

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jylamvo 2 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 2 mg de metotrexato.

Excipientes con efecto conocido

Un ml de solución contiene 2 mg de hidroxibenzoato de metilo (como sal de sodio), y 0,2 mg de hidroxibenzoato de etilo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución transparente de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Jylamvo está indicado para el tratamiento de:

Enfermedades reumatológicas y dermatológicas:

- Artritis reumatoide activa en pacientes adultos.
- Formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil (AIJ) activa grave en adolescentes y niños de 3 años de edad o mayores, cuando la respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ha sido insuficiente.
- Psoriasis incapacitante recalcitrante grave, sin respuesta adecuada a otras formas de tratamiento como fototerapia, psoraleno y radiación ultravioleta A (PUVA) y retinoides, y artritis psoriásica grave en pacientes adultos.

En oncología

- Tratamiento de mantenimiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos, adolescentes y niños de 3 años de edad o mayores.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Enfermedades reumatológicas y dermatológicas

Advertencia importante sobre la pauta posológica de Jylamvo (metotrexato):

Se debe utilizar Jylamvo (metotrexato) para el tratamiento de enfermedades reumatológicas o dermatológicas **solo una vez por semana**. Los errores de dosificación de Jylamvo (metotrexato) pueden producir efectos adversos graves, incluida la muerte. Lea esta sección de la ficha técnica con mucha atención.

El médico prescriptor se debe asegurar de que los pacientes o sus cuidadores pueden cumplir con la pauta posológica de una dosis a la semana..

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

La dosis y la duración del tratamiento se determinarán de forma individual en función del cuadro clínico del paciente y la tolerabilidad del metotrexato. El tratamiento de la artritis reumatoide activa, la AIJ grave, la psoriasis grave y la artritis psoriásica grave es un tratamiento a largo plazo.

No se debe superar una dosis semanal de 25 mg (12,5 ml). Las dosis superiores a 20 mg (10 ml) por semana se pueden asociar a un aumento significativo de la toxicidad, especialmente mielosupresión.

Está indicado además un complemento de ácido fólico de 5 mg dos veces por semana (excepto el día de la administración).

Dosis en pacientes adultos con artritis reumatoide

La dosis de inicio recomendada es de 7,5 mg (3,75 ml) de metotrexato una vez por semana. En función de la actividad individual de la enfermedad y la tolerabilidad del paciente, se podrá aumentar gradualmente la dosis en 2,5 mg (1,25 ml) cada semana.

Se puede prever una respuesta al tratamiento después de aproximadamente 4-8 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis se debe reducir gradualmente a la dosis de mantenimiento eficaz más baja posible. Los síntomas pueden reaparecer después de la interrupción del tratamiento.

Dosis en niños y adolescentes con formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil

Los pacientes con AIJ se deben derivar siempre a una unidad de reumatología especializada en el tratamiento de niños/adolescentes.

La dosis recomendada es de 10-15 mg (5-7,5 ml)/m² de superficie corporal (SC) por semana. En los casos de resistencia al tratamiento, la dosis semanal se puede incrementar a 20 mg (10 ml)/m² de SC por semana. Sin embargo, se debe aumentar la frecuencia de control si se aumenta la dosis.

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

Se recomienda administrar una dosis de prueba de 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml) una semana antes del inicio del tratamiento, con el fin de detectar pronto la aparición de reacciones adversas. Si, una semana después, las pruebas analíticas correspondientes son normales, se podrá iniciar el tratamiento. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg (3,75 ml) de metotrexato una vez por semana. La dosis se aumentará de forma gradual, si bien, por lo general, no se debe superar una dosis semanal de 25 mg de metotrexato. La dosis habitual es de 10-25 mg (5 ml-12,5 ml) una vez a la semana. Las dosis superiores a 20 mg (10 ml) a la semana pueden asociarse a un aumento significativo de la toxicidad, especialmente, mielosupresión.

Se puede prever una respuesta al tratamiento después de aproximadamente 4-8 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis se debe reducir gradualmente a la dosis de mantenimiento eficaz más baja posible.

Oncología

Dosis en la leucemia linfoblástica aguda

El metotrexato en dosis bajas se utiliza como tratamiento de mantenimiento de la LLA en niños de 3 años de edad o mayores, adolescentes y adultos como parte de protocolos complejos en combinación

con otros medicamentos citostáticos. El tratamiento debe seguir los protocolos de tratamiento actuales.

Las dosis únicas aceptadas normalmente están dentro del intervalo de 20-40 mg (10-20 ml)/m² de superficie corporal.

Si se administra metotrexato en combinación con pautas de tratamiento de quimioterapia, se debe tener en cuenta cualquier toxicidad solapada de los otros componentes del medicamento.

Las dosis más altas se deben administrar por vía parenteral.

Población pediátrica

El metotrexato se debe utilizar con precaución en los pacientes pediátricos. El tratamiento debe seguir los protocolos de tratamientos publicados actualmente para niños (ver sección 4.4).

Las dosis se suelen basar en la SC del paciente y el tratamiento de mantenimiento es un tratamiento a largo plazo.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El metotrexato se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver la sección 4.4).

La dosis se debe ajustar como se indica a continuación en pacientes con artritis reumatoide, artritis juvenil, psoriasis y artritis psoriásica. Para la indicación de oncología se deben seguir también las recomendaciones contenidas en los protocolos publicados.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	% de la dosis administrada
>60	100
30- 59	50
<30	No se debe administrar Jylamvo

Insuficiencia hepática

El metotrexato se debe administrar con mucha precaución, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática previa o actual significativa, especialmente si se debe al alcohol. El metotrexato está contraindicado si los valores de bilirrubina son > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

No se recomienda el uso en niños menores de 3 años, ya que no se dispone de datos suficientes sobre eficacia y seguridad en este grupo de pacientes.

Pacientes de edad avanzada

Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis en pacientes de edad avanzada (65 años o mayores) debido a la reducción de las funciones hepática y renal y a la disminución de las reservas de ácido fólico que se producen con el aumento de la edad. Además, se recomienda una vigilancia estrecha de los pacientes por si presentaran signos tempranos de toxicidad (ver las secciones 4.4, 4.5, 4.8 y 5.2).

