo que puede producirse un aumento de las concentraciones séricas de metotrexato, acompañado de toxicidad hematológica y gastrointestinal.

Antibióticos orales tales como las tetraciclinas, cloranfenicol y antibióticos no absorbibles y de amplio espectro pueden reducir la absorción intestinal de metotrexato o interferir con la circulación enterohepática inhibiendo la flora intestinal o suprimiendo el metabolismo bacteriano.

Los antibióticos orales, como tetraciclina, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles, pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato o interferir con la circulación enterohepática mediante la inhibición de la flora intestinal y la reducción del metabolismo de metotrexato por parte de las bacterias.

En caso de tratamiento (previo) con medicamentos que puedan producir reacciones adversas en la médula ósea (p. Ej., Sulfonamidas, trimetoprim / sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina), se debe considerar la posibilidad de trastornos hematopoyéticos.

La terapia concomitante con medicamentos que pueden causar deficiencia de ácido fólico (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprim / sulfametoxazol) puede resultar en un aumento de la toxicidad del metotrexato. En consecuencia, se debe tener especial precaución en pacientes con deficiencia de ácido fólico preexistente.

Por el contrario, la coadministración de medicamentos que contengan ácido fólico o preparaciones vitamínicas que contengan ácido fólico o derivados puede afectar la eficacia del metotrexato.

La combinación de metotrexato y sulfasalazina puede mejorar el efecto del metotrexato, ya que la sulfasalazina inhibe la síntesis de ácido fólico. Esto puede resultar en un mayor riesgo de reacciones adversas, aunque en varios estudios esto solo se observó en pacientes individuales.

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

La coadministración de inhibidores de la bomba de protones como omeprazol o pantoprazol puede dar lugar a interacciones: la coadministración de metotrexato y omeprazol ha provocado un retraso en la eliminación renal del metotrexato. En un caso en el que se combinó metotrexato con pantoprazol, se inhibió la eliminación renal del metabolito 7-hidroximetotrexato y se produjeron mialgias y escalofríos.

La aplicación de procarbazona durante el tratamiento con metotrexato en dosis altas aumenta el riesgo de deterioro de la función renal.

Se debe evitar el consumo excesivo de bebidas que contienen cafeína o teofilina (café, bebidas con cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato, ya que el efecto del metotrexato puede reducirse por la posible interacción entre metotrexato y metilxantinas en los receptores de adenosina.

La terapia combinada con metotrexato y leflunomida puede aumentar el riesgo de pancitopenia.

Particularmente en el caso de la cirugía ortopédica donde el riesgo de infección es alto, la terapia combinada con metotrexato y medicamentos inmunomoduladores pueden ser tomados con precaución.

La colestiramina puede aumentar la eliminación no renal de metotrexato interfiriendo con la circulación enterohepática.

La posibilidad del aclaramiento de metotrexato deberá ser considerada en combinación con otros medicamentos citoestáticos.

La radioterapia durante el uso de metotrexato puede aumentar el riesgo de una necrosis del tejido blanco o el hueso. El metotrexato puede reducir el aclaramiento de teofilina. Durante la terapia concomitante con metotrexato, por lo tanto, se deben controlar los niveles séricos de teofilina.

La administración combinada de mercaptopurina y metotrexato puede aumentar la biodisponibilidad de mercaptopurina, posiblemente como resultado de la inhibición del metabolismo de mercaptopurina. En vista de sus posibles efectos sobre el sistema inmunológico, el metotrexato puede falsificar los resultados de las vacunas y las pruebas (procedimientos inmunológicos para evaluar la reacción inmunitaria). Durante el tratamiento con metotrexato, debe evitarse la vacunación concomitante con vacunas vivas (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

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

Anticoncepción masculina

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

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

Embarazo

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

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

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

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

No se dispone de datos suficientes sobre la exposición a metotrexato a dosis de más de 30 mg/semana durante el embarazo, pero caben esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas, en particular para dosis habitualmente utilizadas 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, el metotrexato no debe administrarse durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre del embarazo. En cada caso individual, el beneficio del tratamiento debe sopesarse con el posible riesgo para el feto. Si el medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma metotrexato, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Dado que metotrexato pasa a la leche materna y puede causar toxicidad en lactantes, el tratamiento está contraindicado durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3). Por lo tanto, la lactancia materna debe interrumpirse antes del tratamiento.

Fertilidad

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

El metotrexato tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que durante el tratamiento pueden producirse trastornos del sistema nervioso central como cansancio, mareos o somnolencia.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En general, se considera que la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios están relacionados con la dosis.

En el tratamiento antineoplásico, la mielosupresión y mucositis son predominantes en los efectos tóxicos limitantes de metotrexato. La severidad de estas reacciones depende de la dosis, modo y duración de la aplicación de metotrexato. La mucositis general aparece de 3 a 7 días después de la aplicación de metotrexato seguida de la leucopenia y trombocitopenia. En pacientes con alteraciones en los mecanismos de eliminación, la mielosupresión y mucositis son generalmente reversible dentro de 14 a 28 días.-

La mayoría de efectos adversos de metotrexato incluyen supresión de la médula ósea, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, toxicidad renal, neutrotoxicidad, eventos tromboembólicos, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson.

Las reacciones adversas más frecuentes (muy frecuentes) observadas en metotrexato incluyen desórdenes gastrointestinales (ej. estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida de apetito) y pruebas anormales de función hepática (ej. aumento de la alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), bilirubina, alcalina fosfatasa). Otras reacciones adversas frecuentes son leucopenia, anemia, trombopenia, dolor de cabeza, cansancio, somnolencia, neumonía,

alveolitis/neumonitis frecuentemente asociada con eosinofilia, úlceras orales, diarrea, exantema, eritema y prurito.

La aparición y gravedad de las reacciones adversas depende del nivel de dosis y frecuencia de la administración de metotrexato. No obstante, como las reacciones adversas pueden ocurrir en dosis bajas, es necesario para el médico una supervisión estrecha de los pacientes (ver sección 4.4).

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si son detectadas pronto. Si dichas reacciones adversas ocurren, la dosis podrá ser reducida o el tratamiento discontinuado con las contramedidas tomadas apropiadas (ver sección 4.9). La terapia con metotrexato deberá ser retomada con precaución especial, después de una consideración minuciosa sobre la necesidad de tratamiento u con un aumento de la vigilancia de una posible reaparición de la toxicidad.

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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$),

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$),

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No cono
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)			Linfoma ¹			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, Trombocitopenia, anemia	Pancitopenia, agranulocitosis, trastornos hemtopoyéticos	Anémia megaloblástica	Depresión médula osea (condiciones graves), anemia aplásica, trastorno linfoproliferativo 2, eosinofilia, neutropenia, linfadenopatía	Hemorr
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, fatiga, somnolencia	Combulsiones, vértigo, confusión	Hemiparesia, paresia	Edema cerebral, meningitis aseptica grave con meningismo (parálisis, vómitos), letargia, disfunciones cognitivas sutiles transitorias, psicosis, afasia, dolor, astenia muscular o parestesia / hipoestesia, cambios en el gusto (sabor metálico), irritación, disartria, sensaciones craneales inusuales, tinnitus	Encefalopatía, leuco
Trastornos oculares				Trastornos visuales graves	Conjuntivitis, retinopatía.	
Trastornos cardiacos				Pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico.		

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No con
Trastornos vasculares				Reacciones tromboembólicas (incluyendo trombosis arterial y cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, trombosis de las venas retinianas, embolismo pulmonar), Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Alveolitis intersticial/neumonía (puede ser mortal)	Fibrosis pulmonar	Parálisis respiratoria, reacciones tipo asma bronquial como tos, dispeya y cambios patológicos en los tests funcionales de los pulmones, faringitis ²	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>jiroveci</i> , y otras enfermedad pulmonares intersticial obstructiva crónica, pleuritis, tos seca	Alveolitis Epistaxis Hemoptisis alveolitis pulmonar
Trastornos gastrointestinales ³	Pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceración de la mucosa de la boca y garganta, estomatitis, dispepsia.	Diarrea	Ulceración y sangrado del tracto gastrointestinal	Pancreatitis, enteritis, malabsorción, melena, gingivitis.	Megacolon tóxico, Hematemesis	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de los enzimas hepáticos (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fosfatasa alcalina y bilirubina).		Esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis, disminución de la albúmina sérica	Hepatitis aguda y hepatotoxicidad	Degeneración hepática aguda, fallo hepático, reactivación de hepatitis crónica	Hepatitis fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, exantema, prurito	Manifestaciones tóxicas severas: vasculitis, erupciones herpetiformes cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), aumento de los nódulos reumáticos, erosiones	Cambios en el pigmento de las uñas, onicólisis, acné, petequias, hematomas, eritema multiforme, erupciones eritematosas cutáneas, las lesiones de psoriasis pueden empeorar con terapia UV, la dermatitis por radiación y la	Paroniquia aguda, furunculosis, telangiectasias, hidradenitis	Exfoliación cutánea dermatitis exfoliativa

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No con
			dolorosas de la placa soriática. Fotosensibilidad, aumento de la pigmentación de la piel, pérdida de pelo, alteraciones en la cicatrización de las heridas, urticaria.	quemadura solar pueden volver.		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoporosis, Artralgia, mialgia.	Fractura por estrés.		Osteon s de la mandí (secud las alterac limfop ativas activas
Trastornos renales y urinarios			Nefropatía e inflamación y ulceración de la vejiga urinaria (posiblemente con hematuria), disuria	Fallo renal, oliguria, anuria, azotaemia	Proteinuria.	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Inflamación vaginal y ulceración.	Oligospermia, disfunción menstrual.	Infertilidad, pérdida de libido, impotencia, flujo vaginal, ginecomastia.	
Infecciones e infestaciones		Infecciones.	Infecciones oportunistas (en ocasiones fatales).	Herpes zóster.	Sepsis, infecciones inducidas por citomegalovirus	Nocar histopl y micc crypto , Herp simple disemi
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas, shock anafiláctico, fiebre, escalofríos.		Inmunosupresión, vasculitis alérgica (grave síntoma tóxico), hipogammaglobulinemia	
Metabolismo y alteraciones nutricionales			Diabetes mellitus			
Trastornos psiquiátricos			Depresión	Cambios de humor	Insomnio	
Metabolismo y alteraciones nutricionales			Diabetes mellitus	Metabolismo y alteraciones nutricionales		
Alteraciones generales y reacciones en el lugar de aplicación					Fiebre	Edema

1. Puede ser reversible (ver 4.4).
2. Linfoma y alteraciones limfoproliferativas: ha habido notificaciones de casos individuales de linfomas y otras alteraciones limfoproliferativas las cuales disminuían en un número de casos una vez se descontinuaba el tratamiento con metotrexato.
3. se informó sobre el metotrexato utilizado en indicaciones reumatológicas y relacionadas

Ver observaciones en biopsias de hígado en la sección 4.4

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes se espera que sean las mismas que para los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas de sobredosificación

Los síntomas que siguen a una sobredosis oral afectan predominantemente al sistema hematopoyético y al sistema gastrointestinal.

Los síntomas incluyen leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielosupresión, mucositis, estomatitis, ulceración oral, náuseas, vómitos, ulceración gastrointestinal y sangrado.

Se han notificado casos de sobredosis, a veces mortales, debido a una ingesta diaria incorrecta en lugar de la ingesta semanal de metotrexato oral. En estos casos, los síntomas que se han comunicado con más frecuencia son reacciones hematológicas y gastrointestinales.

Hay notificaciones de muerte por sepsis, shock séptico, fallo renal y anemia aplásica.

Manejo terapéutico de la sobredosis

El folinato de calcio es un antídoto específico para neutralizar los efectos adversos tóxicos de metotrexato. En caso de una sobredosificación accidental, una dosis de folinato de calcio igual o superior que la dosis lesiva de metotrexato deberá ser administrada por vía intravenosa o intramuscular dentro de una hora, y la dosificación continuada hasta que el nivel sérico de metotrexato estén por debajo de 10^{-7} moles/l.

En caso de sobredosis masiva se requiere hidratación y alcalinización de la orina para evitar la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. No se ha observado que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal afecten a la eliminación de metotrexato. En cambio, se ha logrado una eliminación eficaz de metotrexato mediante hemodiálisis intermitente utilizando un dializador de alto flujo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que, como antimetabolito, pertenece a la clase de sustancias activas citotóxicas. Actúa por inhibición competitiva del enzima reductasa dihidrofolato y, por lo tanto, inhibe la síntesis de ADN.

Todavía no ha sido posible hasta la fecha aclarar si la eficacia de metotrexato en el tratamiento de la psoriasis, artritis psoriásica y poliartritis crónica es debida a un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor, o hasta que punto la inducción de metotrexato aumenta la concentración de adenosina extracelular en los sitios inflamados contribuye a este efecto.

Los tejidos altamente proliferativos tales como las células malignas, la médula ósea, las células fetales, el epitelio cutáneo y la mucosa son generalmente más sensibles a dicho efecto de metotrexato. La proliferación celular es normalmente mayor en tumores malignos que en tejidos normales y metotrexato puede ejercer un efecto sostenido en el crecimiento maligno sin causar un daño irreversible en el tejido normal.

En psoriasis, la proliferación celular del epitelio está marcadamente aumentada en comparación a la piel normal. La diferencia en la tasa de proliferación celular es el punto inicial en el uso de metotrexato particularmente grave, generalizado, en el tratamiento de la psoriasis resistente y artritis psoriásica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, el metotrexato se absorbe en el tracto gastrointestinal. Cuando se administra en dosis bajas ($7,5 \text{ mg/m}^2$ a 80 mg/m^2 de superficie corporal), la biodisponibilidad media del metotrexato es de aproximadamente el 70%, pero son posibles variaciones considerables inter e intraindividuales (25-100%). Las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 1-2 horas.

Los datos de un ensayo aleatorizado en pacientes con artritis reumatoide juvenil (de 2,8 a 15,1 años) indicaron una mayor biodisponibilidad oral del metotrexato en ayunas. En niños con AIJ, el área de dosis normalizada bajo la concentración plasmática frente a la curva de tiempo (AUC) de metotrexato aumentó con la edad de los niños y fue menor que la encontrada en adultos. El AUC normalizado de la dosis del metabolito 7-hidroximetotrexato no dependió de la edad.

Distribución

Aproximadamente el 50% del metotrexato se une a proteínas séricas. Después de la distribución, se recoge principalmente en el hígado, riñones y bazo en forma de poliglutamatos, los cuales pueden estar reentendidos durante semanas o meses.

La vida media terminal es de 6 a 7 horas y demuestra variaciones considerables (3-17 horas). La vida media puede prolongarse hasta 4 veces en pacientes con un tercer compartimento de distribución (efusión pleural, ascitis).

Biotransformación

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

Eliminación

La excreción ocurre predominantemente en forma inalterada por filtración glomerular y secreción activa en el túbulo proximal a través de los riñones.

Aproximadamente el 5-20% del metotrexato y el 1-5% del 7-hidroximetotrexato se eliminan en la bilis. Hay una circulación enterohepática pronunciada.

La eliminación en pacientes con insuficiencia renal se retrasa notablemente. En la actualidad, no se conoce la eliminación alterada en pacientes con insuficiencia hepática.

El metotrexato atraviesa la barrera placentaria en ratas y monos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

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

Potencial mutagénico y carcinógeno

Los estudios a largo plazo en ratas, ratones y hámsteres no revelaron evidencia de un potencial tumorigénico en metotrexato. El metotrexato induce mutaciones genéticas y cromosómicas in vitro e in vivo. Se sospecha un efecto mutagénico en humanos.

Toxicidad reproductiva

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato cálcico dibásico (anhidro)
Lactosa monohidrato
Glicolato sódico de almidón (tipo A)
Celulosa microcristalina
Talco
Estearato de magnesio (E470b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Blíster: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster: Película de PVC de color ámbar y lámina de aluminio.

Tamaños de envases:

Blíster: 10 comprimidos, 12 comprimidos, 15 comprimidos, 20 comprimidos, 24 comprimidos, 25 comprimidos, 28 comprimidos; 30 comprimidos; 50 comprimidos o 100 comprimidos

Blíster unidosis perforado de PVC/Alu de 10, 12, 15, 20, 24, 25, 28, 30, 50 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Deben utilizarse procedimientos adecuados para la manipulación segura de los agentes citotóxicos. Se deben utilizar guantes desechables al manipular los comprimidos de metotrexato. Las mujeres embarazadas no deben manipular los comprimidos de metotrexato, si es posible.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World trade Center
Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83015

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

Septiembre de 2018 / Marzo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2022