

METOTREXATO 2.5mg

Tabletas

**COMPOSICIÓN**

Cada tableta contiene:

Metotrexato..... 2.5 mg
Excip. c.s.p.**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

- Artritis reumatoide activa en pacientes adultos.
- Formas graves de psoriasis discapacitante recalcitrante que no responde adecuadamente a otras formas de terapia como la fototerapia, PUVA, y retinoides y artritis psoriásica grave en adultos.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Advertencia importante respecto a la posología de Metotrexato tabletas (metotrexato):

En el tratamiento de enfermedades reumáticas, o enfermedades de la piel que requieren una dosificación una vez a la semana, Metotrexato 2.5 mg tabletas (metotrexato) solo se debe tomar una vez a la semana. Los errores de administración durante el uso de Metotrexato 2.5 mg tabletas (metotrexato) pueden producir reacciones adversas graves, incluida la muerte. Lea con mucha atención esta sección de la ficha técnica.

Metotrexato solo debe ser prescrito por médicos con experiencia en las características del medicamento y su mecanismo de acción. Metotrexato se administra una vez a la semana

Debe advertirse explícitamente al paciente que metotrexato se administra sólo una vez a la semana.

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

Artritis reumatoide

La dosis habitual es de 7.5 a 15 mg una vez a la semana. La dosis semanal puede dividirse en tres dosis administradas en 36 horas. El calendario de tomas puede ajustarse gradualmente para alcanzar una respuesta óptima, pero no se deben exceder los 20 mg semanales. Posteriormente la dosis se debe reducir hasta la menor dosis efectiva posible que en la mayoría de los casos se alcanzará en 6 semanas.

Psoriasis

Antes de comenzar el tratamiento es aconsejable administrar al paciente una dosis de prueba de entre 2.5 y

5 mg para excluir efectos tóxicos inesperados. Si una semana después, las pruebas de laboratorio apropiadas son normales, puede iniciarse el tratamiento. La dosis habitual es de 7.5 a 15 mg una vez a la semana. La dosis semanal planificada puede administrarse distribuida en tres tomas en un periodo de 24 horas. En caso de necesidad la dosis semanal total se puede incrementar hasta los 25 mg. Posteriormente debe reducirse hasta la dosis efectiva más baja según la respuesta terapéutica, que en la mayoría de los casos se alcanza a las 4 u 8 semanas.

Se debe informar completamente al paciente de los riesgos existentes y el médico debe prestar especial atención a la aparición de toxicidad hepática mediante la realización de análisis hepáticos antes de iniciar el tratamiento con metotrexato y su repetición a intervalos de 2 a 4 semanas durante el tratamiento. El objetivo del tratamiento debe ser reducir la dosis a la más baja posible con el periodo de descanso más largo posible. El uso de metotrexato puede permitir la vuelta al tratamiento tópico convencional que se debe promover.

Información sobre la toma de tabletas en las indicaciones inflamatorias para adultos

Artritis reumatoide y psoriasis

La dosis inicial en adultos es de 3 tabletas de 2.5mg (7.5mg) **una vez a la semana**.

Por tanto, un envase de Metotrexato que contiene 24 tabletas cubre el tratamiento de 8 semanas, distribuyendo las tabletas de la siguiente forma:

Dosis inicial: 3 tabletas de 2.5mg por semana (7.5 mg por semana)

Si la dosis tuviera que aumentarse, se añadiría 1 tableta adicional (2.5 mg) por semana, es decir, 4 tabletas de 2.5 mg a la semana. En este caso, el envase de Metotrexato con 24 tabletas subiría el tratamiento de 6 semanas, de la siguiente forma.

Posología aumentada: 4 tabletas de 2.5mg por semana (10 mg por semana)Pacientes de edad avanzada

Metotrexato se debe usar con extrema precaución en pacientes de edad avanzada, se debe considerar una reducción de la dosis debido a la disminución de la función hepática o renal y a la menor reserva de folatos que se produce con el aumento de la edad.

Insuficiencia renal

Metotrexato debe ser empleado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse como se indica a continuación:

Aclareamiento de creatinina (ml/min)	Dosis
>50	100%
20-50	50%
< 20	No usar Metotrexato

Insuficiencia hepática

Metotrexato no debe administrarse o debe hacerse con gran precaución a pacientes con enfermedad hepática significativa previa o actual, especialmente si es debida al alcohol.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al metotrexato o a alguno de los excipientes incluidos en la composición
- Pacientes con insuficiencia hepática grave
- Alcoholismo
- Pacientes con insuficiencia renal grave
- Discrasias sanguíneas pre-existentes, como la hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa
- Infecciones crónicas o agudas graves y síndromes de inmunodeficiencia
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

Durante el tratamiento con metotrexato no se deben realizar simultáneamente vacunaciones con vacunas de microorganismos vivos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Los pacientes deben ser informados claramente de que en el tratamiento de la psoriasis y la artritis reumatoide la administración del tratamiento es una vez a la semana.

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

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

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

Advertencias

Metotrexato debe ser utilizado solo por médicos experimentados en quimioterapia antimetabólica.

La administración concomitante de FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ej. leflunomida) hepatotóxicos o hematotóxicos, no es aconsejable.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves o incluso mortales, el paciente debe estar bajo continua supervisión y ser totalmente informado por el médico sobre los riesgos existentes.

Puede aparecer neumonitis intersticial aguda o crónica, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han comunicado casos de muerte. Los síntomas típicos incluyen disnea, tos (especialmente una tos seca no productiva) y fiebre, por las que los pacientes deben ser monitorizados en cada una de las visitas de seguimiento que se realicen. Los pacientes deben ser informados sobre el riesgo de contraer neumonitis y ser advertidos de la necesidad de contactar con su médico inmediatamente si desarrollan tos o disnea persistente. No se debe administrar metotrexato a pacientes con síntomas pulmonares y se realizará una completa investigación para excluir la infección. Si se sospecha que el uso de metotrexato ha provocado una enfermedad pulmonar se debe iniciar un tratamiento con corticosteroides y el tratamiento con metotrexato no debe reiniciarse.

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.

Se han comunicado muertes asociadas al uso de metotrexato en el tratamiento de la psoriasis.

Para el tratamiento de la psoriasis, el uso de metotrexato debería restringirse a la psoriasis grave recalcitrante e incapacitante que no responde adecuadamente a otras formas de tratamiento, pero solo cuando el diagnóstico ha sido establecido mediante una biopsia y/o después de una consulta dermatológica.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos, durante y después del tratamiento. Si se produce un descenso significativo de los glóbulos blancos o de las plaquetas, se debe cesar inmediatamente el tratamiento con metotrexato. Los pacientes deben ser informados sobre la necesidad de notificar todos los signos o síntomas que puedan sugerir una infección.

Metotrexato puede ser hepatotóxico, especialmente en dosis elevadas o en terapias prolongadas.

Se han comunicado casos de atrofia hepática, necrosis, cirrosis, cambios en el perfil lipídico y fibrosis periportal. Dado que los cambios pueden aparecer sin signos previos de toxicidad gastrointestinal o hematológica, es imperativa la determinación previa de la función hepática antes del inicio del tratamiento y la monitorización regular durante la terapia.

Análisis de función hepática:

Se debe prestar particular atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no se debe empezar o se debe interrumpir si se presenta alguna anomalía en los análisis de la función hepática o en la biopsia hepática o se desarrolla durante la terapia. Esas alteraciones deben volver a su estado normal en un plazo de dos semanas, tras las que puede comenzar de nuevo el tratamiento como establezca el médico.

Control de enzimas hepáticas en suero:

Se han comunicado en pacientes con una frecuencia del 13 – 20 % aumentos temporales de las transaminasas de 2 a 3 veces el límite superior normal. Se

debe considerar una reducción de la dosis una interrupción del tratamiento en caso de un aumento constante de las enzimas hepáticas. Debido a los potenciales efectos tóxicos en el hígado, no se deben tomar medicamentos hepatotóxicos adicionales durante el tratamiento con metotrexato salvo que sea absolutamente necesario y el consumo de alcohol debe ser evitado o reducido en gran medida. Se debe realizar una estrecha monitorización de las enzimas hepáticas en pacientes que tomen concomitantemente otros medicamentos hepatotóxicos (ej. leflunomida). De igual manera se debe tener en cuenta en los casos de administración simultánea de medicamentos hematotóxicos (ej. leflunomida). No hay evidencia que indique la necesidad de realizar biopsias hepáticas para controlar la hepatotoxicidad en las indicaciones reumatológicas. En los casos de tratamientos de larga duración con metotrexato para formas graves de psoriasis, se debe realizar la biopsia hepática para estudiar la potencial hepatotoxicidad.

Se ha comprobado la utilidad de diferenciar entre los pacientes con un normal o un elevado riesgo de hepatotoxicidad.

a) Pacientes sin factores de riesgo

En consonancia con los conocimientos médicos actuales, no es necesaria la biopsia hepática antes de alcanzar una dosis acumulada de 1 – 1.5 gramos.

b) Pacientes con factores de riesgo

Principalmente incluyen:

- antecedentes de abuso de alcohol
- aumento persistente de las enzimas hepáticas
- antecedentes de hepatopatía, incluidas hepatitis crónica B o C
- antecedentes familiares de hepatopatía hereditaria

y secundariamente (posiblemente con menor importancia)

- diabetes mellitus
- adiposidad
- antecedente de exposición a medicamentos o productos químicos hepatotóxicos

Se recomienda la biopsia hepática en estos pacientes durante o poco después de haber comenzado el tratamiento con metotrexato. Teniendo en cuenta que un pequeño porcentaje de pacientes abandona la terapia por diferentes razones al cabo de 2-4 meses, la primera biopsia puede ser pospuesta hasta después de esta fase inicial. Debe realizarse cuando se pueda asumir una terapia a largo plazo.

Se recomienda la realización de nuevas biopsias tras una dosis acumulada de 1-1.5 gramos. No es necesaria la realización de biopsias hepáticas en los siguientes casos.

- pacientes de edad avanzada
- pacientes con una enfermedad grave
- pacientes con contraindicaciones para la realización de biopsia hepática (ej. inestabilidad cardíaca, parámetros alterados de la coagulación sanguínea)
- pacientes con pocas expectativas de vida. Pueden ser necesarios controles más frecuentes
- durante las fases iniciales del tratamiento.
- cuando se aumenta la dosis
- durante los episodios de alto riesgo de aumento de los niveles de metotrexato en sangre. (ej. deshidratación, alteración de la función hepática, administración adicional o dosis elevadas de medicamentos administrados simultáneamente, como los medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos)

FERTILIDAD Y REPRODUCCIÓN

Fertilidad

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

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. Se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar metotrexato. Si se trata a mujeres sexualmente maduras, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos seis meses después.

Para obtener información sobre los métodos anticonceptivos masculinos, ver información más adelante.

La función renal debe ser monitorizada antes, durante y después del tratamiento. Se debe tener precaución si se manifiesta una insuficiencia renal importante. Se debe reducir la dosis de metotrexato en pacientes con daño renal. Dosis altas pueden provocar la precipitación de metotrexato o de su metabolito en los túbulos renales. Como medida preventiva se recomienda una administración alta de fluidos y la alcalinización de la orina a un pH de entre 6.5 y 7, mediante administración oral o intravenosa de bicarbonato de sodio (5 tabletas de 625 mg cada 3 horas) o acetazolamida (500 mg oral 4 veces al día). El metotrexato se excreta principalmente por vía renal. Su uso cuando existe insuficiencia renal puede resultar en una acumulación de cantidades tóxicas o incluso en insuficiencia renal adicional.

Diarrea y estomatitis ulcerativa son frecuentemente efectos tóxicos y requieren la interrupción de la terapia, si no podría producirse enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal.

El metotrexato afecta a la gametogénesis durante su administración y puede dar lugar a un descenso de la fertilidad que se cree que es reversible una vez suspendido el tratamiento.

Metotrexato tiene cierta actividad inmunosupresora y puede disminuir la respuesta inmunológica a la vacunación concomitante. La vacunación con vacunas vivas debe evitarse durante el tratamiento.

Los efectos inmunosupresores del metotrexato deben ser tenidos en cuenta cuando las respuestas inmunes de los pacientes son importantes o esenciales. Se debe tener especial atención en los casos de infecciones crónicas inactivas (ej. herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B o C) por su posible activación.

Se recomienda la realización de radiografías pectorales antes del inicio del tratamiento con metotrexato.

Los derrames pleurales y la ascitis deben ser drenados antes del inicio del tratamiento con metotrexato.

Se han comunicado reacciones adversas graves, incluyendo casos de muerte, con la administración concomitante de metotrexato (generalmente a altas dosis) y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

En el tratamiento de la artritis reumatoide, se pueden mantener los tratamientos con ácido acetilsalicílico, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y con pequeñas dosis de esteroides. Sin embargo, se debe tomar en consideración que la coadministración de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y metotrexato puede provocar un aumento de la toxicidad. La dosis de esteroides puede ser reducida gradualmente en pacientes que muestren una respuesta terapéutica a la terapia con metotrexato.

La interacción entre metotrexato y otros agentes antirreumáticos, como el oro, penicilaminahidroxiquina, sulfasalazina, y otros agentes citotóxicos, no han sido estudiados de manera exhaustiva, y la coadministración puede provocar un aumento de la frecuencia de reacciones adversas. El descanso y la fisioterapia pueden continuarse como previamente.

Se ha comunicado en raras ocasiones, la aparición de pancitopenia megaloblástica aguda en la administración concomitante con antagonistas de folato como trimetoprima/sulfametoxazol.

Si metotrexato produce una toxicidad grave los pacientes deben ser tratados con ácido fólico.

Precauciones

Antes de comenzar o reiniciar el tratamiento con metotrexato tras un periodo de descanso, debe realizarse una evaluación de la funciones renal, hepática y de la médula ósea mediante historia clínica, exámenes físicos y análisis clínicos.

La toxicidad sistémica del metotrexato también puede ser mejorada en pacientes con disfunción renal, ascitis u otros derrames debidos a la prolongación de la vida media sérica.

El tratamiento debe interrumpirse cuando en los pacientes, tratados con dosis bajas de metotrexato, aparecen linfomas. La falta de signos de regresión espontánea del linfoma requiere el inicio de una terapia citotóxica.

Los pacientes en tratamiento deben ser apropiadamente supervisados para que los signos y síntomas de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan ser detectados y evaluados sin el menor retraso. Son esenciales estudios hematológicos pre-tratamiento y periódicos para un uso seguro del metotrexato en quimioterapia debido a su efecto común de supresión hematopoyética. Puede aparecer sin preaviso cuando un paciente está tratado con una aparente dosis segura, y cualquier disminución en el recuento de glóbulos indica la necesidad inmediata de interrumpir el uso del medicamento e instaurar una terapia adecuada.

En general, se recomienda la realización de los siguientes test clínicos como parte de la evaluación clínica esencial y de la adecuada monitorización de los pacientes seleccionados para el tratamiento con metotrexato: hemograma completo, hematocrito, análisis de orina, pruebas de la función renal, pruebas de la función hepática y placa de torax.

El propósito es determinar cualquier disfunción orgánica o insuficiencia de algún sistema. Los análisis deben realizarse antes de comenzar el tratamiento, con periodicidad adecuada durante el tratamiento y después de finalizar el mismo.

Metotrexato se une en parte a la albumina sérica tras la absorción, y su toxicidad puede aumentar debido al desplazamiento por algunos medicamentos como los salicilatos, sulfonamidas, fenitoína, y algunos antibacterianos como la tetraciclina, cloramfenicol y el ácido para-aminobenzoico. Estos fármacos, especialmente los salicilatos y las sulfamidas, ya sean antibacterianos, hipoglucémicos o diuréticos, no se deben administrar concurrentemente hasta que se conozca la importancia de estos hallazgos.

Los preparados vitamínicos que contengan ácido fólico u otros derivados pueden alterar la respuesta al metotrexato.

Metotrexato debe ser utilizado con extrema precaución en presencia de infección, úlcera péptica, colitis ulcerosa, debilidad, y en niños pequeños y personas de avanzada edad. Si durante el tratamiento se produjera una intensa leucopenia se podría producir, o ser una amenaza, una infección bacteriana. En este caso se aconseja interrumpir el tratamiento e iniciar el tratamiento con antibióticos. En depresiones graves de la médula ósea, podría ser necesario realizar transfusiones de sangre o plaquetas.

Advertencias sobre excipientes

La tableta contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Tras su absorción el metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica. Algunos medicamentos (ej. salicilatos, sulfamidas y fenitoína) disminuyen esta unión. En estas situaciones la toxicidad de metotrexato puede incrementarse con la coadministración. Dado que probenecid y otros ácidos orgánicos débiles, como los "diuréticos de asa" así como los pirazoles, reducen la secreción tubular, se debe tener especial cuidado cuando se administren conjuntamente estos medicamentos con metotrexato.

Las penicilinas pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato y se han observado toxicidades hematológica y gastrointestinal cuando se administran junto con metotrexato tanto a dosis bajas como altas.

Otros antibióticos orales tales como tetraciclinas, cloramfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato o interferir con la circulación enterohepática al inhibir o suprimir el metabolismo de metotrexato por las bacterias de la flora intestinal.

La coadministración de metotrexato con otros agentes potencialmente tóxicos para la nefrona o el hígado (ej. leflunomida, sulfasalazina y alcohol) debe evitarse. Cuando se administre de manera combinada metotrexato con azatioprina o retinoides los pacientes deben ser controlados estrechamente.

El metotrexato en combinación con leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia.

Se puede observar un aumento de la nefrotoxicidad cuando se administran dosis altas de metotrexato en combinación con un agente quimioterápico potencialmente nefrotóxico, (ej. cisplatino).

No deberían administrarse AINE antes o de forma concomitante con dosis altas de metotrexato.

Se ha informado de la elevación y prolongación de los niveles séricos de metotrexato y de toxicidad hematológica y gastrointestinal tras la administración concomitante de AINE con dosis altas de metotrexato. Cuando se usan menores dosis de metotrexato, se ha observado en animales que estos medicamentos provocan una disminución de la secreción tubular de metotrexato, pudiendo aumentar su toxicidad. Adicionalmente a metotrexato, los pacientes con artritis reumatoide, han sido generalmente tratados también con AINE sin que hubiera ningún problema. Sin embargo, es importante señalar que la dosis de metotrexato utilizada en el tratamiento de la artritis reumatoide (7.5-15 mg/semana) es ligeramente inferior que la dosis usada para la psoriasis y que unas dosis mayores pueden provocar una toxicidad inesperada.

Los preparados vitamínicos que contengan ácido fólico o sus derivados pueden cambiar la respuesta al metotrexato.

Se ha informado en raros casos, un aumento de la supresión de la médula ósea en pacientes tratados con metotrexato y trimetoprima/sulfametoxazol, debido probablemente a un aumento del efecto antifolato.

En la coadministración de metotrexato y triamtereno se ha informado de aparición de supresión de la médula ósea y reducción de las concentraciones de folato.

Hay evidencias de que la coadministración de metotrexato y omeprazol prolonga la eliminación del metotrexato por vía renal. La coadministración de inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o pantoprazol, puede causar interacciones.

El metotrexato puede disminuir el aclaramiento de la teofilina; los niveles de teofilina deben ser monitorizados con el uso concurrente con metotrexato.

El metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de la mercaptopurina. La combinación de ambos requiere un ajuste de la dosis.

La vacunación con vacunas vivas de pacientes en tratamiento con agentes quimioterápicos puede provocar infecciones graves y mortales. No se recomienda el uso concomitante con vacunas vivas.

Existe un riesgo de exacerbación de las convulsiones por disminución de la absorción digestiva de fenitoína por fármacos citotóxicos o un riesgo de aumento de la toxicidad o de pérdida de eficacia del medicamento citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por la fenitoína.

La ciclosporina puede potenciar la eficacia y la toxicidad del metotrexato. Cuando se usan de manera combinada existe un riesgo de excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

El uso de óxido nítrico potencia el efecto del metotrexato sobre el folato, dando lugar a toxicidad en forma de mielosupresión imprevisible grave y estomatitis. Si bien este efecto se puede reducir mediante la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante.

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

Anticoncepción masculina

Se desconoce si metotrexato pasa al semen. En estudios en animales se ha 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 6

meses después de la suspensión del metotrexato. Los hombres no donarán semen durante el tratamiento ni durante los 6 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 realizados en animales, metotrexato ha mostrado toxicidad para la reproducción, en especial durante el primer trimestre. 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 cabe esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas. En los casos en los que se interrumpió el tratamiento con metotrexato antes de la concepción, se han notificado embarazos normales.

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.

Lactancia

Se ha detectado la presencia de metotrexato en la leche materna, por lo que está contraindicado durante la lactancia. Por lo tanto, la lactancia debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Durante el tratamiento con metotrexato se pueden producir síntomas en el sistema nervioso central, como fatiga y mareo, que tienen una pequeña o moderada influencia en la capacidad para conducir o usar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas agudas están relacionadas, por lo general, con la dosis y frecuencia de administración, la forma de administración y la duración de la exposición.

Si ocurren reacciones adversas, se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y adoptar las medidas terapéuticas pertinentes, tales como administración de folinato cálcico.

Las reacciones adversas a metotrexato son supresión de la médula ósea y daño en la mucosas que se manifiesta como estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Estas reacciones adversas son generalmente reversibles y se corrigen en aproximadamente dos semanas tras reducir la dosis de metotrexato o se ha aumentado el intervalo entre dosis o se ha usado folinato cálcico.

Otras reacciones adversas descritas frecuentemente son malestar, cansancio no justificado, escalofríos y fiebre, mareos y un descenso en la resistencia a las infecciones. Las ulceraciones de la mucosa oral son habitualmente los signos más tempranos de toxicidad.

Las categorías de la frecuencia se definen del modo siguiente: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (<1/100 a >1/10), poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de Reacciones Adversas

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidos
Infecciones e infestaciones	Infecciones	infecciones oportunistas	Herpes zoster Sepsis		Sepsis con resultado de muerte
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas		Linfoma ¹			

(incluyen do quistes y pólipos)					
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia	Depresión de la médula ósea Trombocitopenia Anemia		Hipogammaglobulinemia, trastornos Linfoproliferativos (ver "descripción" más abajo)	Pancitopenia, eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilactoides			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Diabetes mellitus		
Trastornos psiquiátricos			Depresión Confusión		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos Fatiga Parestesia en las extremidades		Hemiparesis	Irritación Disartria Afasia Letargo	
Trastornos oculares				Conjuntivitis Visión borrosa	
Trastornos cardiacos				Derrame pericárdico Pericarditis	
Trastornos vasculares		Sangrado nasal	Hipotensión Tromboembolismo	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Neumonitis, Neumonitis intersticial (puede ser fatal fibrosis intersticial)	Disnea Faringitis ²	Pneumocistis carinii – Enfermedad intersticial pulmonar crónica, enfermedad obstructiva pulmonar Pleuritis Tos seca	Alveolitis Hemorragia alveolar pulmonar
Trastornos Gastrointestinales ³	Estomatitis Anorexia Nauseas Vómitos Diarrea		Gingivitis Úlceras gastrointestinales y hemorragia Enteritis	Hematemesis	
Trastornos hepatobiliares	Elevación de las enzimas hepáticas		Hepatotoxicidad fibrosis periportal cirrosis hepática hepatitis aguda		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción eritematosa Alopecia	Prurito Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica	Fotoper sensibilidad Acne Despigmentación Urticaria Eritema multiforme erosión dolorosa de las placas psoriásicas, Ulceraciones cutáneas	Telangiectasias Furunculosis Equimosis	

Trastornos óseos, Musculoesquelético y del tejido conjuntivo				Osteoporosis Artralgia Mialgia Aumento de nódulos reumáticos	Osteonecrosis Mandibular secundaria a trastornos linfoproliferativos
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal Nefropatía		Disuria Azotemia Cistitis Hematuria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales					Aborto, lesiones fetales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Ulceración vaginal	Disminución de la libido Impotencia Trastornos menstruales	Alteraciones de la ovogénesis u espermatogénesis Oligospermia transitoria, infertilidad Sangrado vaginal, ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					Riesgo aumentado de reacciones tóxicas (necrosis de tejidos blandos, osteonecrosis) durante la radioterapia, la lesiones psoriasisas pueden empeorar

¹Puede ser reversible.

²Las reacciones adversas graves gastrointestinales requieren a menudo una reducción de la dosis. La estomatitis ulcerativa y la diarrea requieren la discontinuación del tratamiento con metotrexato debido al riesgo de enteritis ulcerativa y de la perforación intestinal fatal. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Linfoma/trastornos linfoproliferativos: se han notificado casos individuales de linfoma y otros trastornos linfoproliferativos que, en varios casos, remitieron después de interrumpir el tratamiento con metotrexato.

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 de Farmacovigilancia de Medicamentos del Ministerio de Salud

SOBREDOSIS

Se han notificado casos de sobredosis, en ocasiones mortales, por una errónea administración diaria en lugar de semanal de metotrexato por vía oral. En estos casos, los síntomas más frecuentemente comunicados son reacciones gastrointestinales y hematológicas.

La toxicidad del metotrexato afecta principalmente a los órganos hematopoyéticos. El folinato de calcio es efectivo en la neutralización inmediata de los efectos tóxicos hematopoyéticos de metotrexato. La terapia parenteral con folinato cálcico debe comenzar en un plazo de una hora tras la administración de metotrexato. La dosis de folinato de calcio debe ser al menos tan alta como la dosis de metotrexato recibida por el paciente.

La sobredosis masiva requiere hidratación y alcalinización de la orina para prevenir la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no se ha visto que afecten a la eliminación de metotrexato. No obstante, se ha conseguido el aclaramiento

eficaz de metotrexato con hemodiálisis intermitente utilizando el dializador llamado de "alto flujo".

Es importante el control de las concentraciones séricas de metotrexato para determinar la dosis correcta de folinato cálcico y la duración de la terapia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, Otros inmunosupresores, código ATC: L04AX03. Metotrexato (ácido 4-amino-10-metil fólico) es un antagonista del ácido fólico que inhibe la reducción del ácido fólico y aumenta las células tisulares. Metotrexato penetra en las células por medio de un sistema de transporte activo para los folatos reducidos. Como resultado de la poliglutamación del metotrexato causada por el enzima folipoliglutamilato, la duración del efecto citotóxico del principio activo en la célula aumenta. Metotrexato es una sustancia fase-específica de acción cuya acción principal va dirigida a la fase S de la mitosis celular. Actúa generalmente con más eficacia sobre tejidos que se incrementan activamente, como las células malignas, la médula ósea, las células fetales, el epitelio de la piel, la mucosa oral o intestinal así como sobre las células de la vejiga urinaria. Como la proliferación de las células malignas es mayor que la de la mayoría de las células normales, metotrexato puede ralentizar la proliferación de las células malignas sin causar, sin embargo, daños irreversibles en los tejidos normales. El folinato de calcio es un ácido folínico que se usa para proteger las células normales de los efectos tóxicos del metotrexato. El folinato de calcio penetra en las células por medio de un mecanismo de transporte específico, se convierte en la célula en folatos activos y revierte la inhibición de la síntesis del precursor causada por el ADN y el ARN.

Propiedades farmacocinéticas

El efecto de la administración oral de metotrexato parece depender del tamaño de la dosis. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan entre 1 o 2 horas después de la administración.

Generalmente, una dosis de 30 mg/m² o inferior es absorbida rápida y completamente. La biodisponibilidad de metotrexato administrado por vía oral es alta (80-100%) a dosis de 30 mg/m² o inferiores. La saturación de la absorción comienza con dosis superiores a 30 mg/m² y la absorción de dosis que excedan 80mg/m² es incompleta.

Aproximadamente la mitad del metotrexato absorbido se une reversiblemente a las proteínas séricas, pero se distribuye fácilmente a los tejidos. La eliminación sigue un patrón trifásico. La excreción se realiza principalmente en los riñones. Aproximadamente el 41% de la dosis se excreta inalterada en la orina en las primeras 6 horas, el 90% a las 24 horas. Una parte insignificante de la dosis se excreta en la bilis de la que hay una pronunciada circulación enterohepática.

La vida media es de aproximadamente 3-10 horas tras la administración de una dosis baja y de 8-15 horas en el tratamiento con dosis alta. Si la función renal esta deteriorada, la concentración de metotrexato en suero y en los tejidos puede incrementarse rápidamente.

LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Hidroxipropil celulosa, Estearato de magnesio, Povidona, Lauril sulfato de sodio, Glicolato almidón de sodio, Amarillo No. 4 (Tartrazina)

INCOMPATIBILIDADES

No se han descrito.

PERÍODO DE VALIDEZ

3 años.

No administrar después de la fecha de vencimiento.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenar por debajo de 30 °C.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Metotrexato no debe ser manipulado ni administrado por mujeres embarazadas.

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

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

ADVERTENCIAS

Si se ha omitido la administración de una dosis, consultar a su médico lo antes posible. No administrarlo de encontrarse próximo a la siguiente aplicación por el riesgo de duplicar la dosis.

Si se producen otros efectos adversos diferentes a los enunciados en este inserto, usted deberá informarlo de inmediato a su médico especialista, quien le dará la indicación adecuado al caso.

No se reporta riesgo de síndrome de abstinencia en la bibliografía de consulta. Este medicamento ha sido prescrito únicamente a usted. Por ningún motivo lo recomiende a terceros.

Este medicamento solo debe ser usado antes de la fecha de su vencimiento.

Si observa ciertos signos de deterioro o abertura del material de envase, no usarlo y comunicarlo de inmediato al farmacéutico o médico especialista.

Titular de la autorización de comercialización

PALMAGYAR S.A.

Jr. General Federico Recavarren N° 382, Int. 101, Miraflores, Lima – Perú

Teléfono: 435-2359

Responsable de la fabricación

KOREA UNITED PHARM. INC.

107, Gongdan-ro, Yeonseo-myeon, Sejong-si, Corea

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12 de noviembre del 2019

3410202527-00610PAL