Pacientes con acumulación patológica de líquidos (derrames pleurales, ascitis)

La semivida del metotrexato se puede llegar a cuadruplicar en pacientes con acumulación patológica de líquidos, por lo que, en algunos casos, puede que sea necesario interrumpir la administración de metotrexato (ver las secciones 4.4 y 5.2). El grado de reducción de la dosis se debe decidir caso por caso.

Forma de administración

Jylamvo se administra solo para vía oral.

El medicamento puede tomarse con o sin alimentos.

La solución se proporciona ya lista para usar y se debe ingerir con algo de agua para eliminar cualquier residuo de metotrexato que haya podido quedar en la cavidad oral.

Se suministra una jeringa dosificadora de 10 ml para administración oral que permite una medición exacta de la dosis prescrita (ver Prospecto).

Si la vía oral es ineficaz, está indicado un cambio a una forma farmacéutica parenteral. Esto se puede hacer con metotrexato administrado por vía intramuscular o subcutánea y se recomienda en los pacientes que muestren una absorción insuficiente de la forma oral de metotrexato o que no toleren bien la administración oral.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia hepática (bilirrubina sérica > 5 mg/dl [85,5 µmol/l], ver sección 4.2).
- Alcoholismo.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, ver sección 4.2).
- Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
- Inmunodeficiencia.
- Infecciones graves, agudas o crónicas como tuberculosis y VIH.
- Estomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad de ulceración gastrointestinal activa conocida.
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Vacunación concomitante de vacuna de microorganismos vivos atenuados.

Además, en el caso de indicaciones no oncológicas

- Embarazo (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La solución oral contiene 2 mg de metotrexato por cada ml de solución; la escala de la jeringa dosificadora está en ml y no en mg, por lo que debe tenerse cuidado en prescribir el volumen de administración correcto. Los pacientes con enfermedades reumatológicas o dermatológicas deben recibir instrucciones claras de que el tratamiento se debe administrar una vez por semana, y no cada día. El uso incorrecto de metotrexato puede producir reacciones adversas graves, incluso mortales. Los profesionales sanitarios y los pacientes deben recibir instrucciones claras.

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

El médico se debe asegurar de que los pacientes entiendan que solo deben tomar Jylamvo (metotrexato) una vez por semana.

Los pacientes deben ser informados sobre la importancia de no saltarse las tomas semanales.

Se debe efectuar un seguimiento adecuado de los pacientes que reciben tratamiento, de modo que se puedan reconocer y evaluar de inmediato los signos de los posibles efectos tóxicos o reacciones adversas.

Por ello, el metotrexato solo debe ser administrado por o bajo la supervisión de un médico con conocimientos y experiencia en cuanto al uso del tratamiento con antimetabolitos.

Está indicado un seguimiento especialmente estrecho del paciente después de una radioterapia previa (especialmente de la pelvis), con deterioro funcional del sistema hematopoyético (por ejemplo, tras una radio o quimioterapia previa), con deterioro del estado general, con una edad avanzada o en niños de muy corta edad.

Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el médico debe informar exhaustivamente a los pacientes sobre los riesgos (incluidos los primeros signos y los síntomas de toxicidad) y las medidas de seguridad recomendadas. Deben ser informados sobre la necesidad de consultar inmediatamente al médico si aparecen síntomas de sobredosis, así como del seguimiento necesario posterior de los síntomas de sobredosis (incluidas las pruebas de laboratorio habituales). Las dosis superiores a 20 mg (10 ml) por semana se pueden asociar a un aumento significativo de la toxicidad, especialmente de la supresión de la médula ósea.

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

El metotrexato se debe administrar con mucha precaución, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática previa o actual significativa, especialmente si se debe al alcohol.

Fertilidad

Se ha notificado que el metotrexato produce un deterioro de la fertilidad, oligospermia, disfunción menstrual y amenorrea en humanos, durante el tratamiento y un breve período de tiempo después del cese del tratamiento, afectando a la espermatogénesis y la ovogénesis durante el período de administración, efectos que parecen ser reversibles al interrumpir el tratamiento.

Teratogenicidad – Riesgo para la reproducción

El metotrexato produce embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por ello, se deben comentar los posibles efectos sobre la reproducción, pérdida de embarazo y malformaciones congénitas, con las pacientes mujeres en edad fértil (ver sección 4.6).

En indicaciones no oncológicas, se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar Jylamvo. Si se trata a mujeres en edad fértil, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y al menos durante los seis meses posteriores.

Ver sección 4.6, recomendaciones de anticoncepción masculina.

Exploraciones recomendadas y medidas de seguridad

Antes de iniciar el tratamiento o al reanudar el tratamiento después de un período de descanso

Se deben efectuar un hemograma completo con fórmula leucocitaria y trombocitos, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, una radiografía torácica y pruebas de función renal. Si está clínicamente indicado, se debe descartar la presencia de tuberculosis y hepatitis B y C.

Durante el tratamiento

Las siguientes pruebas se deben realizar cada semana durante las primeras dos semanas, y después cada dos semanas durante el mes siguiente; posteriormente, en función del recuento leucocitario y la estabilidad del paciente, al menos una vez al mes durante los seis meses siguientes y al menos cada tres meses posteriormente

También se debe considerar la posibilidad de aumentar la frecuencia de supervisión al aumentar la dosis. Se debe realizar una exploración de los pacientes de edad avanzada para detectar signos precoces de toxicidad a intervalos cortos (ver sección 4.2).

- Exploración de la cavidad oral y la garganta para detectar *cambios en la mucosa*.
- *Hemograma completo* con fórmula leucocitaria y trombocitos. La supresión hematopoyética inducida por metotrexato puede aparecer de forma repentina y con dosis aparentemente seguras. En el caso de un descenso significativo de los leucocitos o los trombocitos, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento de apoyo adecuado. Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar todos los signos y síntomas que sugieran una infección. En pacientes que toman medicamentos hematotóxicos de forma concomitante (por ejemplo, leflunomida), se debe llevar un control estricto del hemograma y los trombocitos.

- Pruebas de función hepática

No se debe iniciar el tratamiento o debe ser interrumpido si las pruebas de la función hepática muestran anomalías significativas o persistentes, o si existen otras investigaciones no invasivas de fibrosis hepática o biopsias hepáticas.

Se ha notificado un aumento temporal de las transaminasas dos o tres veces por encima del límite normal en pacientes con una frecuencia del 13-20 %. El aumento y/o la disminución persistente de las enzimas hepáticas en la albúmina sérica puede ser un indicativo de toxicidad. En caso de aumento persistente de las enzimas hepáticas, habría que considerar reducir la dosis o interrumpir la terapia.

Es posible que los cambios histológicos, la fibrosis y, más raramente, la cirrosis hepática no vayan precedidos de pruebas anormales de la función hepática. Existen casos de cirrosis en los que el nivel de transaminasas es normal. Por tanto, se debe considerar la aplicación de métodos diagnósticos no invasivos para efectuar un seguimiento de la afección hepática; asimismo, se deben realizar pruebas de la función hepática. La biopsia hepática se debe realizar de manera individual, teniendo en cuenta las comorbilidades y el historial médico del paciente, así como los riesgos que conlleva la biopsia. Los factores de riesgo de la hepatotoxicidad son: consumo excesivo de alcohol a lo largo del tiempo, aumento persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad, haber consumido fármacos o sustancias químicas hepatotóxicas o haber tenido un tratamiento prolongado con metotrexato.

Durante el tratamiento con metotrexato no se deben administrar otros medicamentos hepatotóxicos, a menos que resulte imprescindible. Se debe evitar el consumo de alcohol (ver los apartados 4.3 y 4.5). Se debe llevar a cabo una monitorización más exhaustiva de las enzimas hepáticas en aquellos pacientes que estén tomando otros medicamentos hepatotóxicos de manera simultánea.

Se debe prestar especial atención a los pacientes con diabetes mellitus que sean insulino dependientes, ya que durante el tratamiento con metotrexato se dieron casos aislados de cirrosis hepática sin aumento de las transaminasas.

- Se debe efectuar un seguimiento de la función renal por medio de pruebas de función renal y análisis de orina. Si aumenta la creatinina sérica, se debe reducir la dosis. Si el aclaramiento de la creatinina es inferior a 30 ml/min, no se debe administrar el tratamiento con metotrexato (ver las secciones 4.2 y 4.3).

El tratamiento con dosis moderadamente altas y altas de metotrexato no se debe iniciar con valores de pH de la orina inferiores a 7,0. Se debe evaluar la alcalinización de la orina mediante controles repetidos del pH (valor superior o igual a 6,8) durante al menos las primeras 24 horas tras iniciar la administración de metotrexato.

- Evaluación del sistema respiratorio - Se debe vigilar al paciente por si presenta síntomas de trastornos pulmonares y, en caso necesario, se efectuarán pruebas de la función pulmonar. Los síntomas pulmonares (especialmente tos seca improductiva) o neumonitis inespecífica que aparezcan durante el tratamiento con metotrexato pueden ser signo de un daño potencialmente peligroso y precisan la interrupción del tratamiento y un estrecho seguimiento del paciente. Aunque las manifestaciones clínicas varían, los pacientes con enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato suelen presentar fiebre, tos, disnea o hipoxemia. Se debe realizar una radiografía torácica para poder descartar una infección. Se puede producir una neumonitis intersticial aguda o crónica, asociada a menudo con eosinofilia sanguínea, y se han notificado muertes. Se debe informar a los pacientes del riesgo de neumonitis y se les debe aconsejar que se pongan en contacto con su médico inmediatamente en caso de tos persistente o disnea.

Además, se ha notificado con metotrexato hemorragia alveolar pulmonar cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas. Este acontecimiento, también, se puede asociar a vasculitis y otras comorbilidades. Cuando se sospeche de hemorragia alveolar pulmonar se deben considerar pruebas complementarias rápidas para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento con metotrexato se debe interrumpir en pacientes con síntomas pulmonares y se debe efectuar una exploración exhaustiva (incluida una radiografía torácica) para descartar infecciones y tumores. Si se sospecha que el metotrexato ha inducido una enfermedad pulmonar, se debe iniciar un tratamiento con corticosteroides y no reanudar la administración de metotrexato.

Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y la interrupción del tratamiento con metotrexato. Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato, como la neumonitis, pueden aparecer de forma aguda en cualquier momento del tratamiento, no son siempre completamente reversibles y ya se han observado con todas las dosis (incluso con dosis bajas de 7,5 mg (3,75 ml)/semana).

Durante el tratamiento con metotrexato, se pueden producir infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, que en ocasiones pueden tener un desenlace mortal. Si un paciente presenta síntomas pulmonares, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se trate de una neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

Se requiere especial precaución en pacientes con deterioro de la función pulmonar.

Se debe proceder con especial precaución también en caso de infecciones inactivas y crónicas (por ejemplo, herpes zóster, tuberculosis, hepatitis B o C) debido a una posible activación

Insuficiencia renal y pacientes con riesgo de insuficiencia renal

El metotrexato se excreta principalmente por vía renal y se pueden prever mayores concentraciones en presencia de insuficiencia renal, las cuales podrían causar reacciones adversas graves.

Si existe la posibilidad de insuficiencia renal (por ejemplo, en pacientes de edad avanzada), se requiere un seguimiento a intervalos más cortos. Esto se aplica particularmente a la administración conjunta de medicamentos que afectan a la excreción de metotrexato, producen daños renales (por ejemplo, AINE) o pueden alterar la hematopoyesis.

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

(Ver seguimiento de la función renal).

Sistema inmunitario

El metotrexato, debido a su efecto en el sistema inmunitario, puede afectar a la respuesta a las vacunas e interferir en el resultado de las pruebas inmunológicas. No se debe administrar de forma concomitante una vacuna de microorganismos vivos atenuados.

Linfomas malignos

Pueden aparecer linfomas malignos en pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato; en cuyo caso, se debe interrumpir el tratamiento con metotrexato. En caso de que los linfomas no reviertan espontáneamente, se debe iniciar un tratamiento citotóxico.

Derrames pleurales y ascitis

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

Trastornos que producen deshidratación, como emesis, diarrea o estomatitis

Los trastornos que producen deshidratación, como emesis, diarrea o estomatitis, pueden aumentar la toxicidad como consecuencia del aumento de los niveles del principio activo. En estos casos, se debe interrumpir el uso de metotrexato hasta que cesen los síntomas.

Es importante determinar cualquier aumento de las concentraciones del principio activo en las 48 horas siguientes al tratamiento, ya que puede producirse toxicidad irreversible del metotrexato.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser signos de efectos tóxicos y requieren la suspensión del tratamiento, porque de lo contrario puede producirse enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal. En presencia de hematemesis, deposiciones de color negro o con sangre, se debe interrumpir el tratamiento.

Complementos de ácido fólico

Si el metotrexato produce toxicidad aguda, puede que sea necesario tratar a los pacientes con ácido fólico. En pacientes con artritis reumatoide o psoriasis, la administración de ácido fólico o ácido fólico puede reducir la toxicidad del metotrexato, como síntomas gastrointestinales, inflamación de la mucosa oral, pérdida de cabello y aumento de las enzimas hepáticas.

Antes de usar medicamentos que contienen ácido fólico, se recomienda controlar los niveles de vitamina B12, puesto que la ingesta de ácido fólico puede enmascarar una deficiencia de vitamina B12 existente, particularmente en adultos mayores de 50 años.

Productos con vitaminas

Los preparados vitamínicos y otros productos que contengan ácido fólico, ácido fólico o sus derivados pueden disminuir la eficacia del metotrexato (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Dermatitis y quemaduras solares

La dermatitis inducida por radiación y las quemaduras solares pueden reaparecer durante el tratamiento con metotrexato (reacciones de «recuerdo»). Las lesiones psoriásicas pueden empeorar durante la radiación UV y la administración simultánea de metotrexato.

Toxicidad cutánea

Se han descrito reacciones dermatológicas graves, en ocasiones mortales, como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) o síndrome de Stevens-Johnson, tras la administración de dosis únicas o repetidas de metotrexato.

Encefalopatía/leucoencefalopatía

Se ha notificado casos de encefalopatía/leucoencefalopatía en pacientes oncológicos tratados con metotrexato y no se puede descartar esta posibilidad tampoco para los pacientes con indicaciones no oncológicas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con metotrexato, principalmente en combinación con otros medicamentos inmunosupresores. La LMP puede ser mortal y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con aparición o empeoramiento de síntomas neurológicos.

Advertencias sobre los excipientes

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo de sodio (E219) y parahidroxibenzoato de etilo (E214). Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener en cuenta el riesgo de interacción entre los AINE y metotrexato en pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato, especialmente si presentan insuficiencia renal. Si se precisa un tratamiento combinado, se debe vigilar el hemograma y la función renal. Se recomienda precaución si se administran AINE y metotrexato en un plazo de 24 horas, ya que en este caso pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metotrexato y como resultado aumentar su toxicidad. En experimentos realizados en animales se demostró que la administración de AINE, incluido el ácido salicílico, reducía la secreción de metotrexato tubular y, por consiguiente, potenciaba sus efectos tóxicos. Sin

embargo, en los estudios clínicos en los que se administraron AINE y ácido salicílico como medicamentos concomitantes a pacientes con artritis reumatoide, no se observó un aumento de las reacciones adversas. El tratamiento de la artritis reumatoide con estos medicamentos puede continuar durante el tratamiento con dosis bajas de metotrexato, pero solo bajo una estricta supervisión médica.

Los pacientes que toman medicamentos potencialmente hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato (por ejemplo, leflunomida, azatioprina, sulfasalazina y retinoides) se deben supervisar de cerca para detectar un posible aumento de la hepatotoxicidad. Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con metotrexato (ver sección 4.4). El consumo habitual de alcohol y la administración de medicamentos hepatotóxicos adicionales aumentan la probabilidad de reacciones adversas hepatotóxicas al metotrexato.

La administración de medicamentos hematotóxicos adicionales (por ejemplo, metamizol) aumenta la probabilidad de reacciones adversas hematotóxicas graves del metotrexato.

Se deben tener en cuenta las interacciones farmacocinéticas entre el metotrexato, los medicamentos antiepilépticos (disminución de los niveles séricos de metotrexato) y 5-fluorouracilo (aumento de la semivida de 5-fluorouracilo).

Los salicilatos, la fenilbutazona, la difenilhidantoína (fenitoína), los barbitúricos, los tranquilizantes, los anticonceptivos orales, las tetraciclinas, los derivados de la amidopirina, las sulfamidas, los diuréticos tiazídicos, los hipoglucemiantes orales, la doxorubicina y el ácido p-aminobenzoico desplazan al metotrexato en la unión de la albúmina sérica, por lo que aumenta la biodisponibilidad y, en consecuencia, su toxicidad (aumento indirecto de la dosis).

El probenecid y los ácidos orgánicos débiles también pueden reducir la secreción tubular de metotrexato, y causar así elevaciones indirectas de la dosis.

Los antibióticos como las penicilinas, los glucopéptidos, las sulfonamidas, el ciprofloxacino y la cefalotina pueden, en casos individuales, reducir el aclaramiento renal de metotrexato, por lo que se podrían generar mayores concentraciones séricas de metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal simultáneas.

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

En la fase de (pre)tratamiento con medicamentos que pueden tener efectos adversos en la médula ósea (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina), se debe considerar la posibilidad de trastornos hematopoyéticos.

La administración conjunta de medicamentos que causan deficiencia de folatos (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprima/sulfametoxazol) puede aumentar la toxicidad del metotrexato. Por ello, también se deben tomar precauciones especiales en pacientes con una deficiencia de ácido fólico ya existente.

Por otra parte, la administración concomitante de medicamentos que contengan ácido fólico o preparados vitamínicos con ácido fólico o derivados puede afectar a la eficacia del metotrexato.

La combinación de metotrexato y sulfasalazina puede potenciar el efecto del metotrexato, puesto que la sulfasalazina inhibe la síntesis del ácido fólico y puede aumentar con ello el riesgo de reacciones adversas, si bien en algunos estudios esto se observó solo en algunos pacientes.

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

El uso de óxido nítrico potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, lo que aumenta la toxicidad en forma de mielosupresión grave impredecible, estomatitis y en caso de administración intratecal neurotoxicidad grave e impredecible. Aunque este efecto se puede reducir

mediante la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante de óxido nítrico y metotrexato.

La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o pantoprazol, puede dar lugar a interacciones: la administración concomitante de metotrexato y omeprazol se ha asociado a una eliminación renal más lenta del metotrexato. En un caso en el que se combinó metotrexato con pantoprazol, se inhibió la eliminación renal del metabolito 7-hidroximetotrexato y aparecieron mialgia y temblores.

El uso de procarbazona durante el tratamiento con altas dosis de metotrexato aumenta el riesgo de deterioro de la función renal.

Se debe evitar el consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, refrescos que contengan cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato, puesto que la eficacia del metotrexato puede verse reducida debido a una posible interacción entre el metotrexato y las metilxantinas en los receptores de adenosina.

El uso combinado de metotrexato y leflunomida puede aumentar el riesgo de pancitopenia.

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

La colestiramina puede aumentar la eliminación no renal del metotrexato al interferir con la circulación enterohepática.

Se debe considerar la posibilidad de un aclaramiento retardado del metotrexato en combinación con otros medicamentos citostáticos.

La radioterapia durante el uso de metotrexato puede aumentar el riesgo de necrosis de huesos o tejidos blandos.

El metotrexato puede reducir el aclaramiento de la teofilina. Por consiguiente, durante el tratamiento concomitante con metotrexato se deben controlar los niveles sanguíneos de teofilina.

La administración conjunta de mercaptopurina y metotrexato puede aumentar la biodisponibilidad de la mercaptopurina, posiblemente como resultado de la inhibición del metabolismo de la mercaptopurina.

Debido a su posible efecto sobre el sistema inmunitario, el metotrexato puede falsear los resultados de las vacunas y de las pruebas (procedimientos inmunológicos para evaluar la reacción inmunitaria). Durante el tratamiento con metotrexato no se podrá efectuar la vacunación concomitante de microorganismos vivos atenuados (ver las secciones 4.3 y 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

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

Anticoncepción masculina

Se desconoce si metotrexato está presente en semen. En estudios con animales se ha visto que metotrexato es genotóxico, de manera que no se puede excluir por completo el riesgo de efectos genotóxicos en los espermatozoides. La evidencia clínica limitada existente no indica un riesgo aumentado de malformaciones o aborto tras la exposición paterna a metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg [15 ml] por semana). A dosis más altas, los datos existentes son insuficientes para estimar los riesgos de malformaciones o aborto tras la exposición paterna.

Como medida de precaución, se recomienda que los pacientes varones sexualmente activos o sus parejas femeninas utilicen un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento del paciente varón y al menos 3 meses después de la interrupción de metotrexato. Los hombres no donarán semen durante el tratamiento ni en los 3 meses posteriores a la suspensión de metotrexato.

Embarazo

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones no oncológicas (ver sección 4.3). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con metotrexato o hasta seis meses después, se debe ofrecer asesoramiento médico en relación con el riesgo de efectos perjudiciales en el niño asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías para confirmar el normal desarrollo fetal. En estudios realizados en animales metotrexato ha mostrado toxicidad para la reproducción, en especial durante el primer trimestre (ver sección 5.3). El metotrexato ha demostrado un efecto teratógeno en humanos; se ha notificado como causa de muerte fetal, abortos y/o anomalías congénitas (por ejemplo craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central y relacionadas con las extremidades).

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

- Se han comunicado abortos espontáneos en el 42,5 % de las mujeres embarazadas expuestas a un tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg [15 ml] por semana), comparado con una tasa comunicada del 22,5 % en pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato.
- Se produjeron defectos congénitos importantes en el 6,6 % de los nacidos vivos de mujeres expuestas a un tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg [15 ml] por semana) durante el embarazo, comparado con, aproximadamente, un 4 % de los nacidos vivos de pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato.

Los datos disponibles sobre la exposición a metotrexato durante el embarazo a dosis superiores a 30 mg (15 ml) por semana son insuficientes, pero cabe esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas, en particular a las dosis utilizadas de forma habitual en indicaciones oncológicas.

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

Cuando se utilice metotrexato en indicaciones oncológicas, no debe administrarse durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre. Se debe sopesar el beneficio del tratamiento frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto. Si el medicamento se utiliza durante la gestación o si la paciente se queda embarazada mientras toma metotrexato, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

El metotrexato se excreta en la leche materna y puede producir toxicidad en niños en período de lactancia, por lo que el tratamiento está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Si el uso de metotrexato fuera necesario durante el período de lactancia, la lactancia se debe suspender antes del tratamiento.

Fertilidad

El metotrexato afecta a la espermatogénesis y la ovogénesis y puede reducir la fertilidad. Se ha notificado que metotrexato produce oligospermia, disfunción menstrual y amenorrea en humanos. Esos efectos parecen ser reversibles tras la suspensión del tratamiento en la mayoría de los casos. En indicaciones oncológicas, todas las mujeres que deseen quedarse embarazadas deben acudir a un centro genético para una consulta, si es posible, ya antes del tratamiento; los hombres deben consultar la posibilidad de conservar el esperma antes de iniciar el tratamiento, ya que el metotrexato puede ser genotóxico a dosis altas (ver sección 4.4).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del metotrexato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que durante el tratamiento pueden aparecer trastornos del sistema nervioso central, como cansancio, mareo o somnolencia.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En general, la incidencia y la intensidad de las reacciones adversas se consideran relacionadas con la dosis.

En el tratamiento antineoplásico, la mielosupresión y la mucositis son los efectos tóxicos limitantes de la dosis que predominan con metotrexato. La intensidad de estas reacciones depende de la dosis, la forma y la duración de la administración de metotrexato. La mucositis generalmente aparece entre 3 y 7 días después de la administración de metotrexato, seguida unos días después por leucopenia y trombocitopenia. En pacientes con mecanismos de eliminación intactos, la mielosupresión y la mucositis son generalmente reversibles en un plazo de 14 a 28 días.

Las reacciones adversas más graves del metotrexato son supresión de la médula ósea, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, toxicidad renal, neurotoxicidad, acontecimientos tromboembólicos, choque anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson.

Las reacciones adversas del metotrexato observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) son trastornos gastrointestinales (por ejemplo, estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida del apetito) y anomalías en las pruebas de la función hepática (por ejemplo, aumento de alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), bilirrubina, fosfatasa alcalina). Otras reacciones adversas que se producen con frecuencia (frecuentes) son leucopenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, cansancio, somnolencia, neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial asociadas con frecuencia a eosinofilia, úlceras bucales, diarrea, exantema, eritema y prurito.

La aparición y el grado de intensidad de las reacciones adversas dependen del nivel de dosis y la frecuencia de administración de metotrexato. Sin embargo, puesto que se pueden producir efectos adversos graves incluso a dosis bajas, es imprescindible que el médico vigile estrechamente a los pacientes (ver sección 4.4).

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan pronto. Si se producen estas reacciones adversas, se debe reducir la dosis o suspender el tratamiento y adoptar las medidas oportunas para contrarrestarlas (ver sección 4.9). El tratamiento con metotrexato se debe reanudar con especial precaución, después de considerar con cuidado la necesidad de tratamiento y con una mayor vigilancia por la posible reaparición de toxicidad.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias en la tabla se definen a partir de la convención MedDRA:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy raras ($< 1/10,000$)

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

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones	Infecciones oportunistas (en ocasiones, mortales)	Herpes zóster	Septicemia Infecciones inducidas por citomegalovirus.	Nocardiosis, histoplasmosis y micosis por <i>Cryptococcus</i> , herpes simple diseminado
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Linfoma ¹			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia, agranulocitosis, trastornos hematopoyéticos	Anemia megaloblástica	Mielosupresión (evolución grave), anemia aplásica; trastorno linfoproliferativo ² , eosinofilia, neutropenia, linfadenopatía	Hemorragias
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas, choque anafiláctico, fiebre, escalofríos		Inmunodepresión; vasculitis alérgica (síntoma tóxico grave), hipogammaglobulinemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Diabetes mellitus			
Trastornos psiquiátricos			Depresión	Alteraciones del estado de ánimo	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, cansancio, somnolencia	Convulsiones, vértigo, confusión	Hemiparesia, parestia	Edema cerebral, meningitis aséptica aguda con meningismo (parálisis, vómitos), letargo, disfunción cognitiva leve transitoria, psicosis, afasia, dolor, astenia muscular, parestesia/hipoestesia, cambios en el sentido del gusto (sabor metálico), irritación, disartria, sensaciones craneales inusuales, acúfenos	Encefalopatía/leucoencefalopatía
Trastornos oculares				Alteraciones visuales	Retinopatía, conjuntivitis	

				graves		
Trastornos cardiacos				Pericarditis; derrame pericárdico, taponamiento pericárdico		
Trastornos vasculares				Reacciones tromboembólicas (incluye trombosis arterial y cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda en las piernas, trombosis venosa retiniana, embolia pulmonar), hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Alveolitis/neumonía intersticial (puede ser mortal)	Fibrosis pulmonar	Parálisis respiratoria, reacciones de tipo asma bronquial, como tos, disnea y cambios patológicos en las pruebas de la función pulmonar, faringitis	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> y otras infecciones pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, derrame pleural	Hemorragia alveolar pulmonar ³
Trastornos gastrointestinales	Pérdida del apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceración de la mucosa de la boca y la garganta, estomatitis, dispepsia	Diarrea	Úlceras y hemorragias gastrointestinales	Pancreatitis, enteritis, malabsorción, melena, gingivitis	Megacolon tóxico, hematemesis	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fosfatasa alcalina y bilirrubina)		Esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis, disminución de la albúmina sérica	Hepatitis aguda y hepatotoxicidad	Degeneración hepática aguda, insuficiencia hepática, reactivación de una hepatitis crónica,	Hepatitis e insuficiencia hepática ⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, exantema, prurito	Manifestaciones tóxicas intensas: vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, síndrome de	Aumento de los cambios pigmentarios de las uñas, onicólisis, acné, petequias,	Paroniquia aguda, furunculosis, telangiectasia, hidradenitis	Exfoliación de la piel/dermatitis exfoliativa

			Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), aumento de los nódulos reumatoides, erosiones dolorosas de placas psoriásicas, fotosensibilización, aumento de la pigmentación, caída del cabello, problemas de cicatrización, urticaria	hematomas, eritema multiforme, erupciones eritematosas cutáneas, posible empeoramiento de las lesiones psoriásicas con tratamiento UV concomitante, posible «recuerdo» de dermatitis por radiación y quemaduras solares		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoporosis, artralgia, mialgia,	Fractura por sobrecarga		Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)
Trastornos renales y urinarios			Nefropatía, inflamación y ulceración de la vejiga (posiblemente con hematuria), disuria	Insuficiencia renal, oliguria, anuria, azoemia	Proteinuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Inflamación y ulceración de la vagina	Oligospermia, alteraciones de la menstruación	Infertilidad, pérdida de la libido, impotencia, secreción vaginal, ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					Fiebre	Edema

¹ puede ser reversible - ver 4.4

² linfoma/trastornos linfoproliferativos; ha habido notificaciones de casos individuales de linfoma y otros trastornos linfoproliferativos que cedieron en muchos casos una vez que se interrumpió el tratamiento con metotrexato.

³ se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas

⁴ ver comentarios sobre la biopsia de hígado en la sección 4.4

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son semejantes a los observados en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas de sobredosis

Los síntomas después de una sobredosis oral afectan principalmente al sistema hematopoyético y gastrointestinal

Los síntomas incluyen leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielosupresión, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, úlceras y hemorragias gastrointestinales.

Se han notificado casos de sobredosis, en ocasiones mortales, debido a un error en la toma de metotrexato, diaria en lugar de semanal. En estos casos, los síntomas que se han descrito con frecuencia son reacciones hematológicas y gastrointestinales.

Se han notificado muertes debido a septicemia, choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Tratamiento de sobredosis

El folinato cálcico es un antídoto específico para neutralizar los efectos adversos tóxicos del metotrexato. En caso de sobredosis accidental, se debe administrar una dosis de folinato cálcico igual o superior a la dosis nociva de metotrexato por vía intravenosa o intramuscular en el plazo de 1 hora y se debe continuar la administración hasta que el nivel sérico de metotrexato sea inferior a 10^{-7} mol/l.

En el caso de una sobredosis masiva, pueden ser requeridos hidratación y alcalinización urinaria para evitar la precipitación del metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. No se ha demostrado que la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal mejoren la eliminación de metotrexato. Se ha notificado un aclaramiento eficaz del metotrexato con la hemodiálisis intermitente aguda con el uso de un dializador de alto flujo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, inmunosupresores, otros inmunosupresores, código ATC: L04AX03

Mecanismo de acción

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que pertenece a la clase de agentes citotóxicos conocidos como antimetabolitos. Actúa por la inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa, por lo que inhibe la síntesis de ADN.

Todavía no se ha aclarado si la eficacia del metotrexato, en el tratamiento de la psoriasis, la psoriasis artrítica y la poliartritis crónica, se debe a un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor y en qué medida un aumento inducido por el metotrexato en la concentración de adenosina extracelular en las zonas inflamadas contribuye a estos efectos.

Los tejidos de rápida proliferación, como las células malignas, la médula ósea, las células fetales, el epitelio cutáneo y las mucosas, son generalmente más sensibles del metotrexato. La proliferación celular suele ser mayor en los tumores malignos que en tejido normal y, en consecuencia, el metotrexato puede ejercer un efecto sostenido en el crecimiento maligno sin causar daños irreversibles al tejido normal.

En la psoriasis, se produce un aumento significativo de la proliferación de las células del epitelio en comparación con la piel normal. La diferencia en la velocidad de proliferación de las células es el punto de partida para el uso de metotrexato en casos particularmente graves de psoriasis y artritis psoriásica generalizadas y resistentes al tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, el metotrexato se absorbe del tracto gastrointestinal. Cuando se administra en dosis bajas (de 7,5 mg/m² a 80 mg/m² de superficie corporal), el metotrexato presenta una biodisponibilidad media de aproximadamente el 70 %, aunque es posible que existan variaciones entre sujetos y en un mismo sujeto (25-100 %). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1-2 horas.

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

Distribución

Aproximadamente el 50 % del metotrexato se une a las proteínas séricas. Después de distribuirse por los tejidos corporales, puede que se observen concentraciones elevadas, particularmente en el hígado, los riñones y el bazo, en forma de poliglutamatos, los cuales se pueden retener durante semanas o meses.

La semivida terminal media es de 6-7 horas y muestra una variación considerable (3-17 horas). La semivida puede llegar a cuadruplicar la duración normal en pacientes con terceros espacios (derrame pleural, ascitis).

Biotransformación

Aproximadamente el 10 % del metotrexato administrado se metaboliza en el hígado. El principal metabolito es el 7-hidroximetotrexato.

Eliminación

La excreción se produce, principalmente de forma inalterada, por vía renal mediante filtración glomerular y secreción activa en los túbulos proximales.

Aproximadamente un 5-20 % del metotrexato y un 1-5 % del 7-hidroximetotrexato se eliminan por medio de la bilis. Existe una importante circulación enterohepática.

En caso de insuficiencia renal, la eliminación se demora significativamente. Se desconoce si la eliminación se ve afectada en pacientes con insuficiencia hepática.

El metotrexato atraviesa la barrera placentaria en ratas y monos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

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

Potencial mutagénico y carcinogénico

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

Toxicidad para la reproducción

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Macrogol 400
Glicerol
Aroma de naranja
Sucralosa
Parahidroxibenzoato de etilo (E214)
Parahidroxibenzoato de metilo de sodio (E219)
Ácido cítrico monohidrato
Citrato trisódico
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Frasco sin abrir
18 meses.

Una vez abierto
3 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Mantener el frasco bien cerrado (ver sección 6.6).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar de tipo III de 75 ml, con precinto y cierre a prueba de niños (polipropileno con recubrimiento de polietileno expandido) que contiene 60 ml de solución oral.

Cada envase contiene un frasco, un adaptador para el frasco de LDPE y una jeringa dosificadora de 10 ml de polipropileno de color blanco (con graduaciones principales cada 1 ml y graduaciones secundarias cada 0,25 ml).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación segura

Toda persona que manipule el metotrexato debe lavarse las manos antes y después de administrar una dosis. Para reducir el riesgo de exposición, los padres y cuidadores deben usar guantes desechables cuando manipulen el metotrexato.

Se debe evitar el contacto de metotrexato con la piel o las mucosas. Si el metotrexato entra en contacto con la piel o las mucosas, lávese inmediata y abundantemente con agua y jabón.

Los vertidos deben limpiarse inmediatamente.

Las mujeres que estén embarazadas, que tengan previsto quedarse embarazadas o estén en período de lactancia no deben manipular el metotrexato.

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

La ingestión accidental puede ser mortal para los niños.

Debe mantenerse el frasco perfectamente cerrado para proteger la integridad del producto y reducir al mínimo el riesgo de vertido accidental.

Se deben tomar las precauciones habituales en la manipulación de citostáticos.

Instrucciones para el uso de la jeringa suministrada en el envase

1. Póngase guantes desechables antes de la manipulación del producto.
2. Agite el frasco.
3. Retire el tapón del frasco y presione con firmeza el adaptador para acoplarlo a la parte superior del frasco.
4. Introduzca el extremo de la jeringa dosificadora en el orificio del adaptador.
5. Ponga el frasco boca abajo.
6. Tire del émbolo de la jeringa **LENTAMENTE** para extraer el medicamento del frasco a la jeringa hasta que la parte MÁS ANCHA del émbolo de la jeringa de color blanco coincida con la marca negra de la jeringa que indique la dosis requerida. NO mida fijándose en el extremo estrecho del émbolo. Si se forman burbujas de aire dentro de la jeringa, repita hasta eliminar las burbujas.
7. Vuelva poner el frasco boca arriba y retire con cuidado la jeringa del adaptador, sujetándola por el cuerpo en lugar de por el émbolo.
8. Confirme que la dosis contenida en la jeringa es la correcta.
9. Asegúrese de que el paciente esté sentado o de pie antes de darle el medicamento.
10. Introduzca suavemente la punta de la jeringa en la boca del paciente y oriéntela hacia el interior de la mejilla.
11. Empuje lenta y suavemente sobre el émbolo para ir liberando poco a poco el medicamento en la cara interna de la mejilla. NO empuje el émbolo con fuerza ni inyecte bruscamente el medicamento en la parte posterior de la boca o la garganta, ya que el paciente puede atragantarse. El émbolo debe empujarse suavemente a la posición original hasta que se oiga un clic.
12. Retire la jeringa de la boca del paciente.
13. Pida al paciente que trague el medicamento y que después beba un poco de agua para tener la seguridad de que no quede ningún resto de medicamento en la boca.
14. Vuelva a colocar el tapón al frasco, pero dejando el adaptador puesto. Asegúrese de que el tapón quede perfectamente cerrado.
15. Lave la jeringa inmediatamente después de utilizarla con agua jabonosa templada y aclárela bien. Con la jeringa sumergida en agua, empuje y tire del émbolo para que entre y salga del cuerpo de la jeringa varias veces hasta que desaparezca todo rastro del medicamento del interior de la jeringa, incluido su extremo. A continuación separe el émbolo y el cilindro de la jeringa y lave bien ambas cosas con agua jabonosa templada. Seguidamente debe aclararlos a fondo con agua FRÍA y sacudirlos para eliminar el exceso de agua antes de secarlos con una toalla de papel limpia. El émbolo y el cuerpo de la jeringa deben guardarse en un recipiente seco y limpio junto con el medicamento y montarse de nuevo antes del siguiente uso. Todos los componentes de la jeringa tienen que estar completamente secos antes de utilizarlos para administrar la dosis siguiente.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Therakind (Europe) Limited
Paramount Court,
Corrig Road,
Sandyford Business Park,
Dublin 18,
D18 R9C7
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1172/001

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

Fecha de la primera autorización: 29/marzo/2017
Fecha de la última revisión: 22/noviembre/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Wasdell Europe Limited
IDA Dundalk Science and Technology Park,
Mullagharlin, Dundalk, Co. Louth
A91 DETO,
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Jylamvo en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato de los materiales informativos, incluidos medios de comunicación, modalidades de distribución y otros aspectos del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

El TAC garantizará que, en cada Estado miembro en el que se comercialice Jylamvo, todos los profesionales sanitarios que previsiblemente vayan a prescribir o dispensar Jylamvo tengan acceso a los siguientes materiales educativos:

- La ficha técnica o resumen de las características del producto.
- El prospecto para el paciente.
- Guía para los profesionales sanitarios.
- Tarjeta del paciente

La **Guía para profesionales sanitarios** debe contener los siguientes elementos esenciales:

- Observaciones sobre la importancia de notificar las RAM.
- Una declaración referente a la responsabilidad del médico prescriptor de determinar qué pacientes pueden ser aptos para la autoadministración de Jylamvo en casa. Con cada receta, los profesionales sanitarios deben asesorar al paciente o a su cuidador sobre la forma de medir la dosis prescrita.
- Una descripción detallada sobre la dosis de la solución y los volúmenes correspondientes para ayudar a aclarar la dosis adecuada de la solución oral.
- Información sobre el tratamiento con Jylamvo, su administración y posología
- Información sobre la importancia de rellenar las recetas con instrucciones claras sobre la pauta posológica de solo una vez a la semana, el día exacto de la toma y no emplear abreviaturas. Además, la dosis siempre se debe prescribir en miligramos, con el equivalente en mililitros, según la edad correcta del paciente.
- La necesidad de informar a los pacientes y a sus familiares o cuidadores sobre la administración de solo una vez por semana.
- El farmacéutico debe asesorar al paciente acerca de la administración accidental una vez al día en lugar de la de una vez por semana.
- La posibilidad de una sobredosis mortal debida a errores de medicación (EM), lo que incluye el uso diario en vez del uso semanal.
- Causas de los EM, gravedad y desenlaces.
- Recomendación de vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sobredosis (que afectan principalmente a los sistemas hematopoyético y gastrointestinal).
- Tratamiento de la sobredosis (incluido el uso de folinato cálcico y la interrupción del tratamiento).

La tarjeta del paciente contendrá los siguientes elementos clave:

- Recordatorio de que los pacientes que usen metotrexato en una indicación que precise una pauta posológica semanal deben tomar el medicamento solo una vez a la semana y anotar en la tarjeta del paciente el día de la semana en el que se administra.
- Informar acerca de los efectos adversos graves que pueden ser mortales y sobre los síntomas de sobredosis y las medidas a seguir en caso de padecer algún síntoma para que el paciente pueda buscar asistencia médica a tiempo.
- Recomendación de mostrar siempre la tarjeta y advertir a los profesionales sanitarios nuevos sobre la administración de metotrexato al paciente solo una vez por semana (p. ej., en el ingreso hospitalario, al cambiar de cuidador, etc.).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
El TAC deberá aplicar los cuestionarios de seguimiento específicos acordados para todos los errores de medicación que den lugar a una sobredosis.	A partir de la fecha de notificación de la Decisión de la Comisión*

* Arbitraje EMEA/H/A-31/1463