



**Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por
procedimiento nacional que contienen:**

METOTREXATO

Fecha de publicación: 26/04/2018

Tipo de variación:

- **Procedimiento nacional/reconocimiento mutuo/descentralizado.-**
 - o PSUSA: C.I.3.a (IAin)
 - o SEÑAL: C.I.z (IAin)

En el caso en que los textos a modificar deban adaptarse y no sean de aplicación directa, la variación será tipo IB (C.I.3.z-PSUSA/C.I.z-SEÑALES)

En caso de duda, para mas información, consultar CMDh/132/2009/Rev.49, o futuras actualizaciones.

Fecha de implementación: 04/07/2018

La variación deberá presentarse sobre la ficha técnica y prospecto actualmente autorizados y no podrán incluirse otras modificaciones de formato o contenido de la ficha técnica y prospecto que las indicadas a continuación.

Solo se admite adaptación a QRD en las variaciones tipo IB; en las variaciones IAin, no se admiten cambios por QRD salvo los indicados en la nota publicada por el CMDh REF: CMDh/345/2016 y sus futuras actualizaciones.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del medicamento (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

FICHA TÉCNICA

Productos que contienen metotrexato por vía oral con al menos una indicación que necesite tratamiento una vez a la semana (p. ej., enfermedades reumatológicas/dermatológicas o enfermedad de Crohn):

En todas las fichas técnicas debe figurar el texto siguiente:

- Sección 4.2:

Se debe añadir/modificar una advertencia de la siguiente manera:

Posología

<Indicaciones que necesitan tratamiento una vez a la semana>

El recuadro de advertencia se debe modificar de la siguiente manera (RECUADRO obligatorio):



Advertencia importante sobre la posología de <nombre del producto> (metotrexato)

En el tratamiento de < indicaciones que necesiten tratamiento una vez a la semana>, <nombre del producto> (metotrexato) solo se debe tomar una vez a la semana. Los errores de administración durante el uso de <nombre del producto> (metotrexato) pueden producir reacciones adversas graves, incluida la muerte. Lea con mucha atención esta sección de la ficha técnica.

[Nota explicativa: El encabezado «Advertencia importante sobre la posología de <nombre del producto> (metotrexato)» y el texto «solo se debe tomar una vez a la semana» deben aparecer **en negrita**.

<indicaciones que necesiten tratamiento una vez a la semana>: enumerar aquí las indicaciones pertinentes (p. ej., artritis reumatoide, psoriasis, etc.)]

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

...

- Sección 4.4

Se debe añadir/modificar una recomendación para la administración del fármaco de la siguiente manera:

<Indicaciones que necesitan tratamiento una vez a la semana>

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

El médico se debe asegurar que los pacientes comprenden que <nombre del producto> (metotrexato) solo se debe tomar una vez a la semana.

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

...

- Sección 4.9

Se debe añadir/modificar una advertencia de la siguiente manera:

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 notificados de forma frecuente son reacciones hematológicas y gastrointestinales.

...

Productos que contengan metotrexato sin ninguna indicación oncológica ni en el embarazo extrauterino:

Se debe añadir/modificar una contraindicación de la siguiente manera:

- Sección 4.3



- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)

- Sección 4.4

Se debe añadir/modificar una advertencia de la siguiente manera:

Fertilidad y reproducción

Fertilidad

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

Teratogenicidad y riesgo para la reproducción

El metotrexato causa embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por lo tanto, se deben explicar a las mujeres en edad fértil los posibles riesgos de efectos para la reproducción, aborto y malformaciones congénitas (ver sección 4.6). Se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar <NOMBRE DEL MEDICAMENTO>. Si se trata a mujeres sexualmente maduras, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos seis meses después.

Para obtener información sobre los métodos anticonceptivos masculinos, ver sección 4.6.

- Sección 4.5

Se debe incluir/modificar el siguiente texto sobre una interacción de la siguiente manera:

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

- Sección 4.6

Debe añadirse/modificarse el texto en los siguientes términos:

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

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



Anticoncepción masculina

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

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

Embarazo

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

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

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

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

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

No se dispone de datos suficientes sobre la exposición a metotrexato a dosis de más de 30 mg/semana durante el embarazo, pero caben esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas.



