FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IMETH 7,5 mg/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada
IMETH 10 mg/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada
IMETH 12,5 mg/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada
IMETH 15 mg/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada
IMETH 17,5 mg/0,7 ml solución inyectable en jeringa precargada
IMETH 20 mg/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada
IMETH 22,5 mg/0,9 ml solución inyectable en jeringa precargada
IMETH 25 mg/1 ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 25 mg de metotrexato (como metotrexato disódico).
1 jeringa precargada de 0,3 ml contiene 7,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,4 ml contiene 10 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,5 ml contiene 12,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,6 ml contiene 15 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,7 ml contiene 17,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,8 ml contiene 20 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,9 ml contiene 22,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 1,0 ml contiene 25 mg de metotrexato.

Contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, está esencialmente exento de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente y amarillenta con un pH de 8,0-9,0 y una osmolaridad de aproximadamente 300 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Imeth está indicado para el tratamiento de:

- Artritis reumatoide activa en pacientes adultos

- Formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil activa y grave cuando la respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) haya sido inadecuada.

- Psoriasis incapacitante recalcitrante grave, que no responde adecuadamente a otras formas de tratamiento como fototerapia, PUVA y retinoides, y artritis psoriásica grave en pacientes adultos.

- Enfermedad de Crohn leve a moderada, solo o en combinación con corticosteroides, en pacientes adultos refractarios o intolerantes a tiopurinas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Los pacientes deben recibir formación sobre la técnica de inyección correcta cuando se autoadministren metotrexato. La primera inyección de Imeth debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Advertencia importante sobre la dosificación de Imeth (metotrexato)
En el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil activa, la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn, Imeth (metotrexato) **solo se debe usar una vez por semana**. Los errores de dosificación en el uso de Imeth (metotrexato) pueden producir efectos adversos graves, incluida la muerte. Lea esta sección de la Ficha Técnica con mucha atención.

Posología

Posología en pacientes adultos con artritis reumatoide:

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato **una vez a la semana**, administrados por vía subcutánea. En función de la actividad individual de la enfermedad y de la tolerabilidad del paciente, la dosis inicial se puede aumentar. En general, no se debe superar una dosis semanal de 25 mg. Sin embargo, dosis superiores a 20 mg/semana se pueden asociar a un aumento significativo de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea. Se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 4-8 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis se debe reducir gradualmente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Posología en niños y adolescentes menores de 16 años con formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil:

La dosis recomendada es de 10-15 mg/m^2 de superficie corporal (SC)/semana. En los casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se podrá aumentar hasta 20 mg/m^2 de superficie corporal/semana. No obstante, si se aumenta la dosis se debe aumentar la frecuencia de control.

La administración parenteral se limita a la inyección subcutánea.

Los pacientes con artritis idiopática juvenil siempre se deben derivar a una unidad de reumatología especializada en el tratamiento de niños y adolescentes.

No se recomienda su uso en niños menores de 3 años debido a que los datos disponibles de eficacia y seguridad en esta población son insuficientes (ver sección 4.4).

Posología en pacientes con psoriasis vulgar y artritis psoriásica:

Se recomienda administrar por vía parenteral una dosis de prueba de 5-10 mg una semana antes de iniciar el tratamiento para detectar efectos adversos idiosincrásicos. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana, administrados por vía subcutánea. La dosis se puede aumentar gradualmente, pero en general no se debe superar una dosis semanal de 25 mg de metotrexato. Las dosis superiores a 20 mg/semana se pueden asociar a un aumento significativo de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea. En general, se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 2-6 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis se debe reducir gradualmente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis se puede aumentar si es necesario, pero en general no se debe superar la dosis semanal recomendada máxima de 25 mg. En unos pocos casos excepcionales una dosis más elevada puede estar clínicamente justificada, pero no se debe superar una dosis semanal máxima de 30 mg de metotrexato porque la toxicidad aumentará de forma considerable.

Posología en pacientes adultos con enfermedad de Crohn

• Tratamiento de inducción:
25 mg/semana administrados por vía subcutánea.

La respuesta al tratamiento se puede esperar aproximadamente después de 8 a 12 semanas.

• Tratamiento de mantenimiento:
15 mg/semana administrados por vía subcutánea.

Este medicamento no está indicado para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn (ver sección 4.1).

Pacientes con insuficiencia renal:

Metotrexato debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse de la forma siguiente:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis
≥60	100%
30-59	50%
< 30	No se debe utilizar Imeth

Pacientes con insuficiencia hepática:

Metotrexato debe administrarse con mucha precaución, solo si es necesario, a pacientes con enfermedades hepáticas significativas actuales o previas, especialmente si están causadas por el consumo de alcohol. La administración de metotrexato está contraindicada si los valores de bilirrubina son > 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Para consultar la lista completa de contraindicaciones, ver sección 4.3.

Uso en pacientes de edad avanzada:

Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis en los pacientes de edad avanzada debido a la reducción de las funciones hepática y renal y a la disminución de las reservas de folato que se producen con la edad.

Uso en pacientes con un tercer espacio de distribución (derrames pleurales, ascitis):

Como la semivida del metotrexato puede prolongarse hasta 4 veces el tiempo normal en pacientes con un tercer espacio de distribución, se puede requerir una reducción de la dosis o, en algunos casos, la interrupción de la administración de metotrexato (ver secciones 5.2 y 4.4).

Duración y forma de administración:

El medicamento es para un solo uso. Imeth se puede inyectar por vía subcutánea. Ver también la sección 6.6. El médico decidirá la duración total del tratamiento.

La solución se debe inspeccionar visualmente antes de utilizarla.
Solo deben usarse soluciones transparentes que prácticamente no contengan partículas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se debe evitar cualquier contacto del metotrexato con la piel y las mucosas. En caso de contaminación, las partes afectadas deben lavarse inmediatamente con abundante agua. Ver sección 6.6.

El tratamiento con Metotrexato 25 mg/ml de la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la psoriasis vulgar grave y la artritis psoriásica es un tratamiento de larga duración.

Artritis reumatoide
La respuesta al tratamiento en pacientes con artritis reumatoide se puede esperar al cabo de 4-8 semanas. Los síntomas pueden volver a aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Formas graves de psoriasis vulgar y artritis psoriásica

La respuesta al tratamiento se puede esperar generalmente al cabo de 2-6 semanas. En función del cuadro clínico y de los cambios de los parámetros de laboratorio, se continuará o interrumpirá el tratamiento.

Enfermedad de Crohn

La respuesta al tratamiento se puede esperar aproximadamente después de 8 a 12 semanas.

Nota:

Si se cambia de administración oral a administración parenteral, es posible que se deba reducir la dosis debido a la biodisponibilidad variable del metotrexato tras la administración oral.

Se puede considerar el uso de suplementos ácido fólico o ácido folínico de acuerdo con las pautas terapéuticas vigentes.

4.3. Contraindicaciones

Imeth está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática grave, si la bilirrubina sérica es > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (ver también la sección 4.2).
- Abuso de alcohol.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, ver también las secciones 4.2 y 4.4).
- Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
- Inmunodeficiencia.
- Infecciones graves, agudas o crónicas como la tuberculosis y el VIH.
- Estomatitis, úlceras de la cavidad bucal y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Vacunación concurrente con vacunas con microorganismos vivos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe informar claramente a los pacientes de que el tratamiento se debe administrar **una vez a la semana** y no cada día. La administración incorrecta de metotrexato puede causar efectos adversos graves, incluidos efectos adversos potencialmente letales. El personal sanitario y los pacientes deben recibir instrucciones claras.

Los pacientes en tratamiento se deben controlar correctamente para poder detectar y evaluar sin demora los signos de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas. Por tanto, solo se puede administrar metotrexato de la mano de un médico o bajo la supervisión de un médico con conocimientos y experiencia en el uso del tratamiento con antimetabolitos.
Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el médico debe informar con detalle a los pacientes sobre los riesgos (incluidos los signos precoces y síntomas de toxicidad) y las medidas de seguridad recomendadas. Deben ser informados sobre la necesidad de consultar inmediatamente al médico si aparecen síntomas de intoxicación, así como sobre el necesario control posterior de dichos síntomas de intoxicación (incluidas pruebas de laboratorio periódicas).
Las dosis superiores a 20 mg/semana se pueden asociar a un aumento significativo de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea.

Se debe evitar que el metotrexato entre en contacto con la piel y las mucosas. En caso de contaminación, las partes afectadas deben lavarse con abundante agua.

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 tramiento, 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 Imeth. 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.

Exploraciones y medidas de seguridad recomendadas

Antes de comenzar el tratamiento o de reanudarlo tras un período de descanso:

Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiografía de tórax y pruebas de la función renal. Si está clínicamente indicado, se debe descartar la tuberculosis y la hepatitis.

Durante el tratamiento (una vez a la semana en las dos primeras semanas y posteriormente cada dos semanas durante el mes siguiente; después, en función del recuento leucocitario y de la estabilidad del

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

paciente, al menos una vez al mes durante los seis meses siguientes y posteriormente al menos cada tres meses):

También debe considerarse aumentar la frecuencia de control cuando se aumenta la dosis. En particular, los pacientes de edad avanzada deben ser explorados con frecuencia para detectar signos precoces de toxicidad.

1. Exploración de la cavidad oral y la garganta por si se han producido cambios en las mucosas.

2. Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas.

La supresión hematopoyética inducida por el metotrexato puede aparecer de forma súbita y con dosis aparentemente seguras. En caso de que se produzca una disminución significativa de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse un tratamiento de soporte adecuado. Se debe pedir a los pacientes que informen de todos los signos y síntomas indicativos de infección. En los pacientes que reciban de forma concomitante otros medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida), los hemogramas y el recuento plaquetario se deberán controlar estrechamente.

Durante el tratamiento a largo plazo con metotrexato, se deben realizar biopsias de la médula ósea.

3. Estudios de la función hepática: El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir si se detectan anomalías persistentes o significativas en las pruebas de función hepática, otras pruebas no invasivas de fibrosis hepática o biopsias hepáticas.

Se han notificado aumentos temporales de las transaminasas entre dos y tres veces el límite superior de la normalidad en los pacientes con una frecuencia del 13-20%. Las elevaciones persistentes de las enzimas del hígado y/o la disminución de la albúmina sérica pueden ser signos indicativos de hepatotoxicidad grave. En el caso de un aumento persistente de las enzimas hepáticas, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o de interrumpir el tratamiento.

Es posible que los cambios histológicos, la fibrosis y, con menos frecuencia, la cirrosis hepática, no vengan precedidos de unas pruebas de función hepática anómalas. Hay casos de cirrosis con niveles normales de transaminasas. Por lo tanto, se debe valorar la posibilidad de emplear métodos diagnósticos no invasivos para controlar el estado del hígado, además de las pruebas de función hepática. Se debe valorar la posibilidad de realizar una biopsia hepática en cada caso individual teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, su historia clínica y los riesgos relacionados con la biopsia. Los factores de riesgo de hepatotoxicidad son, entre otros, consumo excesivo previo de alcohol, elevación persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y contacto previo con fármacos hepatotóxicos o sustancias químicas y tratamiento prolongado con metotrexato.

No se deben administrar medicamentos hepatotóxicos adicionales durante el tratamiento con metotrexato, a menos que sea claramente necesario. Se debe evitar el consumo de alcohol (ver secciones 4.3 y 4.5). Se debe llevar un control estricto de las enzimas hepáticas en los pacientes que toman otros medicamentos hepatotóxicos de forma concomitante.

Se debe tener un especial cuidado con los pacientes con diabetes mellitus dependientes de insulina, puesto que durante el tratamiento con metotrexato se desarrolló cirrosis hepática en casos aislados sin ninguna elevación de las transaminasas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4. Control de la función renal mediante pruebas de la función renal y análisis de orina (ver secciones 4.2 y 4.3).
Si la creatinina sérica aumenta, se debe reducir la dosis. Cuando los valores de creatinina sérica son superiores a 2 mg/dl, no se debe realizar tratamiento con metotrexato.

Como el metotrexato se elimina principalmente por vía renal, en caso de insuficiencia renal se puede esperar un aumento de las concentraciones que podría causar reacciones adversas graves.

En los casos de posible insuficiencia renal (p. ej., pacientes de edad avanzada), se requiere un control más estricto. Esto se aplica sobre todo a la administración concomitante de medicamentos que afectan a la eliminación de metotrexato, provocan daños renales (p. ej., fármacos antiinflamatorios no esteroideos) o puedan causar potencialmente trastornos hematopoyéticos. En presencia de factores de riesgo, como insuficiencia renal, incluso al límite, no se recomienda la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos. La deshidratación también puede potenciar la toxicidad del metotrexato.

5. Evaluación del aparato respiratorio:

Pregunte al paciente si padece posibles alteraciones pulmonares por si es necesario realizar pruebas de la función pulmonar.

Se puede producir neumonitis intersticial crónica o aguda, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han notificado casos mortales. Los síntomas típicos incluyen disnea, tos (sobre todo tos seca no productiva), dolor torácico y fiebre, por lo que se debe controlar a los pacientes en cada visita de seguimiento. Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de neumonitis y aconsejarles que se pongan en contacto inmediatamente con su médico si desarrollan tos persistente o disnea.

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

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

Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato no siempre fueron completamente reversibles.

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

Durante el tratamiento con metotrexato, pueden aparecer infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis carinii*, que pueden tener un desenlace mortal. Si un paciente presenta síntomas pulmonares, se debe considerar la posibilidad de que sea neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Se debe prestar especial atención a los pacientes con alteración de la función pulmonar.

Se debe tener especial cuidado en presencia de infecciones crónicas inactivas (p. ej., herpes zóster, tuberculosis, hepatitis B o C) debido a una posible activación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6. Debido a su efecto sobre el sistema inmunológico, el metotrexato puede alterar la respuesta a las vacunas e interferir en el resultado de las pruebas inmunológicas.
No se deben administrar de forma concurrente vacunas con microorganismos vivos.

En los pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato pueden aparecer linfomas malignos, en cuyo caso habrá que suspender el tratamiento. Si los linfomas no desaparecen de manera espontánea, se debe iniciar un tratamiento citotóxico.

En pacientes con acumulación patológica de líquidos en las cavidades corporales ("tercer espacio"), como ascitis o derrames pleurales, se prolonga la semivida de eliminación plasmática del metotrexato.

Los derrames pleurales y la ascitis se deben drenar antes de iniciar el tratamiento con metotrexato.

Las afecciones que causan deshidratación, como vómitos, diarrea y estomatitis, pueden aumentar la toxicidad del metotrexato debido a niveles elevados del agente. En estos casos, se debe interrumpir el uso de metotrexato hasta que cesen los síntomas.

Es importante identificar a los pacientes con posibles niveles elevados de metotrexato durante las 48 horas posteriores al tratamiento, ya que si no la toxicidad del metotrexato puede que sea irreversible.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser efectos tóxicos y requieren la interrupción del tratamiento, ya que se podría producir una enteritis hemorrágica y la muerte por perforación intestinal.

Si se observa hematemesis, coloración negra de las heces o sangre en las heces, se debe interrumpir el tratamiento.

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.

Los preparados vitamínicos y demás productos que contengan ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden reducir la eficacia del metotrexato.

No se recomienda su uso en niños menores de 3 años debido a que los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad en esta población son insuficientes (ver sección 4.2).

Fotosensibilidad
Se ha observado fotosensibilidad que se manifiesta por una reacción exagerada a las quemaduras solares en algunas personas que reciben metotrexato (ver sección 4.8). Debe evitarse la exposición a la luz solar intensa o a los rayos UV, salvo por indicación médica. Los pacientes deben utilizar una protección solar adecuada para protegerse de la luz solar intensa.

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, está esencialmente exento de sodio.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los estudios con animales, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido salicílico, causaron una reducción de la secreción tubular de metotrexato y, por consiguiente, un incremento de sus efectos tóxicos. No obstante, en los estudios clínicos en los que se administraron AINE y ácido salicílico como medicación concomitante a los pacientes con artritis reumatoide, no se observó aumento de las reacciones adversas. Se puede continuar el tratamiento de la artritis reumatoide con estos fármacos durante el tratamiento con metotrexato a dosis bajas, pero solo bajo una estrecha supervisión médica.

El consumo regular de alcohol y la administración de medicamentos hepatotóxicos adicionales aumentan la probabilidad de los efectos hepatotóxicos de metotrexato.

Los pacientes que tomen medicamentos potencialmente hepatotóxicos y hematotóxicos durante el tratamiento con metotrexato (p. ej., leflunomida, azatioprina, sulfasalacina y retinoides) deberán ser controlados estrechamente por si aumenta la hepatoxicidad. Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con 25 mg/ml de metotrexato.

La administración de medicamentos hematotóxicos adicionales aumenta la probabilidad de reacciones adversas hematotóxicas graves al metotrexato. La administración concomitante de metamizol y metotrexato puede aumentar el efecto hematotóxico del metotrexato, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe evitarse la administración conjunta.

Tenga en cuenta las interacciones farmacocinéticas entre el metotrexato, los fármacos anticonvulsivantes (reducción de los niveles sanguíneos de metotrexato) y el 5-fluorouracilo (t½ incrementada del 5-fluorouracilo).

Los salicilatos, la fenilbutazona, la fenitoína, los barbitúricos, los tranquilizantes, los anticonceptivos orales, las tetraciclinas, los derivados de la amidopirina, las sulfonamidas y el ácido p-aminobenzoico desplazan al metotrexato de su unión a la albúmina sérica y, por tanto, aumenta su biodisponibilidad (aumento indirecto de la dosis).

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

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

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 caso de (pre)tratamiento con sustancias que puedan producir efectos adversos sobre la médula ósea (p. ej., sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol y pirimetamina), se debe considerar la posibilidad de trastornos hematopoyéticos significativos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración concomitante de medicamentos que provocan déficit de folato (p. ej., sulfonamidas y trimetoprim-sulfametoxazol) puede aumentar la toxicidad del metotrexato. Por tanto, también se debe prestar especial atención en caso de déficit de ácido fólico.

Por otro lado, la administración concomitante de fármacos que contengan ácido folínico o de preparados vitamínicos que contengan ácido fólico o derivados puede alterar la eficacia del metotrexato.

En general, no se prevé un aumento de la toxicidad del metotrexato cuando Metotrexato 25 mg/ml se administra de forma concomitante con otros agentes antirreumáticos (p. ej., compuestos de oro, penicilamina, hidroxicloroquina, sulfasalazina, azatioprina y ciclosporina).

Aunque la combinación de metotrexato y sulfasalazina puede mejorar la eficacia del metotrexato gracias a la inhibición de la síntesis del ácido fólico relacionada con la sulfasalazina y, por tanto, puede aumentar el riesgo de efectos adversos, estos solo se han observado en algunos pacientes aislados en varios ensayos.

La administración simultánea de inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o pantoprazol, puede causar interacciones: la administración concomitante de metotrexato y omeprazol ha provocado un retraso en la eliminación renal del metotrexato. Al combinarse con pantoprazol, se ha informado de un caso en el que se inhibió la eliminación renal del metabolito 7-hidroximetotrexato, con mialgias y escalofríos.

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

Se debe evitar el consumo excesivo de bebidas con cafeína o teofilina (café, refrescos con cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato, ya que la eficacia del metotrexato puede verse reducida por la 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. Metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de mercaptopurinas. Por tanto, la combinación de estos fármacos puede requerir un ajuste de la dosis.

La combinación de metotrexato con agentes moduladores del sistema inmunológico se debe usar con precaución, sobre todo en el caso de cirugía ortopédica, ya que la propensión a infecciones es elevada.

El uso de óxido nitroso potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, lo que aumenta la toxicidad en forma de mielosupresión imprevisible grave y estomatitis. Aunque este efecto puede reducirse con la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante de óxido nitroso y metotrexato
La colestiramina puede aumentar la eliminación no renal de metotrexato mediante la interrupción de la circulación enterohepática.

Se debe tener en cuenta el retraso del aclaramiento de metotrexato cuando se combine con otros agentes citostáticos.

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

Teniendo en cuenta su posible efecto sobre el sistema inmunológico, el metotrexato puede alterar los resultados de la vacunación y de las pruebas (procedimientos inmunológicos para registrar las reacciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

inmunitarias). Durante el tratamiento con metotrexato, no se deben administrar de forma concurrente vacunas con microorganismos vivos (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

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

Anticoncepción masculina

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

Como medida de precaución, se recomienda que los hombres sexualmente activos o sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 3 meses después de la interrupción de metotrexato. Los hombres no donarán semen durante el tratamiento ni durante 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 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Lactancia:
Como el metotrexato se excreta en la leche materna y puede causar toxicidad en los lactantes, el tratamiento está contraindicado durante el período de lactancia (ver sección 4.3). Si su uso se considera necesario durante el período de lactancia, se debe interrumpir la lactancia materna antes del tratamiento.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento pueden aparecer síntomas del SNC, como fatiga y confusión. La influencia de Metotrexato 25 mg/ml en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es menor o moderada.

4.8. Reacciones adversas

La aparición y la gravedad de las reacciones adversas dependen del nivel de dosis y de la frecuencia de administración de Metotrexato 25 mg/ml. Sin embargo, como se pueden producir reacciones adversas graves incluso en dosis bajas, es indispensable que el médico someta a los pacientes a controles periódicos frecuentes.
La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan de manera precoz. En caso de que se produzcan estas reacciones adversas, se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y tomar contramedidas adecuadas (ver sección 4.9). El tratamiento con metotrexato solo se reanudará con precaución después de evaluar detenidamente la necesidad del tratamiento y estando alerta ante la posible reaparición de la toxicidad.

Las frecuencias de esta tabla se definen a partir de la convención siguiente:
Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se proporcionan más detalles en la tabla siguiente. Dentro de cada grupo de frecuencias, se indican las reacciones adversas por orden decreciente de gravedad. Se pueden producir las reacciones adversas siguientes:

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras/frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones					Sepsis, infecciones (incl. reactivación de infecciones crnicas inactivas) pueden ser mortales en algunos casos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos cardíacos				Pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia, agranulocitosis, trastornos hematopoyéticos		Casos graves de depresión de la médula ósea, anemia aplásica. Linfadenopatía, trastornos linfoproliferativos (parcialmente reversibles, véase la descripción más abajo), eosinofilia y neutropenia. Los primeros signos de estas complicaciones amenazantes para la vida son: fiebre, dolor de garganta, ulceraciones de la mucosa bucal, complicaciones de tipo gripal, agotamiento fuerte, epistaxis y dermatorragia. El uso de metotrexato se debe interrumpir inmediatamente si el número de células sanguíneas disminuye significativamente.
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas, choque anafiláctico		Inmunosupresión, hipogammaglobulinemia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Diabetes mellitus		
Trastornos psiquiátricos			Depresión, confusión	Cambios del estado de ánimo	Insomnio

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, fatiga, somnolencia	Vértigo, convulsiones		Dolor, astenia muscular, parestesia/hipoestesia, cambios en el sentido del gusto (sabor metálico), meningitis aséptica aguda con meningismo (parálisis, vómitos) Frecuencia no conocida: leucoencefalopatia
Trastornos oculares				Trastornos visuales graves	Conjuntivitis, retinopatía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Casos individuales de linfoma que, en algunos casos remiten, después de interrumpir el tratamiento con metotrexato. En un estudio reciente, no se puedo establecer que el tratamiento con metotrexato aumentase la incidencia de linfomas		
Trastornos vasculares				Hipotensión, acontecimientos tromboembólicos.	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Complicaciones pulmonares causadas por alveolitis intersticial/neumonitis y muertes relacionadas (independientemente de la dosis y de la duración del tratamiento con metotrexato). Los síntomas típicos pueden ser: malestar general, tos irritante y seca, dificultad para respirar que progresa a disnea en reposo, dolor torácico y fiebre.	Fibrosis pulmonar	Faringitis, apnea, reacciones similares al asma bronquial con tos, disnea y hallazgos patológicos en las pruebas de la función pulmonar	Neumonía por *Pneumocystis carinii* y otras infecciones pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Derrame pleural No conocida: hemorragia alveolar pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceraciones de la membrana mucosa de la boca y la garganta (especialmente durante las primeras 24-48 horas tras la administración de Metotrexato 25 mg/ml). Estomatitis, dispepsia	Diarrea (especialmente durante las primeras 24-48 horas tras la administración de Metotrexato 25 mg/ml).	Úlceras y hemorragias gastrointestinales.	Enteritis, melena, gingivitis, malabsorción	Hematemesis, megacolon tóxico

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fosfatasa alcalina y bilirrubina).		Degeneración grasa del hígado, fibrosis y cirrosis (se produce con frecuencia a pesar del control regular y con valores normales de enzimas hepáticas); descenso de la albúmina sérica.	Hepatitis aguda	Insuficiencia hepática

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, eritema, prurito	Urticaria, reacciones de fotosensibili-dad, aumento de la pigmentación de la piel, pérdida del cabello, aumento de los nódulos reumáticos, herpes zóster, lesiones dolorosas de la placa psoriásica (las lesiones psoriásicas pueden empeorar debido a radiaciones UV durante el tratamiento concomitante con metotrexato [ver también la sección 4.4]). Reacciones tóxicas graves: vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).	Aumento de los cambios de pigmentación de las uñas, onicólisis, acné, petequias, equimosis, eritema multiforme, erupciones cutáneas eritematosas.	Paroniquia aguda, forunculosis, telangiectasia, hidradenitis Frecuencia no conocida: exfoliación de la piel/dermatitis exfoliativa
Trastornos musculoesqueléti-cos y del tejido conjuntivo			Artralgia, mialgia, osteoporosis	Fractura por estrés	No conocida: osteonecrosis mandibular (secundaria a los trastornos linfoproliferativos)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos renales y urinarios			Inflamación y ulceración de la vejiga urinaria (posiblemen-te con hematuria), disuria.	Fallo renal, oliguria, anuria, azotemia	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Tras el uso intramuscular de metotrexato, pueden producirse en el lugar de la inyección reacciones adversas locales (sensación de quemazón) o daños (formación de abscesos estériles, destrucción del tejido adiposo), alteración de la cicatrización de las heridas.		Fiebre. La administración subcutánea de metotrexato muestra una buena tolerancia local. Hasta ahora solo se han observado reacciones cutáneas locales leves, la mayoría de las cuales disminuyeron en el transcurso del tratamiento. Frecuencia no conocida: Necrosis en la zona de inyección, edema.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Inflamación y ulceración de la vagina	Oligospermia, alteraciones de la menstruación	Pérdida de la libido, impotencia, flujo vaginal, infertilidad, ginecomastia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

La aparición y el grado de gravedad de las reacciones adversas depende del nivel de dosis y de la frecuencia de administración. Sin embargo, como se pueden producir reacciones adversas graves incluso a dosis bajas, es indispensable que el médico someta a los pacientes a controles periódicos frecuentes.
Cuando se administra metotrexato por vía intramuscular, con frecuencia se pueden producir efectos adversos locales (sensación de quemazón) o daños (formación de abscesos estériles, destrucción del tejido graso) en la zona de inyección. La administración subcutánea de metotrexato se tolera bien localmente. Solo se observaron reacciones cutáneas locales leves que disminuyeron durante el tratamiento.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

a) Síntomas de sobredosis
Los efectos tóxicos adversos del metotrexato afectan principalmente a los sistemas hematopoyético y gastrointestinal. Los síntomas incluyen leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, úlceras gastrointestinales y hemorragia gastrointestinal. Algunos pacientes no mostraron signos de sobredosis.

Se han notificado muertes por sepsis, choque séptico, fallo renal y anemia aplásica.

b) Tratamiento en caso de sobredosis
El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar los efectos tóxicos adversos del metotrexato.

En caso de sobredosis accidental, se debe administrar una dosis de folinato cálcico igual o superior a la dosis recibida de metotrexato por vía intravenosa o intramuscular en el plazo de 1 hora, y continuar la administración hasta que los niveles séricos de metotrexato se encuentren por debajo de 10-7 mol/l.

En caso de sobredosis masiva, se puede requerir hidratación y alcalinización de la orina para prevenir la precipitación del metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal han demostrado que mejoren la eliminación del metotrexato. Se ha notificado un aclaramiento eficaz del metotrexato con hemodiálisis aguda intermitente mediante un dializador de alto flujo.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica o psoriasis vulgar, la administración de ácido fólico o folínico puede reducir la toxicidad del metotrexato (síntomas gastrointestinales, inflamación de la mucosa bucal, pérdida del cabello y aumento de las enzimas hepáticas); ver la sección 4.5. Antes de utilizar productos con ácido fólico, se recomienda controlar los niveles de vitamina B12, ya que el ácido fólico puede enmascarar un déficit existente de vitamina B12, sobre todo en los adultos mayores de 50 años.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que pertenece a la clase de agentes citotóxicos denominados antimetabolitos. Actúa mediante la inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato-reductasa y, por tanto, inhibe la síntesis de ADN. Todavía no ha quedado claro 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, ni hasta qué punto un aumento inducido por metotrexato de la concentración extracelular de adenosina en las zonas inflamadas contribuye a estos efectos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Tras su administración oral, el metotrexato se absorbe en el tracto gastrointestinal. Cuando se administra en dosis bajas (de 7,5 mg/m^2 a 80 mg/m^2 de superficie corporal), el metotrexato posee una biodisponibilidad media de aproximadamente el 70%, aunque se pueden producir variaciones considerables inter e intraindividuales (25-100%). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1-2 horas. Las administraciones subcutánea, intravenosa e intramuscular demostraron una biodisponibilidad similar.

Distribución
Aproximadamente el 50% del metotrexato se une a proteínas séricas. Una vez distribuido por los tejidos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

corporales, se pueden encontrar altas concentraciones principalmente en el hígado, los riñones y el bazo en forma de poliglutamatos, que se pueden mantener durante semanas o meses. Cuando se administra en dosis pequeñas, el metotrexato pasa a los líquidos en cantidades mínimas; en dosis altas (300 mg/kg de peso corporal), se han medido en los líquidos concentraciones de entre 4 y 7 µg/ml. La semivida terminal media es de 6-7 horas y muestra una variación considerable (3-17 horas). La semivida se puede prolongar hasta 4 veces el tiempo normal en los pacientes con terceros espacios (derrame pleural, ascitis).

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

Eliminación
La excreción tiene lugar principalmente de forma inalterada, fundamentalmente por vía renal mediante filtración glomerular y secreción activa en el túbulo proximal. Aproximadamente el 5-20% del metotrexato y el 1-5% del 7-hidroximetotrexato se eliminan por vía biliar. Existe un flujo enterohepático pronunciado.

En caso de insuficiencia renal, la eliminación se prolonga de forma significativa. Se desconoce si la eliminación está alterada en pacientes con insuficiencia hepática.

El metotrexato cruza la barrera placentaria en ratas y monos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica
Los estudios de toxicidad crónica en ratones, ratas y perros 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 del potencial tumorigénico de metotrexato. El metotrexato induce mutaciones genéticas y cromosómicas tanto in vitro como in vivo. Se sospecha que tiene un efecto mutagénico en los humanos.

Toxicología de la reproducción
Se han identificado efectos teratogénicos en cuatro especies animales (ratas, ratones, conejos y gatos). En monos rhesus, no se observaron malformaciones comparables a las que se producen en humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico
Hidróxido sódico (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a una temperatura inferior a los 25°C.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Guarde la jeringa en la caja exterior para protegerla de la luz.
No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Naturaleza del envase:
Jeringas precargadas de vidrio incoloro (tipo I) de 1 ml de capacidad con aguja de inyección y un dispositivo de seguridad para prevenir lesiones por pinchazos de aguja y su reutilización. Los tapones del émbolo son de caucho de clorobutilo.

Tamaños de envase:
Jeringas precargadas con 7,5 mg (en 0,3 ml), 10 mg (en 0,4 ml), 12,5 mg (en 0,5 ml), 15 mg (en 0,6 ml), 17,5 mg (en 0,7 ml), 20 mg (en 0,8 ml), 22,5 mg (en 0,9 ml) y 25 mg (en 1,0 ml) de metotrexato en forma de solución inyectable en envases de 1, 4 y 24.

Cada envase de 1, 4 y 24 jeringas precargadas contiene 2, 8 y 48 algodones con alcohol, respectivamente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe manipular y desechar de conformidad con lo que establece la normativa local sobre otros preparados citotóxicos. Las mujeres del personal sanitario que estén embarazadas no deben manipular ni administrar Metotrexato 25 mg/ml.

El metotrexato no debe entrar en contacto con la piel o la mucosa. En caso de contaminación, el área afectada se debe enjuagar inmediatamente con abundante agua.

Para un solo uso. Se debe desechar cualquier resto de solución no utilizada.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho se debe eliminar de conformidad con lo que establece la normativa local sobre agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

IMETH 7,5 mg/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada: 79557
IMETH 10 mg/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada: 79580
IMETH 12,5 mg/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada: 79563
IMETH 15 mg/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada: 79562
IMETH 17,5 mg/0,7 ml solución inyectable en jeringa precargada: 79561
IMETH 20 mg/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada: 79560
IMETH 22,5 mg/0,9 ml solución inyectable en jeringa precargada: 79559
IMETH 25 mg/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: 79558

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

Agosto 2015/Enero 2018

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios