FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Methofill Pen 12,5 mg/0,25 ml solución inyectable en pluma precargada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 50 mg de metotrexato (como metotrexato disódico).

1 pluma precargada de 0,25 ml contiene 12,5 mg de metotrexato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada.
Solución amarilla-marrón transparente.

pH: entre 7,0 – 9,0

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Methofill Pen está indicado para el tratamiento de:

- la artritis reumatoide activa en pacientes adultos,
- formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil activa severa, cuando la respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no ha sido adecuada,
- la psoriasis moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, y la artritis psoriásica grave en pacientes adultos.
- la enfermedad de Crohn leve a moderada, solo o en combinación con corticosteroides, en pacientes adultos refractarios o intolerantes a tiopurinas.

4.2. Posología y forma de administración

El Methofill Pen solo lo deben prescribir médicos con experiencia en el uso de metotrexato y con un total conocimiento de los riesgos del tratamiento con metotrexato. Se debe enseñar a los pacientes a usar la técnica de inyección apropiada. La primera inyección de Methofill Pen debe administrarse bajo supervisión médica directa. Methofill Pen se administra **una vez a la semana**.
Se debe informar claramente al paciente de que la administración se debe realizar **una vez a la semana.**
Se recomienda elegir un día fijo de la semana que sea idóneo para recibir la inyección.

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

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

La eliminación del metotrexato se reduce en pacientes con distribución en un tercer espacio (ascitis, derrames pleurales). Dichos pacientes necesitan un control especialmente cuidadoso de la toxicidad, y requieren una reducción de la dosis o, en algunos casos, suspender la administración del metotrexato (ver secciones 5.2 y 4.4).

Advertencia importante sobre la dosificación de Methofill Pen (metotrexato)
En el tratamiento de artritis reumatoide activa, formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil activa severa, psoriasis grave recalcitrante e incapacitante y enfermedad de Crohn leve a moderada, Methofill Pen (metotrexato) solo se debe usar una vez por semana. Los errores de dosificación durante el uso de Methofill Pen (metotrexato) pueden producir efectos adversos graves, incluida la muerte. Lea con mucha atención esta sección de la ficha técnica.

Posología

Posología en pacientes adultos con artritis reumatoide:
La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato **una vez a la semana**, administrada por vía subcutánea. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y de la tolerabilidad del paciente, se puede aumentar la dosis inicial paulatinamente en 2,5 mg semanales. Por lo general, no se debería superar una dosis semanal de 25 mg. Las dosis superiores a 20 mg/semana se asocian a un aumento significativo de la toxicidad, en especial mielosupresión. Se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 4 – 8 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, se reducirá la dosis paulatinamente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

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

La dosis recomendada es de 10 – 15 mg/m² de área de superficie corporal (ASC)/**una vez a la semana**. En los casos en que no haya una respuesta al tratamiento se podrá aumentar la posología semanal hasta 20 mg/m² de área de superficie corporal/**una vez a la semana**. Sin embargo, si se aumenta la dosis, está indicado un control más frecuente.

Debido a la escasez de datos sobre el uso intravenoso en niños y adolescentes, la administración parenteral se limita a la inyección subcutánea.

Los pacientes con artritis idiopática juvenil deberán ser siempre derivados a un reumatólogo familiarizado con el tratamiento de niños/adolescentes.

No está recomendado el uso en niños menores de 3 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia en esta población (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 del tratamiento para detectar reacciones adversas idiosincrásicas. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato **una vez a la semana**, administrada por vía subcutánea. Se aumentará la dosis paulatinamente, pero por lo general, no deberá superar una dosis semanal de 25 mg de metotrexato. Las dosis superiores a 20 mg/semana se asocian a un aumento significativo de la toxicidad, en especial mielosupresión. Se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 2 – 6 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, se reducirá la dosis paulatinamente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

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

Dosis semanal máxima
Se deberá aumentar la dosis según sea necesario, pero por lo general no deberá superar la dosis semanal máxima recomendada de 25 mg. En algunos casos excepcionales, podrá estar clínicamente justificada una dosis mayor, pero no deberá superar la dosis semanal máxima de 30 mg de metotrexato ya que la toxicidad aumentará notablemente.

Posología en pacientes con enfermedad de Crohn
• Tratamiento de inducción:
25 mg/semana administrados de forma subcutánea.
La respuesta al tratamiento se puede esperar aproximadamente de 8 a 12 semanas después.

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

No existe suficiente experiencia en la población pediátrica para recomendar Methofill Pen 50 mg/ml en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal:
Methofill Pen se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse de la siguiente manera:

Aclaramiento de la creatinina (ml/min)	**Dosis**
> 60	100%
30 – 59	50%
< 30	No debe utilizarse Methofill Pen

Ver sección 4.3.

Pacientes con insuficiencia hepática:
En caso necesario, el metotrexato debe administrarse con gran precaución a los pacientes con enfermedad hepática actual o previa significativa, especialmente si se debe al alcohol. Si la bilirrubina es > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), el metotrexato está contraindicado.

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

Uso en pacientes de edad avanzada:
En pacientes ancianos se debe considerar la reducción de la dosis debido a la disminución de las funciones hepática y renal, así como a la disminución de la reserva de folato que se produce en edades avanzadas.

Uso en pacientes con distribución en un tercer espacio (derrames pleurales, ascitis):
Como la semivida del metotrexato puede tener aumentada hasta 4 veces su duración normal en pacientes con distribución en un tercer espacio, puede ser necesario reducir la dosis o, en algunos casos, suspender la administración de metotrexato (ver secciones 5.2 y 4.4).

Forma de administración:
El medicamento es para un único uso.
Methofill Pen solución inyectable en pluma precargada sólo puede administrarse por vía subcutánea.
El médico decidirá la duración total del tratamiento.

En la sección 6.6 se proporciona orientación sobre cómo usar Methofill Pen solución inyectable en pluma precargada.
Tenga en cuenta que hay que usar todo el contenido.

Nota:

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

Si se cambia la administración oral por la administración parenteral puede ser necesaria una reducción de la dosis debido a la variabilidad en la biodisponibilidad del metotrexato después de la administración oral.

El aporte complementario de ácido fólico puede considerarse de acuerdo con las guías de tratamiento actuales.

4.3. Contraindicaciones

Metotrexato está contraindicado en caso de:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2),
- alcoholismo,
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min., ver sección 4.2 y sección 4.4),
- discrasias sanguíneas preexistentes, tales como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa,
- infecciones graves, agudas o crónicas tales como tuberculosis, VIH u otros síndromes de inmunodeficiencia,
- úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida,
- embarazo y lactancia (ver sección 4.6),
- vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos atenuados.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe informar con claridad a los pacientes de que el tratamiento se debe administrar **una vez a la semana**, no cada día.
Los pacientes en tratamiento deben ser sometidos a un control apropiado de forma que los signos de posibles efectos tóxicos o de reacciones adversas puedan ser detectados y evaluados con la máxima prontitud. Por tanto, el tratamiento con metotrexato solo debe ser iniciado y supervisado por médicos que conozcan y tengan experiencia en el tratamiento con antimetabolitos. El médico debe informar al paciente de todos los riesgos que conlleva el tratamiento y de las medidas de seguridad recomendadas, ya que existe la posibilidad de que se produzcan reacciones tóxicas graves e incluso mortales.

Pruebas de seguimiento y medidas de seguridad recomendadas

Antes de comenzar o reinstaurar el tratamiento con metotrexato 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, descartar tuberculosis y hepatitis.

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

Se debe considerar igualmente un aumento de la frecuencia de los reconocimientos al aumentar la dosis.

1. Exploración de la boca y la garganta para detectar **alteraciones en las mucosas**.

2. **Hemograma completo** con fórmula leucocitaria y plaquetas. La supresión hematopoyética causada por el metotrexato puede presentarse de forma súbita y con dosis aparentemente seguras. Cualquier disminución marcada en el número de glóbulos blancos o de plaquetas obliga a retirar inmediatamente el medicamento y aplicar un tratamiento complementario adecuado. Se debe informar a los pacientes que comuniquen cualquier signo o síntoma indicativo de infección. A los pacientes que reciben simultáneamente otros medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida) se les debe hacer un estrecho seguimiento con hemogramas y número de plaquetas.

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

3. **Estudios de la función hepática**:
El tratamiento no debe iniciarse o debe interrumpirse si hay anomalías persistentes o significativas en las pruebas de función hepática, otras investigaciones no invasivas de fibrosis hepática o biopsias hepáticas.

Se han notificado aumentos temporales de las transaminasas hasta dos o tres veces el límite superior de la normalidad en pacientes con una frecuencia del 13-20%. La elevación persistente de las enzimas hepáticas y/o la disminución de la albúmina sérica puede ser indicativo de una hepatotoxicidad grave. En caso de un aumento persistente de las enzimas hepáticas, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Los cambios histológicos, la fibrosis y, más raramente, la cirrosis hepática pueden no estar precedidos por pruebas de función hepática anormales. Hay casos de cirrosis en los que las transaminasas son normales. Por lo tanto, además de las pruebas de función hepática, deben considerarse métodos de diagnóstico no invasivos para controlar el estado del hígado. La biopsia hepática debe considerarse de forma individual teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, su historial médico y los riesgos relacionados con la biopsia. Los factores de riesgo de hepatotoxicidad son el consumo excesivo de alcohol, la elevación persistente de las enzimas hepáticas, historial de enfermedad hepática, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y contacto previo con fármacos o productos químicos hepatotóxicos y el tratamiento prolongado con metotrexato.

Durante el tratamiento con metotrexato no deben administrarse otros medicamentos hepatotóxicos a menos que sea claramente necesario. Debe evitarse el consumo de alcohol (ver secciones 4.3 y 4.5). Debe realizarse un seguimiento más estrecho de las enzimas hepáticas en de las enzimas hepáticas en los pacientes que toman otros medicamentos hepatotóxicos de forma concomitante.

Debe tenerse mayor precaución en pacientes con diabetes mellitus insulinodependiente, ya que durante el tratamiento con metotrexato, se ha desarrollado una cirrosis hepática en casos aislados sin ninguna elevación de las transaminasas.

4. **Control de la función renal** mediante pruebas de la función renal y análisis de orina (ver secciones 4.2 y 4.3).

Como el metotrexato se elimina principalmente por vía renal, en casos de insuficiencia renal cabe esperar un aumento de las concentraciones séricas, que podría dar lugar a reacciones adversas graves. Cuando pueda haber un deterioro de la función renal (p. ej., en ancianos), los controles deberán realizarse con mayor frecuencia. Esto debe tenerse en cuenta sobre todo cuando se administran simultáneamente medicamentos que afectan a la eliminación del metotrexato, que producen una lesión renal (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos) o que pueden potencialmente alterar la hematopoyesis. La deshidratación también puede intensificar la toxicidad del metotrexato.

5. Evaluación del **aparato respiratorio**: Es preciso estar alerta por si aparecen síntomas de insuficiencia pulmonar y, si fuera necesario se realizarán pruebas de la función pulmonar. La afectación pulmonar requiere un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con metotrexato. Los síntomas pulmonares (especialmente una tos seca, improductiva) o una neumonitis no específica que se presenten durante el tratamiento con metotrexato pueden ser indicativos de una lesión potencialmente peligrosa y pueden requerir la suspensión del tratamiento y las exploraciones complementarias oportunas. Pueden ocurrir casos de neumonitis intersticial aguda o crónica, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han notificado muertes. Aunque es clínicamente variable, el paciente típico con enfermedad pulmonar inducida por metotrexato presenta fiebre, tos, disnea, hipoxemia y un infiltrado en la radiografía de tórax, siendo necesario descartar la infección. Esta lesión puede ocurrir con todas las dosis.

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

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.

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

En pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato pueden presentarse linfomas malignos, en cuyo caso debe suspenderse el tratamiento. Si el linfoma no muestra signos de regresión espontánea, será necesario iniciar el tratamiento citotóxico.
Se ha notificado que la administración concomitante de antagonistas del folato como trimetoprim/sulfametoxazol produce pancitopenia megaloblástica aguda en casos raros.

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.

- Durante el tratamiento con metotrexato pueden reaparecer dermatitis inducidas por la radiación y quemaduras solares (reacciones de recuerdo). Las lesiones psoriásicas pueden exacerbarse durante la radiación UV y la administración simultánea de metotrexato.

La eliminación del metotrexato se reduce en pacientes con distribución en un tercer espacio (ascitis, derrames pleurales). Dichos pacientes necesitan un control especialmente cuidadoso de la toxicidad, y requieren una reducción de la dosis o, en algunos casos, suspender la administración del metotrexato. Los derrames pleurales y la ascitis deben drenarse antes de iniciar el tratamiento con el metotrexato (ver sección 5.2).

La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser efectos tóxicos y requieren la suspensión del tratamiento. Si no se suspende, podrían ocurrir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal.

Los preparados vitamínicos u otros productos que contienen ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden disminuir la eficacia del metotrexato.

Para el tratamiento de la psoriasis, el metotrexato debe limitarse a la psoriasis moderada a grave que no responde adecuadamente a formas tópicas de tratamiento, pero únicamente cuando el diagnóstico se haya establecido mediante biopsia o después de consultar con un dermatólogo.

Se han notificado casos de encefalopatía/leucoencefalopatía en pacientes oncológicos tratados con metotrexato y no puede descartarse su aparición con el tratamiento con metotrexato en 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.

Toxicidad cutánea
Se han notificado casos de necrosis epidérmica, mayormente acompañada de leucopenia, trombocitopenia y lesiones en mucosas, con el tratamiento con metotrexato (ver sección 4.8). Esta reacción cutánea puede

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

parecerse clínicamente al síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas adversas graves y de la necesidad de que acudan de inmediato a su médico si observan cualquier signo o síntoma indicativo. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá suspender de inmediato el metotrexato e iniciar el tratamiento apropiado. Se ha descrito la administración de ácido folínico para la necrosis epidérmica. No se deberá reintroducir el metotrexato salvo que se haya descartado la presencia de SJS y NET.

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 este 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

Sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Población pediátrica
No está recomendado el uso en niños menores de 3 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia en esta población (ver sección 4.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Óxido nitroso
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.

Alcohol, medicamentos hepatotóxicos y medicamentos hematotóxicos
La probabilidad de que el metotrexato produzca un efecto hepatotóxico aumenta con el consumo regular de alcohol y con la administración simultánea de otros medicamentos hepatotóxicos (ver sección 4.4). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros medicamentos hepatotóxicos (p. ej., leflunomida) deberán ser controlados con especial atención. Esto mismo debe tenerse en cuenta con la administración simultánea de medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida, azatioprina, retinoides, sulfasalazina).
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.
La incidencia de pancitopenia y hepatotoxicidad puede aumentar cuando se combina la leflunomida con el metotrexato.

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

El tratamiento combinado con metotrexato y retinoides como la acitretina o el etretinato aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.

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

Antibióticos
Los antibióticos, como las penicilinas, los glucopéptidos, las sulfonamidas, el ciprofloxacino y la cefalotina, pueden, en casos individuales, reducir el aclaramiento renal del metotrexato, de forma que se puede producir un aumento de las concentraciones séricas del metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal.

Amoxicilina
Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato causando un potencial aumento en su toxicidad.

Medicamentos con alta fijación a las proteínas plasmáticas
El metotrexato se fija a las proteínas plasmáticas y puede ser desplazado por otros medicamentos que se fijan a las proteínas como los salicilatos, los hipoglucémicos, los diuréticos, las sulfonamidas, las difenilhidantoínas, las tetraciclinas, el cloranfenicol y el ácido p-aminobenzoico, y por los antiinflamatorios ácidos, lo que puede dar lugar a un aumento de la toxicidad cuando se utilizan simultáneamente.

Probenecid, ácidos orgánicos débiles, pirazoles y antiinflamatorios no esteroideos
El probenecid, los ácidos orgánicos débiles como los diuréticos del asa y los pirazoles (fenilbutazona) pueden reducir la eliminación del metotrexato y provocar un aumento de las concentraciones séricas, induciendo una mayor toxicidad hematológica. Existe también una posibilidad de que la toxicidad aumente cuando se combinan bajas dosis de metotrexato y antiinflamatorios no esteroideos o salicilatos.

Medicamentos que producen reacciones adversas en la médula ósea
En el caso de los tratamientos con medicamentos que pueden producir reacciones adversas en la médula ósea (p. ej., sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina), deberá prestarse atención a la posibilidad de una alteración importante de la hematopoyesis.

Medicamentos que provocan una carencia de folato
La administración concomitante de productos que provocan una carencia de folato (p. ej., sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol) puede provocar un aumento de la toxicidad del metotrexato. Por tanto, se aconseja tener especial precaución cuando exista una carencia de ácido fólico.

Productos que contienen ácido fólico o ácido folínico
Los preparados vitamínicos u otros productos que contienen ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden disminuir la eficacia del metotrexato.

Otros medicamentos antirreumáticos
Por lo general, no se espera un aumento de los efectos tóxicos del metotrexato cuando se administra simultáneamente con otros medicamentos antirreumáticos (p. ej., sales de oro, penicilamina, hidroxicloroquina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina).

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

Mercaptopurina

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

El metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de la mercaptopurina. La combinación de metotrexato y mercaptopurina puede, por lo tanto, requerir un ajuste de la dosis.

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

Teofilina
El metotrexato puede disminuir el aclaramiento de la teofilina. Cuando se utilice simultáneamente con metotrexato, se deben controlar los niveles de teofilina.

Bebidas que contengan cafeína o teofilina
Debe evitarse el consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, refrescos que contienen cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato.

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).

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

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.

Lactancia
El metotrexato se excreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, metotrexato está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Por tanto, se debe suspender la lactancia antes y durante la administración de este fármaco.

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 presentarse síntomas del sistema nervioso central tales como cansancio y mareos. La influencia de metotrexato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más graves del metotrexato incluyen supresión de la médula ósea, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, toxicidad renal, neurotoxicidad, eventos tromboembólicos, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson.

Las reacciones adversas del metotrexato observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) incluyen trastornos gastrointestinales tales como estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida de apetito y resultados anómalos en las pruebas de la función hepática, tales como elevación de los niveles de ALAT, ASAT, bilirrubina y fosfatasa alcalina. Otras reacciones adversas frecuentes son leucopenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, cansancio, somnolencia, neumonía, alveolitis intersticial/neumonitis a menudo asociada a eosinofilia, úlceras bucales, diarrea, exantema, eritema y prurito.

Tabla de reacciones adversas

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

Las reacciones adversas más relevantes son la supresión del sistema hematopoyético y los trastornos gastrointestinales.

Para organizar las reacciones adversas en orden de frecuencia se utilizan las siguientes clasificaciones:
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), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones
Poco frecuentes: Faringitis.
Raras: Infección (incluida la reactivación de infecciones crónicas inactivas), sepsis, conjuntivitis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)
Muy raras: Linfoma (véase la «descripción» más adelante).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuentes: Leucopenia, anemia, trombocitopenia.
Poco frecuentes: Pancitopenia.
Muy raras: Agranulocitosis, episodios graves de mielosupresión, trastornos linfoproliferativos (véase la «descripción» más adelante).
Frecuencia no conocida: Eosinofilia.

Trastornos del sistema inmunológico
Raras: Reacciones alérgicas, shock anafiláctico, hipogammaglobulinemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Poco frecuentes: Precipitación de diabetes mellitus.

Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes: Depresión, confusión.
Raras: Alteraciones del estado de ánimo.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Cefaleas, cansancio, somnolencia.
Poco frecuentes: Mareos.
Muy raras:dolor, astenia muscular o parestesias/hipoestesia, alteraciones del gusto (sabor metálico), convulsiones, meningismo, meningitis aséptica aguda, parálisis.
Frecuencia no conocida: Encefalopatía/leucoencefalopatía.

Trastornos oculares
Raras: Trastornos visuales.
Muy raras: Alteraciones de la visión, retinopatía.

Trastornos cardiacos
Raras: Pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico.

Trastornos vasculares
Raras: Hipotensión, eventos tromboembólicos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial a menudo asociadas a eosinofilia. Los síntomas que indican una lesión pulmonar potencialmente severa (neumonitis intersticial) son: tos seca improductiva, disnea y fiebre.
Raras: Fibrosis pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, disnea y asma bronquial, derrame pleural.
Frecuencia no conocida: Epistaxis, hemorragia alveolar pulmonar

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

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Estomatitis, dispepsia, náuseas, pérdida de apetito. dolor abdominal..
Frecuentes: Úlceras bucales, diarrea.
Poco frecuentes: Úlceras y hemorragia gastrointestinales, enteritis, vómitos, pancreatitis.
Raras: Gingivitis.
Muy raras: Hematemesis, hematorrea, megacolon tóxico.

Trastornos hepatobiliares (ver sección 4.4)
Muy frecuentes: Pruebas funcionales hepáticas anómalas (aumento de ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina y bilirrubina).
Poco frecuentes: Cirrosis, fibrosis y degeneración grasa del hígado, disminución de la albúmina sérica.
Raras: Hepatitis aguda.
Muy raras: Insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: Exantema, eritema, prurito.
Poco frecuentes: reacciones de fotosensibilidad, caída del pelo, aumento de los nódulos reumáticos, úlcera cutánea, herpes zoster, vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, urticaria.
Raras: Aumento de la pigmentación, acné, petequias, equimosis, vasculitis alérgica.
Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), aumento de las alteraciones pigmentarias de las uñas, paroniquia aguda, furunculosis, telangiectasia.
Frecuencia no conocida: Exfoliación de la piel/dermatitis exfoliativa, necrosis epidérmica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: Artralgia, mialgia, osteoporosis.
Raras: Fractura por estrés.
Frecuencia no conocida: Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: Inflamación y ulceración de la vejiga urinaria, insuficiencia renal, alteración de la micción.
Raras: Insuficiencia renal, oliguria, anuria, alteraciones electrolíticas.
Frecuencia no conocida: Proteinuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Poco frecuentes: Inflamación y ulceración de la vagina.
Muy raras: Pérdida de la libido, impotencia, ginecomastia, oligospermia, alteración de la menstruación, secreción vaginal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Raras: Fiebre, trastornos en la cicatrización de las heridas.
Frecuencia no conocida: Astenia , necrosis en la zona de inyección, edema.

Descripción de determinadas reacciones adversas
La aparición y el grado de gravedad de las reacciones adversas dependerán de la dosis y de la frecuencia de administración. Sin embargo, puesto que pueden ocurrir reacciones adversas severas incluso con las dosis más bajas, es indispensable que el médico controle regularmente a los pacientes a intervalos cortos.

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 administración subcutánea de metotrexato se tolera bien a nivel local. Únicamente se observaron reacciones cutáneas locales leves (sensación de quemazón, eritema, hinchazón, cambio de color, prurito, picor severo, dolor) que disminuyeron durante el tratamiento.

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

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.

4.9. Sobredosis

a) Síntomas de sobredosis
La toxicidad del metotrexato afecta principalmente al sistema hematopoyético.

b) Medidas terapéuticas en caso de sobredosis
El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar las reacciones adversas tóxicas del metotrexato.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes inmunosupresores
Código ATC: L04AX03

Antirreumático para el tratamiento de enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas y formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil. Agente inmunomodulador y antiinflamatorio para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

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

Las guías de práctica clínica internacionales recomiendan el uso de metotrexato como medicamento de segunda elección en pacientes con enfermedad de Crohn que son intolerantes o no han respondido a los agentes inmunomoduladores de primera línea como azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP).

Los efectos adversos observados en estudios realizados con metotrexato en la enfermedad de Crohn a dosis acumuladas no han mostrado un perfil de seguridad de metotrexato diferente al ya conocido. Por ello, las precauciones a tomar en la enfermedad de Crohn son similares a las que deben tomarse con el uso de metotrexato en sus otras indicaciones reumáticas y no reumáticas (ver secciones 4.4 y 4.6).

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Tras la administración oral, el metotrexato se absorbe en el tubo digestivo. En el caso de la administración a dosis bajas (dosis entre 7,5 mg/m² y 80 mg/m² del área de superficie corporal), la biodisponibilidad media es aproximadamente del 70%, pero es posible que existan desviaciones interindividuales e intraindividuales considerables (25 – 100%). La concentración sérica máxima se alcanza después de 1 – 2 horas.
La biodisponibilidad de la inyección subcutánea, intravenosa e intramuscular es comparable y casi del 100%.

Distribución
Aproximadamente el 50% del metotrexato se fija a las proteínas plasmáticas. Después de su distribución por los tejidos corporales, se encuentran concentraciones altas en forma de poliglutamatos, en particular en el hígado, los riñones y el bazo, que se pueden mantener durante semanas o meses. Cuando se administra a dosis pequeñas, el metotrexato pasa al fluido cefalorraquídeo en cantidades mínimas. La semivida terminal tiene una duración media de 6 a 7 horas y muestra variaciones considerables (3 – 17 horas). La semivida se puede alargar hasta 4 veces su duración normal en pacientes con distribución en un tercer espacio (derrame pleural, ascitis).

Metabolismo o Biotransformación
Aproximadamente el 10% de la dosis administrada de metotrexato se metaboliza intrahepáticamente. El metabolito principal es el 7-hidroximetotrexato.

Eliminación
La excreción se produce, principalmente en forma de producto sin modificar, fundamentalmente por vía renal mediante filtración glomerular y secreción activa en el túbulo proximal.

Aproximadamente el 5 – 20% del metotrexato y el 1 – 5% del 7-hidroximetotrexato se eliminan por vía biliar. Existe una importante circulación enterohepática.
En el caso de insuficiencia renal, la eliminación se retrasa significativamente. Se desconocen las alteraciones de la eliminación en casos de insuficiencia hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios en animales muestran que el metotrexato afecta a la fertilidad, es embriotóxico, fetotóxico y teratogénico. El metotrexato es mutagénico *in vivo* e *in vitro*. Como no se han llevado a cabo estudios convencionales de carcinogenicidad y los datos de los estudios de toxicidad crónica en roedores son inconsistentes, el metotrexato se considera **no clasificable** en cuanto a su carcinogenicidad para los seres humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio para ajustar el pH
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

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

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 ºC. Conservar las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Naturaleza del envase:
El inyector precargado contiene una jeringa precargada (vidrio tipo I) con una aguja de acero inoxidable acoplada de forma permanente. La jeringa precargada está equipada en la parte externa con el dispositivo para la autoadministración (inyector precargado).

Tamaños de envases:
Plumas precargadas que contienen 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml ó 0,60 ml de solución disponibles en envases de 1 o multipacks de 4 (4 packs de 1)plumas precargadas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La forma de manipular y eliminar el producto se hará conforme a las directrices de otros preparados citotóxicos de acuerdo con la normativa local. El personal sanitario gestante no debe manipular ni administrar Methofill Pen.
El metotrexato no debe entrar en contacto con la piel ni las mucosas. En caso de contaminación, se debe aclarar inmediatamente la zona afectada con agua abundante.

Para un solo uso.

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.

Instrucciones de uso subcutáneo

Las zonas más adecuadas para la inyección son:
- la parte superior de los muslos,
- el abdomen, excepto alrededor del ombligo
- si alguien le está ayudando con la inyección, también puede aplicarle la inyección en el dorso del brazo, justo debajo del hombro.

1. Lávese cuidadosamente las manos.
2. Elija el lugar de inyección
3. Limpie su piel en la zona elegida para la inyección con la toallita impregnada de alcohol.
4. Revise la integridad del sistema, y compruebe el líquido. Comprobar color y presencia o no de partículas.
5. Retire el tapón protector: gire y tire de la tapa inferior para retirarlo. Mantener las manos lejos del protector de la aguja después de quitar el tapón. Desechar inmediatamente en un recipiente de riesgo biológico (punzantes). No inyectarse si se ha caído la pluma precargada después de haberle retirado el tapón.
6. Coloque el inyector directamente sobre la piel (aproximadamente a 90 grados). Proceder con la inyección en los 5 minutos posteriores a retirar el tapón.

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

7. Empuje el mango hacia abajo: el medicamento se inyecta a la vez que se empuja. Realice esta acción a una velocidad que le resulte cómoda. No retire la pluma precargada de la piel antes del fin de la inyección para evitar una inyección incompleta.
8. Una vez que el mango llega al fondo, se oye un clic y el cuerpo naranja ha desaparecido, la inyección se ha completado.

Para obtener instrucciones ilustrativas para uso subcutáneo, consulte el prospecto.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85486

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

Octubre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2026

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