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

Fertilidad

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

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos de la sangre y del sistema linfático», con frecuencia «muy rara»: **Trastornos linfoproliferativos (véase la «descripción» más adelante)**

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo», con frecuencia «no conocida»: **Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)**

Se debe añadir/modificar la siguiente descripción en «Descripción de determinadas reacciones adversas»:

Descripción de determinadas reacciones adversas

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

Productos que contienen metotrexato con al menos una indicación oncológica:

Debe añadirse/modificarse una contraindicación en los siguientes términos:

- Sección 4.3

- Lactancia (ver sección 4.6)

Además, en indicaciones no oncológicas

- Embarazo (ver sección 4.6).

- Sección 4.4

Se debe añadir/modificar una advertencia de la siguiente manera:

Fertilidad



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

Teratogenicidad y riesgo para la reproducción

El metotrexato produce embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por lo tanto, se debe comentar con las mujeres en edad fértil acerca de los posibles efectos sobre la reproducción, abortos y malformaciones congénitas (ver sección 4.6). En las indicaciones no oncológicas, se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar <NOMBRE DEL MEDICAMENTO>. Si se trata a mujeres sexualmente maduras, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos seis meses después.

Para obtener información sobre los métodos anticonceptivos masculinos, ver sección 4.6.

- Sección 4.5

Debe incluirse/modificarse la siguiente interacción de la siguiente manera:

El uso del óxido nitroso potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, lo dando lugar a toxicidad aumentada en forma de mielosupresión grave e impredecible, estomatitis y neurotoxicidad con la administración intratecal. Si bien este efecto se puede reducir con la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante.

- Sección 4.6

Debe añadirse/modificarse el texto de la siguiente manera:

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

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

Anticoncepción masculina

Se desconoce si metotrexato pasa al semen. En estudios en animales se ha demostrado que el metotrexato es genotóxico, de manera que no se puede descartar por completo el riesgo de



efectos genotóxicos en los espermatozoides. Los datos clínicos limitados no indican un riesgo aumentado de malformaciones o abortos tras la exposición paterna metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana). A dosis más altas, los datos existentes son insuficientes para estimar los riesgos de malformaciones o abortos tras la exposición paterna.

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

Embarazo

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

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

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

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

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

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



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

Fertilidad

El metotrexato afecta a la espermatogénesis y la ovogénesis y puede disminuir la fertilidad. Se ha notificado que metotrexato causa oligospermia, alteración de la menstruación menstrual y amenorrea en humanos. Estos efectos parecen ser reversibles tras la interrupción del tratamiento en la mayoría de los casos. En indicaciones oncológicas, se aconseja a las mujeres que deseen quedarse embarazadas que acudan a un centro de asesoramiento genético, si es posible, antes del tratamiento; los hombres deben consultar la posibilidad de conservar el semen antes de empezar el tratamiento, ya que el metotrexato puede ser genotóxico a dosis altas (ver sección 4.4).

- Sección 4.8

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos de la sangre y del sistema linfático», con frecuencia «muy rara»: **Trastornos linfoproliferativos (véase la «descripción» más adelante)**

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo», con frecuencia «no conocida»: **Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)**

PROSPECTO:

Productos que contienen metotrexato por vía oral con al menos una indicación que necesite tratamiento una vez a la semana (p. ej., enfermedades reumatológicas/dermatológicas o enfermedad de Crohn):

En todos los prospectos debe figurar el texto siguiente:

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar <nombre del producto>

Debe añadirse/modificarse un recuadro de advertencia de la siguiente manera:



Advertencia importante sobre la dosis de <nombre del producto> (metotrexato):

Esta solución oral contiene 2 mg de metotrexato en 1 ml de solución y la graduación de la jeringa dosificadora está en ml, no en mg.

Tome <nombre del producto> solo una vez a la semana para el tratamiento de <indicaciones que necesiten tratamiento una vez a la semana>.

Tomar demasiado <nombre del producto> (metotrexato) puede ser mortal.

Lea con mucha atención la sección 3 de este prospecto.

Si tiene alguna pregunta, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

[Nota explicativa: El encabezado «Advertencia importante sobre la posología de <nombre del producto> (metotrexato)» y el texto «solo una vez a la semana» deben aparecer **en negrita**.

El texto «Esta solución oral contiene 2 mg de metotrexato en 1 ml de solución y la graduación de la jeringa dosificadora está en ml, no en mg» solo es aplicable a las soluciones orales de metotrexato y debe aparecer **en negrita**.

<indicaciones que necesiten tratamiento una vez a la semana>: enumerar aquí las indicaciones pertinentes en términos coloquiales (p. ej., artritis reumatoide, psoriasis, etc.)]

- 3. Cómo tomar <nombre del producto>

Dosis recomendada:

Dosis en <indicaciones que necesiten tratamiento una vez a la semana>:

Tome <nombre del producto> solo una vez a la semana.

...

Productos que contengan metotrexato sin ninguna indicación oncológica ni en el embarazo extrauterino:

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [NOMBRE DEL MEDICAMENTO]

Debe añadirse/modificarse una contraindicación de la siguiente manera:

No tome [NOMBRE DEL MEDICAMENTO]

- **si está embarazada o en período de lactancia (ver sección «Embarazo, lactancia y fertilidad»);**



Debe añadirse/modificarse una advertencia de la siguiente manera:

Advertencias y precauciones

...

Medidas de precaución especiales para el tratamiento con [NOMBRE DEL MEDICAMENTO]

El metotrexato afecta de manera temporal a la producción de espermatozoides y óvulos, lo que es reversible en la mayoría de los casos. El metotrexato puede causar abortos y defectos de nacimiento graves. Debe evitar quedarse embarazada mientras utilice metotrexato y durante al menos seis meses después de haber finalizado el tratamiento. Ver también sección «Embarazo, lactancia y fertilidad».

...

Embarazo

No utilice [NOMBRE DEL MEDICAMENTO] durante el embarazo o si está intentando quedarse embarazada. El metotrexato puede causar defectos de nacimiento, dañar al feto o provocar abortos. Se asocia a malformaciones del cráneo, la cara, el corazón y los vasos sanguíneos, el cerebro y las extremidades. Por ello, es muy importante que no se administre metotrexato a pacientes embarazadas o que tengan previsto quedarse embarazadas. En mujeres en edad fértil se debe excluir cualquier posibilidad de embarazo con las medidas oportunas, por ejemplo, una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento. Debe evitar quedarse embarazada mientras toma metotrexato y durante al menos 6 meses después de suspender el tratamiento, utilizando para ello métodos anticonceptivos fiables durante todo este tiempo (ver también sección «Advertencias y precauciones»).

Si se queda embarazada durante el tratamiento o sospecha que podría estar embarazada, consulte a su médico lo antes posible. Se le debe ofrecer información sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el niño durante el tratamiento.

Si desea quedarse embarazada, consulte a su médico, quien puede derivarle a un especialista para que la informe antes del comienzo previsto del tratamiento.

Fertilidad masculina

Los datos disponibles no indican un mayor riesgo de malformaciones ni abortos si el padre toma una dosis de metotrexato inferior a 30 mg/semana. Sin embargo, no se puede descartar por completo este riesgo. El metotrexato puede ser genotóxico, lo que significa que puede causar mutaciones genéticas. El metotrexato puede afectar a la producción de espermatozoides y causar defectos de nacimiento. Por tanto, debe evitar engendrar un hijo o donar semen mientras toma metotrexato y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.



- 4. Posibles efectos adversos

Deben añadirse los posibles efectos adversos siguientes:

Muy raros: Trastornos linfoproliferativos (aumento excesivo de glóbulos blancos)

Frecuencia no conocida: Lesión en los huesos de la mandíbula (secundaria a un aumento excesivo de glóbulos blancos)

Productos que contienen metotrexato con al menos una indicación oncológica:

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [NOMBRE DEL MEDICAMENTO]

Debe añadirse/modificarse una contraindicación de la siguiente manera:

No tome [NOMBRE DEL MEDICAMENTO]

- **si está embarazada o en periodo de lactancia (ver sección «Embarazo, lactancia y fertilidad»);**

Debe añadirse/modificarse una advertencia de la siguiente manera:

Advertencias y precauciones

El metotrexato afecta de manera temporal a la producción de espermatozoides y de óvulos. El metotrexato puede causar abortos y defectos de nacimiento graves. Usted y su pareja deben evitar el embarazo durante el tratamiento con metotrexato y durante por lo menos 6 meses después de su finalización. Ver también sección «Embarazo, lactancia y fertilidad».

...

Embarazo

No utilice [NOMBRE DEL MEDICAMENTO] durante el embarazo excepto si su médico se lo ha recetado como tratamiento oncológico. El metotrexato puede causar defectos de nacimiento, dañar al feto o provocar abortos. Se asocia a malformaciones del cráneo, cara, corazón y vasos sanguíneos, cerebro y extremidades. Por ello, es muy importante que no se administre a mujeres embarazadas o que tengan previsto quedarse embarazadas, salvo que se utilice como tratamiento oncológico.

En indicaciones no oncológicas en mujeres en edad fértil, se debe excluir cualquier posibilidad de embarazo mediante, por ejemplo, una prueba de embarazo, antes de empezar el tratamiento.

No utilice [NOMBRE DEL MEDICAMENTO] si está intentando quedarse embarazada. Debe evitar quedarse embarazada mientras toma metotrexato y durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento. Para ello, se debe asegurar de que está utilizando métodos anticonceptivos fiables durante todo ese tiempo (ver también sección «Advertencias y precauciones»).



Si se queda embarazada durante el tratamiento o sospecha que podría estar embarazada, consulte a su médico lo antes posible. Si se queda embarazada durante el tratamiento, debe recibir información sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el niño durante el tratamiento.

Si desea quedarse embarazada, consulte con su médico, quien puede derivarle a un especialista para que la informe antes del comienzo previsto del tratamiento.

Fertilidad masculina

Los datos disponibles no indican un riesgo mayor de malformaciones ni abortos si el padre toma una dosis de metotrexato inferior a 30 mg/semana. Sin embargo, no se puede descartar por completo este riesgo y no hay información relativa a dosis más altas de metotrexato. El metotrexato puede ser genotóxico, lo que significa que puede causar mutaciones genéticas. El metotrexato puede afectar a la producción de espermatozoides, lo que se asocia a la posibilidad de defectos de nacimiento.

Por esta razón, debe evitar engendrar un hijo o donar semen durante el tratamiento con metotrexato y durante al menos 6 meses después del final del tratamiento. Dado que el tratamiento con metotrexato en dosis más altas utilizadas habitualmente en el tratamiento del cáncer puede causar infertilidad y mutaciones genéticas, es recomendable que los hombres tratados con dosis de metotrexato superiores a 30 mg/semana consideren la conservación del semen antes de empezar el tratamiento (ver también sección «Advertencias y precauciones»).

- 4. Posibles efectos adversos

Deben añadirse los posibles efectos adversos siguientes:

Muy raros: Trastornos linfoproliferativos (aumento excesivo de glóbulos blancos)

Frecuencia no conocida: Lesión en los huesos de la mandíbula (secundaria a un aumento excesivo de glóbulos blancos)

Etiquetado

Se debe añadir una advertencia visible, en el embalaje exterior y el acondicionamiento primario con el elemento clave, que advierta a los pacientes que tomen el producto una vez a la semana, para las indicaciones que necesiten la pauta de una vez a la semana.

El texto a incluir es el siguiente (todo el texto deberá ir en rojo y se deberá marcar en negrita y subrayar tal y como se indica a continuación):

Muy importante, no lo tome todos los días. Tome la dosis prescrita por su médico sólo una vez a la semana.

Tomar _____ comprimidos sólo los _____ (anote día de la semana)



La Información relativa a medicamentos centralizados se encuentra en el siguiente link:
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm