

HRL/GZR/CDR/pgg
Nº Ref.:RF635815/15

**CONCEDE A MINTLAB Co. S.A., EL REGISTRO
SANITARIO Nº F-21881/15 RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO METOTREXATO
COMPRIMIDOS 2,5 mg.**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 9269/15
Santiago, 9 de junio de 2015

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de MINTLAB Co. S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 52º del D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg**, para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de Cipla Ltd., Verna -Goa, India; el Certificado de Libre Venta correspondiente; el acuerdo de la Décimo Novena Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Simplificados, de fecha 27 de mayo de 2015; el Informe Técnico respectivo; y

CONSIDERANDO: PRIMERO: Que, se han adecuado los rótulos para el cumplimiento de los Arts. 90º y 91º del D.S. Nº3 de 2010 del Ministerio de Salud, incorporando Fecha (mes/año) de fabricación; **SEGUNDO:** La presentación efectuada por Mintlab Co. S.A., con fecha 29.01.2015, por la cual solicita dejar sin efecto como importador y distribuidor del producto a Munnich Pharma Medical Ltda., **TERCERO:** La aclaración efectuada por el solicitante a través de correo electrónico de 29.05.2015, en cuanto a que el almacenador del producto corresponde al autorizado en la presente resolución; **CUARTO:** Que, se han ajustado las indicaciones terapéuticas y esquema posológico a las autorizadas en el producto al cual se asimila, que a su vez resulta ser el producto innovador y referente; y

TENIENDO PRESENTE: Las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- INSCRÍBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº F-21881/15, el producto farmacéutico **METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg**, a nombre de MINTLAB Co. S.A., para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de Cipla Ltd., ubicado en Plot Nº S-103 a S-105, S-107 a S-112 y L-147 a L-147-1, Verna Industrial Estate, Verna, India, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será importado como producto terminado, con reacondicionamiento local, por el Laboratorio de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A., ubicado en Nueva Andrés Bello Nº 1940, Independencia, Santiago, Chile, quien efectuará el almacenamiento y la distribución como propietario del registro sanitario. El reacondicionamiento local será efectuado por el laboratorio de producción farmacéutico de propiedad del titular del producto, ya individualizado, y consistirá en adecuar los envases secundarios, con el propósito de cumplir con las exigencias sanitarias vigentes, incorporar y/o cambiar el folleto de información al paciente y colocar sellos de seguridad, para cumplir con la legislación sanitaria vigente, cuando corresponda.

b) El principio activo METOTREXATO será fabricado por Cipla Ltd., ubicado en S-107 a S-112 & L-147 a L-147-1, Verna Indl. Estate, Verna, Salcette, India.

c) Periodo de Eficacia: 24 meses, almacenado a no más de 25°C.

d) Presentaciones:

Venta Público: Estuche de cartulina o cartón impreso o etiquetada, debidamente sellado, que contiene blíster pack de PVC incoloro transparente / Aluminio impreso, conteniendo 1 a 100 comprimidos, mas folleto de información al paciente en su interior.

Muestra Médica: Estuche de cartulina o cartón impreso o etiquetada, debidamente sellado, que contiene blíster pack de PVC incoloro transparente / Aluminio impreso, conteniendo 1 a 100 comprimidos, mas folleto de información al paciente en su interior.

Envase Clínico: Estuche de cartulina o cartón impreso o etiquetada, debidamente sellado, que contiene blíster pack de PVC incoloro transparente / Aluminio impreso, conteniendo 1 a 1010 comprimidos, mas folleto de información al paciente en su interior.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLÍNICO SÓLO PARA ESTABLECIMIENTOS MÉDICO-ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: Receta Médica en Establecimientos Tipo A.

f) Grupo Terapéutico: Otros inmunosupresores / Antimetabolitos, análogos del Acido fólico.

Código ATC : L04AX03 / L01BA01

2.- La fórmula aprobada corresponde a la detallada en el anexo adjunto, el cual forma parte de la presente resolución.

3.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 74º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, D.S. Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud. Adicionalmente, se deberá cumplir con lo estipulado en el Decreto Nº 13 de 2012 del Ministerio de Salud, en el sentido de incorporar en el rótulo del envase secundario, imágenes y textos asociados (Isologo) para los productos farmacéuticos que presenten la condición de Bioequivalente.

4.- La indicación aprobada para este producto es: "Indicaciones oncológicas: Cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de cabeza y cuello, osteosarcoma, neoplasias trofoblásticas gestacionales (coriocarcinoma gestacional, corioadenoma destruens y mola hidatidiforme), carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de vejiga (localmente avanzado metastásico), leucemias linfocíticas agudas, tratamiento y profilaxis de leucemia meníngea o linfoma, Linfomas No-Hodgkin, linfoma histiocítico y linfático, linfoma de Burkitt, carcinoma de ovario, carcinoma testicular, micosis fungoide.
Indicaciones No oncológicas: Etapa activa de artritis reumatoidea severa que no responde a terapia convencional, Psoriasis severa en adultos , que no responden a tratamientos convencionales".

5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado, deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá solicitarse oportunamente a este Instituto.

6.- La metodología analítica aprobada corresponde a la presentada junto a la solicitud.

7.- OTÓRGUESE a este producto farmacéutico la condición de equivalente terapéutico.

8.- ESTABLÉCESE que el titular del registro deberá presentar a este Instituto las planillas de fabricación de los lotes importados durante el primer año, contado a partir de la fecha de la presente resolución, acompañando copia de ésta y una carta con la enumeración de los lotes cuyas planillas acompañan.

9.- Mintlab Co. S.A., se responsabilizará de la calidad del producto que importa y distribuye, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su distribución en el Laboratorio de Control de Calidad de la planta de su propiedad y en los Laboratorios Externos de Control de Calidad de propiedad de M. Moll & Cía. Ltda., ubicado en José Ananías N°152, Macul, Santiago; y/o Iadet - Instituto de Instrumentación Analítica y Desarrollo Tecnológico Ltda., ubicado en Camino del Cerro N°5063, Huechuraba, Santiago; y/o M.L.E. Laboratorios Ltda., ubicado en Rodrigo de Araya N°1600, Ñuñoa, Santiago; y/o Laboratorio Pharma Isa Ltda., ubicado en Alcalde Guzmán N°1420, Quilicura, Santiago, según convenios notariales de prestación de servicios, los que serán responsables, cuando corresponda, de la toma de muestras para analizar, sin perjuicio de la responsabilidad que le cabe a Mintlab Co. S.A., propietario del registro sanitario.

10.- El titular del registro sanitario, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las partidas internadas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud.

11.- MINTLAB CO. S.A., deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se importe de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

12.- Déjese establecido, que la información evaluada en la solicitud para la aprobación del presente registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos conforme a lo dispuesto en el artículo 210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. PAMELA MILLÁN NANJARÍ
JEFA (TP) DEPARTAMENTO
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE



DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
SUBDEPARTAMENTO BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA
UCD



Nº Ref.: RF635815/15
HRL/GZR/CDR/pgg

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 9269/15
Santiago, 9 de junio de 2015

"METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg"
Registro ISP Nº F-21881/15

Cada comprimido contiene:

Metotrexato	2,500 mg
Celulosa microcristalina PH 102 (Avicel PH102)	21,075 mg
Fosfato monohidrogenado de calcio anhidro	6,375 mg
Lactosa para compresión directa (Tablettosa 80)	12,500 mg
Almidón glicolato de sodio	1,800 mg
Talco purificado	0,375 mg
Estearato de magnesio	0,375 mg



Nº Ref.: RF635815/15
HRL/GZR/CDR/pgg

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 9269/15
Santiago, 9 de junio de 2015

"METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg"
Registro ISP Nº F-21881/15

Clave de fabricación del producto es: J40001
Interpretación de la clave :

Letra indica sitio de fabricación;
Primer número equivale a último dígito del año;
Últimos 4 dígitos corresponden a correlativo de fabricación anual.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Metotrexato comprimidos 2,5 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Comprimido de Metotrexato 2,5 mg Contiene:

Metotrexato 2,5mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina, Fosfato monohidrogenado de calcio, Lactosa, Almidón glicolato de Sodio

Talco purificado, Estearato de Magnesio, c.s. ~~Vegetal~~**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido.

Metotrexato 2,5 mg son comprimidos redondos de color amarillo, biconvexo, de caras lisas.
~~claro y pueden tener manchas amarillas o rojas.~~**4. DATOS CLÍNICOS**Metotrexato es una droga citotóxica usada para la quimioterapia antineoplásica y en ciertas condiciones no malignas.**4.1 Indicaciones terapéuticas****Indicaciones Oncológicas:**Metotrexato está indicado para el tratamiento de los siguientes tumores sólidos y malignidades hematológicas:Cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de cabeza y cuello, osteosarcoma, neoplasias trofoblásticas gestacionales (coriocarcinoma gestacional, corioadenoma destruens y mola hidatidiforme), carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de vejiga (localmente avanzado metastásico), leucemias linfocíticas agudas, tratamiento y profilaxis de leucemia meníngea o linfoma, Linfomas No-Hodgkin, linfoma histiocítico y linfático, linfoma de Burkitt, carcinoma de ovario, carcinoma testicular, micosis fungoide.**Indicaciones No oncológicas:**Etapas activa de artritis reumatoide severa que no responde a terapia convencional.
Psoriasis severa en adultos, que no responden a tratamientos convencionales.~~Antirreumático: Artritis reumatoide activa en pacientes adultos cuando el tratamiento con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DmARDs) está indicado.~~~~Artritis idiopática juvenil en sus formas poliartriticas, activas y graves cuando la respuesta a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ha sido inadecuada.~~

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

10 JUN. 2015

N° Ref.: RF635815/15
N° Registro: F-21881/15
Firma Profesional: *camc*

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg



~~Antipsoriásico: Psoriasis vulgar grave y generalizada, especialmente del tipo en placas, en pacientes adultos que no responden a tratamiento convencional, como fototerapia, PUVA y retinoides.~~

~~Citostático: tratamiento de mantenimiento en leucemia linfática aguda.~~

4.2 Posología y forma de administración

La dosificación de metotrexato para indicaciones oncológicas suele basarse en el área superficial corporal (m²) o peso corporal (kg) del paciente. Sin embargo, si el paciente es obeso o presenta retención de líquidos severa, la posología deberá basarse en el peso corporal ideal estimado.

El rango de dosis terapéutica para metotrexato en indicaciones oncológicas es muy amplio. La dosis, ruta (intravenosa (inyección por bolo o infusión) oral, intramuscular, intratecal) y el esquema de administración varían según la enfermedad bajo tratamiento, los tratamientos citotóxicos concurrentes utilizados (drogas y radioterapia), la condición del paciente y la disponibilidad de las medidas quimioprotectoras /de soporte adecuadas.

Las dosis intravenosas (IV) de metotrexato varían generalmente desde 30 a 120 mg/m²/ciclo en pacientes con función renal normal. Se pueden administrar dosis de metotrexato tan altas como 8-12 g/ m² (por ejemplo, en el tratamiento de osteosarcoma) y estas altas dosis siempre deberán entregarse con ácido folínico (FA, folinato de calcio, rescate con Leucovorina) con el objeto de proteger de una excesiva toxicidad. Además, las dosis altas no deberán administrarse por inyección IV por presión y requieren de hidratación previa y alcalinización de la orina. Se deberá ajustar la dosificación de metotrexato si el medicamento es usado en combinación con otros agentes quimioterapéuticos con toxicidades superpuestas. Es necesario especial cuidado en caso de combinación con otros fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, cisplatino).

Se puede utilizar la formulación oral cuando se están administrando dosis bajas del medicamento, dado que la absorción desde el tracto gastrointestinal es rápida y eficiente a dosis de hasta 30 mg/m² y bajo estas condiciones pueden lograrse niveles plasmáticos eficaces.

Metotrexato administrado por vía intratecal (IT) es usado para el tratamiento de las leucemias meníngeas dado que el paso del fármaco desde la sangre al LCF (Líquido cefalorraquídeo) es mínimo. Para la inyección IT, se deberán utilizar soluciones de metotrexato sin preservante. Previo a la administración IT de metotrexato, generalmente se retira un volumen de LCF aproximadamente equivalente al volumen de fármaco a ser inyectado (5-15 mL). La dosis de metotrexato recomendada para la administración IT es de 12 mg/m² para ser administrada sobre un período de 15-30 segundos, una o dos veces a la semana; alternativamente se ha sugerido un régimen basado en la edad del paciente, en el cual los niños menores de 1 año reciben 6 mg, 8 mg para aquellos de 1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg



año de edad, 10 mg en aquellos de 2 años de edad y 12 mg en aquellos de 3 años de edad o más.

No se deberá administrar radioterapia al sistema nervioso central concurrentemente con metotrexato IT.

A modo orientativo, se aconseja:

Neoplasia trofoblástica gestacional: La dosis habitual para las neoplasias no metastásicas o las metastásicas de bajo riesgo es de 35-30 mg diarios administrados por vía intramuscular durante 5 días y repetido cada 12-14 días según toxicidad. Normalmente se administran de 3 a 5 ciclos de tratamiento. El tratamiento se evalúa mediante análisis cuantitativo de la gonadotropina coriónica en orina de 24 horas que debe regresar a valores normales o menores de 50 U l/ día, normalmente después del tercer o cuarto ciclo. La resolución completa de las lesiones medibles, se alcanza normalmente de 4 a 6 semanas después.

Normalmente se administran uno o dos ciclos de tratamiento con metotrexato después de alcanzar la total normalización de los valores de gonadotropina coriónica en orina. Para las neoplasias metastásicas de alto riesgo se han usado combinaciones de etopósido, metotrexato y actinomicina D.

Leucemia aguda: Una vez que se alcanza la remisión, durante la fase de consolidación/ mantenimiento se han empleado dosis variables desde 200 mg/ m² por vía intravenosa en 2 horas hasta altas dosis de 1- 3 g/ m² en perfusión continua de 24 horas. En general estas administraciones necesitan rescate con ácido folínico (ver más adelante rescate con ácido folínico). La dosis de la fase de mantenimiento es de 20-30 mg/ m² administrados por vía intramuscular una vez por semana asociado a 6-Mercaptopurina

Para la profilaxis de la leucemia meníngea, se utiliza una dosis intratecal empírica de 12 mg, a menudo asociados con citarabina y dexametasona o hidrocortisona. La frecuencia de administración es variable según se combine con quimioterapia sistémica y/o radioterapia.

Para el tratamiento de la leucemia meníngea se sugiere administrar una dosis intratecal empírica de 12 mg, a menudo asociados con citarabina y dexametasona o hidrocortisona, administradas a intervalos de 2 a 5 días hasta que el recuento celular en LCF vuelva a la normalidad. Tras ello se administrarán una o varias dosis semanales durante dos semanas.

En caso de utilizar metotrexato polvo para solución inyectable para administración intratecal, este se deberá diluir en cualquiera de las diluciones mencionadas en el apartado "Forma de administración" hasta alcanzar una concentración final de 1 mg/ mL en una solución estéril y libre de preservantes.

Dado que el volumen de LCF está relacionado con la edad, las siguientes dosis intratecales sugeridas en función de la edad pueden ser menos neurotóxicas: 6 mg en menores de 1 año, 8 mg en niños de 1-2 años, 10 mg en niños de 2-3 años y 12 mg en niños mayores de 3 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg



Los pacientes geriátricos pueden necesitar menores dosis debido a la disminución de LCF y a la disminución de volumen cerebral.

Téngase en cuenta que las dosis intratecales pueden dar lugar a cuadros inesperados de toxicidad sistémica

Cáncer de mama: Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento del cáncer de mama y se debe consultar la literatura especializada. Un esquema frecuentemente usado, el CMF, incluye metotrexato 40 mg/ m² IV los días 1 y 8 de cada ciclo junto con ciclofosfamida 100 mg/ m² VO los días 1 a 14 y 5-fluoruracilo 600 mg/ m² IV los días 1 y 8 de cada ciclo. La repetición de los ciclos es generalmente mensual

Cáncer de cabeza y cuello: Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello y se debe consultar la literatura especializada. Como agente único la dosis estándar inicial es de 40 mg/ m²/ semana IV con escala semanal de dosis de 10 mg/ m² IV, hasta alcanzar dosis de 60 mg/ m² IV o se desarrolle toxicidad dosis dependiente o se alcance una respuesta objetiva.

Cáncer de vejiga urinaria: Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento del cáncer de vejiga urinaria y se debe consultar la literatura especializada. Un esquema frecuentemente usado, el CMV, incluye metotrexato 30 mg/ m² IV días 1 y 8, vinblastina 3 mg/ m² IV días 1 y 8, y cisplatino 100 mg/ m IV el día 2 y se repite cada 21 días. Otro esquema muy usado es el MVAC que consiste en metotrexato 30 mg/ m² IV los días 1, 15 y 22, vinblastina 3 mg/ m² IV los días 2, 15 y 22, cisplatino 70 mg/ m² IV el día 2, doxorubicina 30 mg/ m IV el día 2, repitiéndose cada 28 días.

Osteosarcoma: Se ha usado como agente único o combinado a dosis altas de 8-12 g/ m² IV el día 1 con posterior rescate con folínico, pudiendo repetirse este esquema cada 2-4 semanas. Es muy importante una hidratación adecuada, la alcalinización previa de la orina y la monitorización de niveles de metotrexato y de la función renal.

Linfomas: Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento de los linfomas de alto grado. Estos han empleado dosis variables desde 200 mg/ m² IV en dos horas hasta altas dosis de 1-3 g/ m² en perfusión continua de 24 horas. En general estos regímenes requieren rescate con folínico para prevenir toxicidades (ver más adelante rescate con ácido folínico).

Micosis fungoide: Se administra una dosis oral de 2,5 a 10 mg diarios durante semanas o meses. El metotrexato también se puede administrar en forma IM en dosis de 50 mg/ semana o 25 mg dos veces a la semana.

~~Este medicamento se debe tomar una vez a la semana.~~

~~El médico debe especificar el día de la semana de la toma en la receta.~~

~~Administración: los comprimidos deben tomarse 1 hora antes o entre 1,5 a 2 horas después de las comidas.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg



~~Artritis reumatoide y psoriasis: La preparación debe administrarse por especialistas en dermatología, reumatología y medicina interna.~~

~~Psoriasis:~~

~~La dosis inicial recomendada es una dosis única de 7,5mg una vez a la semana. Alternativamente, la dosis semanal total puede administrarse dividida durante 24 horas (a intervalos de 12 horas).~~

~~Artritis reumatoide:~~

~~Dosis inicial de 7,5 mg una vez a la semana, administrada como dosis única. El efecto terapéutico se alcanza normalmente en 6 semanas, con una mejora del estado del paciente después de 12 semanas o más. Si no se obtiene respuesta tras 6-8 semanas y no se ha observado la aparición de síntomas tóxicos, la dosis puede aumentarse de forma gradual en 2,5 mg por semana.~~

~~Generalmente, la dosis óptima está entre 7,5 y 15 mg, la cual no debe exceder de 20 mg semanales. Si no se obtiene respuesta tras 8 semanas con la dosis máxima, el tratamiento con metotrexato debe interrumpirse. Cuando se obtenga una respuesta al tratamiento, la dosis de mantenimiento se debe reducir a la menor dosis posible. La duración óptima del tratamiento no se conoce en este momento, pero datos provisionales indican que el efecto obtenido inicialmente persistirá durante al menos 2 años si se continúa con la dosis de mantenimiento. Cuando se interrumpe el tratamiento, los síntomas vuelven a aparecer al cabo de 3-6 semanas.~~

Indicaciones No Oncológicas

En el tratamiento de las indicaciones no oncológicas suelen administrarse dosis bajas (ya sea en forma oral o por inyección IM).

Artritis Reumatoidea - Metotrexato se administra en regímenes intermitentes, en dosis baja. La dosis inicial usual es de 7,5 mg una vez a la semana a ser administrada ya sea en un esquema de dosis única una vez a la semana o en un esquema de dosis divididas que consiste en 2,5 mg administrados en intervalos de 12 horas por 3 dosis cada semana. En cada esquema las dosis pueden ajustarse gradualmente para lograr una respuesta óptima, pero normalmente no deberá excederse de una dosis semanal total de 20 mg. Una vez que se ha logrado la respuesta clínica óptima, la dosis deberá reducirse a la más baja dosis eficaz posible. Se desconoce la duración óptima del tratamiento; los datos limitados procedentes de los estudios a largo plazo indican que la mejoría clínica inicial se mantiene durante al 2 años con terapia continuada.

Psoriasis - El tratamiento con metotrexato deberá administrarse en el rango de dosificación de 10 a 25 mg/semana. Se puede usar un esquema de dosis oral dividida como sigue: 2,5 — 5,0 mg administrados a intervalos de 12 horas por 3 dosis cada semana o a intervalos de 8 horas por 4 dosis cada semana. Bajo estas condiciones de tratamiento, la dosis puede aumentarse gradualmente en 2,5 mg/semana, pero en general, no deberá excederse la dosis semanal total. Una vez lograda la respuesta

REF.: RF635815/15

REG. ISP N°: F -21881/15

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg



clínica óptima, se deberá reducir el esquema de dosificación a la mínima cantidad posible del fármaco y al período de reposo más prolongado posible.

~~Posología en niños y adolescentes con formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil:~~

~~La dosis recomendada es de 10-15 mg/m² de superficie corporal (SC)/semana. En casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se puede incrementar hasta 20 mg/m² de superficie corporal/semana. Sin embargo, si se incrementa la dosis se debe aumentar la frecuencia de monitorización.~~

~~Los pacientes con artritis idiopática juvenil se mandarán a una unidad reumatológica especializada en el tratamiento de niños y adolescentes.~~

~~No se recomienda el uso en niños menores de 3 años debido a los insuficientes datos sobre eficacia y seguridad disponibles para esta población (ver sección 4.4).~~

Uso en poblaciones especiales

Uso pediátrico (artritis crónica juvenil): Únicamente en quimioterapia cancerígena y en artritis crónica juvenil de curso poliarticular se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de metotrexato en pacientes pediátricos.

La seguridad en pacientes pediátricos (2-16 años) es equivalente a la de los pacientes adultos.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg/ m² una vez por semana por vía intramuscular.

Uso en personas de edad avanzada: Debido a que estos pacientes pueden sufrir una disminución en la función hepática o renal y tienen un menor nivel de folatos almacenado, debería considerarse la administración de dosis relativamente bajas (especialmente en las indicaciones de AR y psoriasis), debiendo ser monitorizados estrechamente con el fin de detectar los primeros síntomas de toxicidad. Para dosis reducidas en pacientes oncológicos véase a continuación.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: El metotrexato se excreta en gran medida por los riñones, por lo que en pacientes con insuficiencia renal, el profesional de la salud puede necesitar ajustar la dosis para prevenir la acumulación del medicamento. La tabla a continuación provee las dosis iniciales recomendadas para los pacientes con insuficiencia renal; las dosis pueden necesitar un ajuste adicional debido a la amplia variabilidad de la pK entre sujetos.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)

> 50, 100% de la dosis,

20-50, 50% de la dosis,

<20, no se debe utilizar metotrexato.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg



~~Citostático:~~

~~Es posible la administración por vía oral de metotrexato a dosis de hasta 30 mg/m², pero dosis más altas se deben administrar por vía parenteral.~~

~~Dosología en pacientes con insuficiencia renal:~~

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

Metotrexato debe administrarse con mucha precaución, sólo si es estrictamente necesario, en pacientes con enfermedades hepáticas actuales o previas significativas, especialmente si son debidas al alcohol. Si la bilirrubina es >5 mg/dl (85,5 µmol/l), la administración de metotrexato está contraindicada (ver sección 4.3).

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad a metotrexato o a cualquiera de los excipientes,
- insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2 y 4.4),
- abuso de alcohol,
- insuficiencia renal grave (ver sección 4.2 y 4.4),
- discrasias sanguíneas preexistentes, tales como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa,
- infecciones graves, agudas o crónicas tales como la tuberculosis y el VIH,
- úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida,
- embarazo, lactancia (ver sección 4.6),
- vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos o atenuados.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han informado casos de toxicidad mortal relacionada con un cálculo incorrecto de las dosis por vía intravenosa e intratecal. Se debe prestar especial atención al cálculo de las dosis.

Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves (que pueden causar la muerte), el metotrexato se debe usar únicamente para el tratamiento de alteraciones neoplásicas (como está indicado) o en pacientes diagnosticados con psoriasis o artritis reumatoide grave, rebelde o discapacitante, los cuales no responden satisfactoriamente a otras formas de terapia. El médico debe informar al paciente acerca de los riesgos implicados y debe ser supervisado estrictamente por un médico.

Se le debe aclarar al paciente tratado por artritis reumatoide y psoriasis que la dosis recomendada debe tomarse semanalmente, y que la ingesta diaria, por equivocación, de la dosis recomendada ha llevado a una toxicidad mortal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg



Se han informado casos de toxicidad mortal relacionada con dosis diarias no recomendadas, en lugar de dosis semanales, especialmente en pacientes geriátricos. Se le debe destacar al paciente que la dosis recomendada se debe tomar una vez a la semana en casos de artritis reumatoide y psoriasis.

Metotrexato solo debe utilizarse cuando el tratamiento está controlado por un médico especializado en las enfermedades y su correspondiente tratamiento establecido en la indicación.

El médico debe especificar el día de la semana de la toma en la receta.

Se debe advertir a los pacientes de la importancia de seguir la pauta una vez a la semana.

Los pacientes en tratamiento deben ser sometidos a una supervisión adecuada, de forma que, los signos de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan detectarse y evaluarse con el mínimo retraso. Por tanto, metotrexato sólo debe ser administrado por o bajo la supervisión de médicos que conozcan y tengan experiencia en el tratamiento con antimetabolitos. Debido a la posibilidad de reacciones graves, incluso reacciones tóxicas de consecuencias graves, se debe informar completamente al paciente de los riesgos relacionados y de las medidas de seguridad recomendadas. Sin embargo, dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea.

Metotrexato puede producir disminución de la fertilidad, oligospermia, alteración de la menstruación y amenorrea en humanos, durante el tratamiento y después de un corto periodo tras la finalización del tratamiento. Además, metotrexato produce embriotoxicidad, abortos y anomalías fetales en humanos. Por tanto, los posibles riesgos de efectos sobre la reproducción deben discutirse con los pacientes con posibilidad de tener hijos (ver sección 4.6).

Exploraciones y medidas de seguridad recomendadas:

Antes de comenzar o reinstaurar el tratamiento con metotrexato tras un período de reposo:

Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetaria, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiografía de tórax y pruebas de función renal. Si está indicado desde el punto de vista clínico, descartar tuberculosis y hepatitis.

Durante el tratamiento (como mínimo una vez al mes durante los seis primeros meses y después cada tres meses):

También debe considerarse un aumento de la frecuencia de monitorización cuando se aumenta la dosis.

- Exploración para detectar alteraciones en las mucosas de la boca y la garganta.
- Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetaria. La supresión hematopoyética causada por metotrexato puede presentarse de forma súbita y con dosis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg



aparentemente seguras. Cualquier disminución grave en el número de células blancas o plaquetas obligan a una retirada inmediata del medicamento y un tratamiento de soporte adecuado. Se debe advertir a los pacientes que tienen que informar sobre cualquier signo o síntoma indicativo de infección. Los pacientes que reciben simultáneamente otros medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida) deben ser cuidadosamente monitorizados con hemogramas y recuentos de plaquetas.

- *Estudios de función hepática:* Debe prestarse especial atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no debe ser instaurado o debe suspenderse si se presenta o desarrolla durante el tratamiento cualquier alteración en las pruebas de función hepática, o en la biopsia hepática. Tales anomalías deberían volver a la normalidad en dos semanas, después de las cuáles el tratamiento puede ser reinstaurado a criterio del médico. Es necesario una mayor investigación para establecer si las pruebas químicas de la serie hepática o el propéptido de colágeno de tipo III pueden detectar suficientemente hepatotoxicidad. La evaluación debería realizarse caso por caso y diferenciar entre pacientes sin factores de riesgo y pacientes con factores de riesgo tales como antecedentes de un consumo de alcohol excesivo, elevación persistente de las enzimas hepáticas, historia de enfermedad hepática, historia familiar de enfermedades hepáticas hereditarias, diabetes melitus, obesidad, y exposición previa a medicamentos o agentes químicos hepatotóxicos y tratamiento prolongado con metotrexato o con dosis acumulativas de 1,5 g o superiores.

Control de las enzimas hepáticas en suero: se han descrito en los pacientes aumentos transitorios de las transaminasas, dos o tres veces por encima del límite superior de la normalidad, con una frecuencia del 13-20%. En el caso de un aumento constante de las enzimas hepáticas, deberá considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Debido a su potencial efecto tóxico sobre el hígado, no se deben administrar otros medicamentos hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato a menos que sea estrictamente necesario y se evitará o reducirá en gran medida el consumo de alcohol (ver sección 4.5). Debe realizarse un control de las enzimas hepáticas más estricto en pacientes que tomen otros medicamentos hepatotóxicos simultáneamente (p. ej., leflunomida). Debe tenerse en cuenta lo mismo con la administración simultánea de medicamentos hematotóxicos.

- *La función renal* debe monitorizarse con estudios funcionales y análisis de orina. Como metotrexato se elimina principalmente por vía renal, en casos de insuficiencia renal cabe esperar un aumento de las concentraciones séricas, que podrían dar lugar a graves reacciones adversas. Cuando existe la posibilidad de que haya un deterioro de la función renal (como en los pacientes de edad avanzada), los controles deberán realizarse con mayor frecuencia. Esto debe tenerse en cuenta principalmente cuando se administran medicamentos concomitantemente que afectan a la eliminación de metotrexato, que producen una lesión renal (p. ej., medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) o que tienen potencial para producir trastornos hematopoyéticos. También la deshidratación puede intensificar la toxicidad de metotrexato.

Se recomienda la alcalinización de la orina y aumentar la diuresis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg

• *Sistema respiratorio:* se puede producir pneumonitis intersticial crónica o aguda, a menudo asociada con eosinofilia sanguínea y se han comunicado casos de muerte. Los síntomas típicos incluyen disnea, tos (especialmente una tos seca no productiva) y fiebre; los pacientes que presenten estos síntomas deberán controlarse en cada visita de seguimiento. Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de aparición de pneumonitis y aconsejarles que contacten inmediatamente con el médico si presentan tos persistente o disnea.

Se debe interrumpir el tratamiento con metotrexato en los pacientes con síntomas pulmonares y realizar una exploración exhaustiva (incluyendo radiografía de tórax) para excluir una infección. Si se sospecha de enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, se debe iniciar un tratamiento con corticosteroides y no se debe reinstaurar el tratamiento con metotrexato.

Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con metotrexato. Se puede producir pneumonitis a altas dosis.

• Debido a su efecto sobre el sistema inmunitario, metotrexato puede alterar la respuesta a los resultados de la vacunación y afectar al resultado de las pruebas inmunológicas. Será necesario también actuar con especial cautela en presencia de infecciones inactivas crónicas (p. ej., herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B o C) ante la posibilidad de que se produzca una activación. No se deben realizar vacunaciones con microorganismos vivos de forma concomitante.

• En pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato pueden presentarse linfomas malignos, en cuyo caso el tratamiento debe ser suspendido. Cualquier fallo del linfoma en mostrar signos de regresión espontánea requiere la iniciación del tratamiento citotóxico.

• Las efusiones pleurales y ascitis deben drenarse antes de empezar el tratamiento con metotrexato.

• Diarrea y estomatitis ulcerosa pueden ser efectos tóxicos y requieren la interrupción del tratamiento, de lo contrario, se puede producir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal.

• Las preparaciones vitamínicas y otros productos que contienen ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden reducir la efectividad de metotrexato.

~~• No se recomienda el uso en niños menores de 3 años debido a los insuficientes datos disponibles sobre eficacia y seguridad disponibles para esta población (ver sección 4.2).~~

• La dermatitis inducida por radiaciones y quemaduras solares pueden reaparecer durante el tratamiento con metotrexato (llamada "reacción de memoria" recuerdo post-radioterapia). La radiación ultravioleta y la administración simultánea de metotrexato pueden empeorar las lesiones psoriásicas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg



Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En estudios en animales los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) incluyendo el ácido salicílico, produjeron una reducción de la secreción tubular de metotrexato y en consecuencia, un incremento de sus efectos tóxicos. Sin embargo, en los estudios clínicos donde se administraron AINES y ácido salicílico como medicación concomitante a pacientes con artritis reumatoide, no se observó ningún aumento de los efectos adversos. El tratamiento de la artritis reumatoide con estos medicamentos se puede continuar durante el tratamiento con metotrexato pero sólo bajo estrecha supervisión médica.

El consumo regular de alcohol y la administración adicional de medicamentos hepatotóxicos aumenta la probabilidad de los efectos hepatotóxicos de metotrexato.

Los pacientes que toman medicamentos potencialmente hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato (como leflunomida, azatioprina, sulfasalacina y retinoides) deberán ser monitorizados al existir la posibilidad de aumento de la hepatotoxicidad.

Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con metotrexato.

Se producen interacciones farmacocinéticas entre metotrexato, medicamentos anticonvulsivantes (reducción de los niveles de metotrexato en sangre) y 5-fluorouracilo (incremento de $t_{1/2}$ de 5- fluorouracilo).

Salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, barbitúricos, tranquilizantes, anticonceptivos orales, tetraciclina, derivados de la amidopirina, sulfonamidas y ácido p-aminobenzoico desplazan metotrexato de la unión a albúmina sérica y por tanto aumenta su biodisponibilidad (aumento indirecto de la dosis).

Tanto probenecid como los ácidos orgánicos débiles pueden reducir la secreción tubular de metotrexato y en consecuencia, causar también una elevación indirecta de la dosis.

En casos individuales, antibióticos como las penicilinas, glucopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacino y cefalotina pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato y, por tanto, aumentar las concentraciones séricas de metotrexato con toxicidad gastrointestinal y hematológica simultáneas.

Antibióticos orales

Antibióticos orales como las tetraciclina, cloramfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles, pueden reducir la absorción intestinal de metotrexato o interferir con la circulación enterohepática por inhibición de la flora intestinal o supresión del metabolismo bacteriano.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg

En (pre-)tratamiento con sustancias que pueden producir efectos adversos que afecten a la médula ósea (como sulfonamidas, trimetoprim/sulfametoxazol, cloramfenicol, pirimetamina), se debe considerar el riesgo de trastornos hepatopoyéticos pronunciados durante el tratamiento con metotrexato.

La administración concomitante de medicamentos que producen deficiencia de folatos (como sulfonamidas, trimetoprim/sulfametoxazol) pueden llevar a incrementar la toxicidad de metotrexato. Por tanto, se aconseja tener especial precaución en presencia de un déficit de ácido fólico. Por otra parte, la administración concomitante de medicamentos que contienen ácido folínico o preparaciones a base de vitaminas que contienen ácido fólico o derivados, pueden disminuir la eficacia de metotrexato.

Generalmente, no se espera un aumento de los efectos tóxicos de metotrexato con la administración concomitante de metotrexato con otros agentes antirreumáticos (como compuestos de oro, penicilamina, hidroxiclороquina, sulfasalacina, azatioprina, ciclosporina).

La administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o pantoprazol, puede dar lugar a interacciones: la administración concomitante de metotrexato y omeprazol ha provocado un retraso en la eliminación renal de metotrexato. En combinación con pantoprazol, se inhibió la eliminación renal del metabolito 7-hidroximetotrexato, habiéndose comunicado un caso con mialgias y escalofríos.

Aunque la combinación de metotrexato y sulfasalazina puede dar lugar a un aumento de la eficacia de metotrexato y, en consecuencia, a un aumento de las reacciones adversas debido a la inhibición de la síntesis de ácido fólico por parte de sulfasalazina, estas reacciones adversas únicamente se han observado en casos individuales aislados en el curso de varios estudios.

Metotrexato puede reducir el aclaramiento de teofilina. Por tanto, los niveles en sangre de teofilina se deben controlar en la administración concomitante de metotrexato.

Un consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, refrescos con cafeína, té negro) deben evitarse durante el tratamiento con metotrexato, ya que la eficacia de metotrexato puede verse reducida debido a la posible interacción entre metotrexato y metilxantinas a los receptores de adenosina.

El uso combinado de metotrexato y leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia. Metotrexato produce un aumento de los niveles plasmáticos de mercaptopurinas. Por tanto, la combinación de estos puede requerir un ajuste de la dosis.

Especialmente, en el caso de cirugía ortopédica donde la posibilidad de una infección es alta, la combinación de metotrexato con agentes moduladores del sistema inmune se debe usar con precaución.

Se debe considerar un retraso en el aclaramiento de metotrexato en combinación con otros agentes citostáticos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg

Teniendo en cuenta su posible efecto sobre el sistema inmune, metotrexato puede alterar los resultados de la vacunación y de pruebas (procedimientos inmunológicos para registrar una reacción inmune). Durante el tratamiento con metotrexato no se deben administrar vacunas con virus vivos (ver sección 4.3).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia*Embarazo*

Metotrexato está contraindicado durante todo el embarazo (ver sección 4.3). En estudios en animales, metotrexato ha mostrado toxicidad sobre la reproducción especialmente durante el primer trimestre (ver sección 5.3). Se ha demostrado que metotrexato es teratogénico para los humanos; se ha informado que causa muerte fetal y/o anomalías congénitas. La exposición de un número limitado de mujeres gestantes (42) demostró una mayor incidencia (1:14) de malformaciones (craneales, cardiovasculares y de las extremidades). Cuando se suspende la administración de metotrexato antes de la concepción, se han comunicado embarazos normales.

Lactancia

Como metotrexato se excreta en la leche materna y puede producir toxicidad en el lactante, el tratamiento está contraindicado durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3). Si es necesario su uso, se debe interrumpir la lactancia materna antes del tratamiento.

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deberán emplear las medidas apropiadas, tales como pruebas de embarazo, para excluir un embarazo existente antes del tratamiento. Durante el tratamiento con metotrexato las mujeres no deben quedarse embarazadas y los pacientes en edad sexualmente madura (hombres y mujeres) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con metotrexato y por lo menos 6 meses después (ver sección 4.4). Si de todas formas se produce un embarazo durante este periodo, se deberá solicitar consejo médico acerca del riesgo de reacciones adversas para el niño asociadas al tratamiento.

Como metotrexato puede ser genotóxico, se deberá aconsejar a las mujeres que deseen tener hijos que pidan una consulta genética, si es posible antes del inicio del tratamiento, y los hombres deberán solicitar información sobre la posibilidad de conservar el espermatozoides antes de iniciar el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento pueden presentarse síntomas del sistema nervioso central tales como fatiga y confusión. La influencia de metotrexato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

4.8 Reacciones adversas

La aparición y gravedad de las reacciones adversas depende de la dosis y de la frecuencia de administración de metotrexato. Sin embargo, como las reacciones adversas graves se pueden producir incluso a dosis bajas, es indispensable que el médico someta con frecuencia a los pacientes a controles periódicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.: RF635815/15

REG. ISP N°: F -21881/15

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg**

Las reacciones adversas más frecuentes son reversibles si se detectan temprano. Si aparecen tales reacciones adversas, se deberá reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y tomar las contramedidas adecuadas (ver sección 4.9).

El tratamiento con metotrexato únicamente se reanudará con precaución, bajo una estrecha evaluación de la necesidad del tratamiento y estando alerta por la posible reaparición de la toxicidad.

Las reacciones adversas se clasifican con respecto a su frecuencia utilizando la siguiente convención: 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La información más detallada se presenta en la tabla siguiente.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se pueden producir los siguientes efectos adversos (ver tabla):

	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infecciones*					Sepsis, infecciones oportunistas (pueden ser mortales en algunos casos), infecciones
Trastornos cardíacos				Pericarditis, efusión pericárdica, taponamiento pericárdico.	
Trastornos de la sangre y del sistema		Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia, agranulocitosis, trastornos hematopoyéticos	Anemia megaloblástica	Episodios graves de depresión de la médula ósea, anemia aplásica, linfadenopatía, trastornos
Trastornos del sistema inmune*					Inmunosupresión, hipogammaglobulinemia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg



Trastornos psiquiátricos					Insomnio.
Trastorno del nervioso*		Dolor de cabeza, fatiga, somnolencia	Vértigo, confusión, depresión, convulsiones	Alteración grave de la visión, cambios de humor	Dolor, astenia muscular o parestesia de las extremidades, cambios en el sentido del gusto (sabor metálico), Meningismo (parálisis, vómitos), meningitis aséptica aguda.
Trastornos oculares				Trastornos visuales.	Conjuntivitis, retinopatía.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Casos individuales de linfoma, que disminuye en algunos casos una vez finaliza el tratamiento con metotrexato. En un estudio reciente, no fue posible establecer que el tratamiento con metotrexato aumente la incidencia de linfomas.		

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.: RF635815/15

REG. ISP N°: F -21881/15

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg



Trastornos vasculares				Hipotensión, episodios tromboembólicos (incluyendo trombosis arterial y cerebral, tromboflebitis, trombosis de venas profundas, trombosis de las venas de la retina, embolismo pulmonar).	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Complicaciones pulmonares debidos a alveolitis intersticial/neumonitis y muertes relacionadas (independiente de la dosis y de la duración del tratamiento con metotrexato). Los síntomas típicos pueden ser: malestar general, tos irritante, seca; dificultad respiratoria progresando a disnea, dolor de pecho, fiebre. Si se sospecha de la aparición de estas complicaciones, el tratamiento con metotrexato se debe interrumpir inmediatamente y se debe excluir la presencia de infecciones (incluyendo neumonía).	Fibrosis pulmonar.	Faringitis, afonía, asma bronquial.	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se han observado también infecciones incluyendo neumonía. Efusión pleural.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg



Trastornos gastrointestinales*	Pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceración de la membrana mucosa de la boca y la garganta (especialmente durante las primeras 24-48 horas tras la administración de metotrexato). Estomatitis, dispepsia.	Diarrea (especialmente durante las primeras 24-48 horas tras la administración de metotrexato).	Úlceras gastrointestinales y hemorragia.	Enteritis, melena, gingivitis, malabsorción.	Hematemesis, megacolon tóxico.
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina y bilirrubina).		Engrosamiento del hígado, fibrosis y cirrosis (se produce frecuentemente a pesar del control regular, valores normales de los enzimas hepáticos); metabolismo diabético; bajada de la albúmina sérica.	Hepatitis aguda y hepatotoxicidad	Reactivación de hepatitis crónica, degeneración aguda del hígado. Además, se ha observado herpes simple, hepatitis e insuficiencia hepática (también ver las notas con respecto a la biopsia hepática en la sección 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.: RF635815/15

REG. ISP N°: F -21881/15

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, eritema, picor.	Urticaria, fotosensibilización, cambios de la pigmentación de la piel, pérdida de pelo, aumento de nódulos reumáticos, herpes zóster, erosión dolorosa de las placas psoriásicas. Reacciones tóxicas graves. Vasculitis, erupción herpetiforme de la piel, síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).	Aumento de cambios en la pigmentación de las uñas, acné, petequias, equimosis, eritema	Paroniquia aguda, furunculosis, telangiectasia. Además se ha notificado norcardiosis, histoplasma y micosis
---	--	---------------------------	--	--	---

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia, mialgia, osteoporosis.	Fractura de estrés.	
Trastornos renales y urinarios			Inflamación y ulceración de la vejiga urinaria (posiblemente con hematuria), disuria.	Fallo renal, oliguria, anuria, azotaemia.	Proteinuria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Reacciones alérgicas graves progresando a shock anafiláctico.		Fiebre, mala cicatrización de heridas.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Inflamación y ulceración de la vagina.		Pérdida de la libido, impotencia, oligospermia, alteración de la menstruación, flujo vaginal, infertilidad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg**4.9 Sobredosis***Síntomas:*

La toxicidad de metotrexato afecta principalmente al sistema hematopoyético y gastrointestinal. Los síntomas incluyen leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras orales, náuseas, vómitos, úlceras gastrointestinales y hemorragia digestiva. Algunos pacientes no mostraron signos de intoxicación.

Se ha informado de muertes por sepsis, shock séptico, fallo renal y anemia aplásica.

Se han notificado casos de sobredosis, a veces con desenlace de muerte, debido a errores en la toma oral de metotrexato, por la toma diaria en vez de semanal. Los síntomas más frecuentemente notificados son reacciones hematológicas o gastrointestinales.

Tratamiento:

Folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar los efectos secundarios tóxicos de metotrexato.

En casos de sobredosis accidental, debe administrarse intravenosa o intramuscularmente una dosis de folinato cálcico igual o mayor que la dosis recibida de metotrexato en el plazo de una hora y continuar su administración hasta que los niveles séricos de metotrexato sean inferiores a 10^{-7} mol/l.

En casos de sobredosis masiva, puede ser necesaria la hidratación y la alcalinización de la orina para prevenir la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal han demostrado mejorar la eliminación de metotrexato. Se ha informado del aclaramiento efectivo de metotrexato con hemodiálisis aguda, intermitente, usando un dializador de alto flujo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo Farmacoterapéutico: Otros inmunosupresores, código ATC: L04AX03.

Antimetabolitos, análogos del ácido fólico, código ATC: L01BA01

Metotrexato es un análogo del ácido fólico que pertenece a la clase de agentes citotóxicos conocidos como antimetabolitos. Actúa por inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa, inhibiendo así la síntesis de ADN. Todavía no se ha aclarado si la eficacia de metotrexato en el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica y la poliartritis crónica se debe a un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor y hasta qué punto el aumento de la concentración de la adenosina extracelular inducida por metotrexato en los lugares inflamados contribuye a estos efectos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, metotrexato se absorbe en el tracto gastrointestinal. Cuando se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg



administra a dosis bajas ($7,5 \text{ mg/m}^2$ a 80 mg/m^2 área corporal), metotrexato tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 70%, aunque son posibles considerables variaciones inter e intra-sujetos (25-100%). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1-2 horas. La administración subcutánea, intravenosa e intramuscular demostró una biodisponibilidad similar. Aproximadamente el 50% de metotrexato está unido a proteínas plasmáticas. Después de su distribución por los tejidos corporales, se encuentran concentraciones altas en forma de poliglutamatos en particular en el hígado, riñones y bazo, que se pueden mantener durante semanas o meses.

Cuando se administra a dosis pequeñas, metotrexato pasa a los líquidos orgánicos en cantidades mínimas; a altas dosis (300 mg/kg peso corporal), se han medido en los líquidos concentraciones entre 4 y $7 \text{ } \mu\text{g/ml}$.

La semivida terminal alcanza un promedio de 6 a 7 horas y muestra variaciones considerables (3-17 horas). La semivida se puede alargar hasta 4 veces su duración normal en pacientes con distribución en un tercer espacio (derrame pleural, ascitis). Aproximadamente el 10% de la dosis de metotrexato administrada se metaboliza intrahepáticamente. El principal metabolito es 7-hidroximetotrexato.

La excreción se produce, principalmente en forma de producto sin modificar, fundamentalmente por vía renal mediante filtración glomerular y secreción activa en el túbulo proximal. Aproximadamente el 5- 20% de metotrexato y el 1-5% del 7-hidroximetotrexato se eliminan por vía biliar. Existe un importante flujo sanguíneo enterohepático.

En caso de insuficiencia renal, la eliminación se retrasa de forma importante. Se desconocen las alteraciones de la eliminación en presencia de insuficiencia hepática.

Metotrexato atraviesa la barrera placentaria en ratas y monos.

Este producto farmacéutico cumple con la condición de Equivalente Terapéutico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

Los estudios de toxicidad crónica en ratones, ratas y perros revelaron efectos tóxicos, tales como lesiones gastrointestinales, mielosupresión y hepatotoxicidad.

Potencial mutagénico y carcinogénico

Metotrexato no ha mostrado potencial tumorigénico en estudios a tiempo real en ratas, ratones y hámster. Metotrexato induce mutaciones cromosómicas y genéticas tanto *in vitro* como *in vivo*. Se sospecha que metotrexato tiene efectos mutagénicos en humanos.

Toxicología de la reproducción

Se han identificado efectos teratogénicos en cuatro especies animales (ratas, ratones, conejos, gatos). Las pruebas en monos rhesus no mostraron malformaciones comparables a las de los humanos.