

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bertanel 7,5 mg/0,375 ml solución inyectable en jeringa precargada.
Bertanel 10 mg/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada.
Bertanel 12,5 mg/0,625 ml solución inyectable en jeringa precargada.
Bertanel 15 mg/0,75 ml solución inyectable en jeringa precargada.
Bertanel 17,5 mg/0,875 ml solución inyectable en jeringa precargada.
Bertanel 20 mg/1 ml solución inyectable en jeringa precargada.
Bertanel 22,5 mg/1,125 ml solución inyectable en jeringa precargada.
Bertanel 25 mg/1,25 ml solución inyectable en jeringa precargada.
Bertanel 27,5 mg/1,375 ml solución inyectable en jeringa precargada.
Bertanel 30 mg/1,5 ml solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 20 mg de metotrexato (equivalente a 21,94 mg de metotrexato disódico).

1 jeringa precargada de 0,375 ml de solución inyectable contiene 7,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,5 ml de solución inyectable contiene 10 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,625 ml de solución inyectable contiene 12,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,75 ml de solución inyectable contiene 15 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,875 ml de solución inyectable contiene 17,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 1 ml de solución inyectable contiene 20 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 1,125 ml de solución inyectable contiene 22,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 1,25 ml de solución inyectable contiene 25 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 1,375 ml de solución inyectable contiene 27,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 1,5 ml de solución inyectable contiene 30 mg de metotrexato.

Excipientes con efecto conocido: Este medicamento contiene 4,13 mg/ml (0,18 mmol/ml) de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución inyectable transparente, amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Artritis reumatoide activa en pacientes adultos.
- Formas poliartriticas de artritis idiopática juvenil activa (AIJ) y grave, cuando la respuesta a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) haya sido inadecuada.

Psoriasis discapacitante recalcitrante grave, que no responde adecuadamente a otras formas de terapia, tal como fototerapia, PUVA y retinoides, y artritis psoriásica grave en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Aviso importante en referencia a la dosis de metotrexato:

Metotrexato sólo debe usarse una vez a la semana para el tratamiento de enfermedades reumáticas o enfermedades de la piel.

El no administrar una dosis de metotrexato puede producir efectos adversos graves, incluyendo la muerte. Por favor, lea este párrafo de la ficha técnica con mucho detenimiento.

Bertanel únicamente debe ser prescrito por médicos con experiencia en las distintas propiedades del medicamento y con su mecanismo de acción.

Bertanel se inyecta una vez a la semana. Se debe puntualizar explícitamente al paciente que Bertanel se administra **una vez a la semana**.

Se recomienda especificar un día determinado de la semana como “día de la inyección”.

Posología en pacientes con artritis reumatoide

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato **una vez a la semana**, administrados por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y de la tolerancia del paciente, la dosis inicial puede aumentarse. No se debe superar en general una dosis semanal de 25 mg.

Sin embargo, dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea. Se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 4 - 8 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis deberá ser reducida progresivamente hasta alcanzar la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

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

La dosis recomendada es de 10-15 mg/m² de superficie corporal/semana. En los casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se podrá incrementar hasta 20 mg/m² de superficie corporal/semana. Sin embargo, si se incrementa la dosis, se deberá aumentar la frecuencia de monitorización.

Debido a que los datos de disponibles sobre la administración intravenosa en niños y adolescentes son limitados, la administración parenteral se limita a la inyección subcutánea e intramuscular.

Los pacientes con artritis idiopática juvenil simple se derivarán siempre a una unidad reumatológica especializada en el tratamiento de niños/adolescentes.

No se recomienda el uso en niños menores de 3 años debido a que los datos disponibles de eficacia y seguridad que existen para esta población son insuficientes.

Posología en pacientes con formas graves de psoriasis vulgar y artritis psoriásica

Se recomienda administrar por vía parenteral una dosis de prueba de 5-10 mg una semana antes del inicio del 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, intramuscular o intravenosa.

La dosis se aumentará gradualmente, pero en general, no se deberá superar una dosis semanal de 25 mg de metotrexato. Dosis superiores a 20 mg por semana pueden estar asociadas con aumento significativo en la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea.

Por lo general, 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 progresivamente hasta alcanzar la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

La dosis se aumentará en caso necesario, pero no deberá superar en general la dosis máxima semanal recomendada de 25 mg. En algunos casos excepcionales, puede estar justificado clínicamente una dosis

superior, pero no debe exceder de una dosis semanal máxima de 30 mg de metotrexato, ya que la toxicidad aumentará considerablemente.

Posología en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática

Bertanel debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse como se indica:

% de dosis que debe administrarse
Aclaramiento de creatinina (ml/min)
> 50, 100% de la dosis
20-50, 50% de la dosis
<20, no se debe utilizar Bertanel

Metotrexato debe administrarse con mucha precaución, sólo si es necesario, a pacientes con enfermedades hepáticas actuales o previas importantes, especialmente si se deben al alcohol. La administración de metotrexato está contraindicada si los valores de bilirrubina son >5 mg/dl (85,5 µmol/l) (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada

Debe considerarse una reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, debido a la función hepática y renal reducida así como reservas bajas de folato, que se producen con el aumento de edad.

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

Como la vida media del metotrexato puede prolongarse hasta 4 veces el valor normal, puede ser necesaria una dosis reducida en pacientes con un tercer espacio de distribución o, en algunos casos, interrupción de la administración de metotrexato (ver secciones 5.2 y 4.4).

Duración y forma de administración:

El medicamento es para un sólo uso.

Bertanel solución para inyección se puede administrar por vía subcutánea intramuscular o intravenosa (en niños y adolescentes sólo subcutánea o intramuscular).

En adultos, la administración intravenosa se debe realizar mediante una inyección en bolo.
Por favor, remitirse a la sección 6.6.

El médico decidirá la duración total del tratamiento.

Se debe inspeccionar visualmente la solución antes de su uso.

Sólo deben usarse soluciones transparentes y prácticamente sin partículas.

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

El tratamiento con Bertanel de la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la psoriasis vulgar grave y la artritis psoriásica es de larga duración.

Artritis reumatoide

La respuesta al tratamiento de los 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. Dependiendo del cuadro clínico y de los cambios observados en los parámetros de laboratorio, el tratamiento se continuará o suspenderá.

Nota:

Si se cambia la administración oral por la administración parenteral, puede ser necesario reducir la dosis debido a la biodisponibilidad variable del metotrexato después de la administración oral.

Puede considerarse el uso de suplementos de ácido fólico o ácido folínico de acuerdo con los protocolos de tratamiento vigentes.

4.3 Contraindicaciones

Bertanel está contraindicado en caso de:

- hipersensibilidad al metotrexato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- insuficiencia hepática aguda, si los valores de bilirrubina en suero son >5 mg/dl ($85,5$ μ mol/l) (ver también sección 4.2),
- abuso de alcohol,
- insuficiencia renal aguda (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min), o valores de creatinina en suero superiores a 2 mg/dl, (ver también secciones 4.2 y 4.4),
- discrasias sanguíneas preexistentes, tales como hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa,
- inmunodeficiencia,
- infecciones graves, agudas o crónicas, tales como la tuberculosis y el VIH,
- estomatitis, úlceras de la cavidad bucal y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida,
- embarazo y lactancia (ver también sección 4.6),
- vacunación simultánea con vacunas de microorganismos vivos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe advertir claramente a los pacientes que la terapia debe administrarse una vez a la semana y no a diario.

La administración incorrecta de metotrexato puede originar efectos secundarios graves, incluso potencialmente letales. El personal sanitario y los pacientes deben ser instruidos claramente.

Particularmente en pacientes de edad avanzada, se han comunicado desenlaces fatales con la **administración diaria accidental** de la dosis semanal.

Debido al potencial efecto tóxico sobre el hígado, no se deben administrar otros medicamentos hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato *a menos que sea estrictamente necesario* y se evitará o reducirá mucho el consumo de alcohol (ver sección 4.5).

Función renal

En presencia de factores de riesgo, tales como - incluso en el límite - función renal disminuida, no se recomienda la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (posible aumento de la toxicidad).

En pacientes con insuficiencia renal el tratamiento con metotrexato solo debe realizarse incrementando la precaución y a dosis más bajas debido a la eliminación retardada del metotrexato (ver sección 4.2).

Como el metotrexato se elimina principalmente por vía renal, en caso de insuficiencia renal cabe esperar un aumento de sus concentraciones séricas, lo que podría dar lugar a reacciones adversas

graves tales como aumento de la insuficiencia renal hasta el fallo renal. En relación con la administración de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, se han comunicado efectos adversos graves incluyendo muertes.

Durante la terapia con metotrexato, puede desarrollarse una exacerbación de la función renal con un aumento de ciertos valores de laboratorio (creatinina, urea y ácido úrico en suero).

Toxicidad gastrointestinal

Condiciones que provocan deshidratación (vómitos, diarrea, estomatitis) también pueden potenciar la toxicidad del metotrexato debido a niveles elevados de agentes. En estos casos debe interrumpirse el uso de metotrexato hasta que cesen los síntomas.

Metotrexato y derrame pleural/ascitis

En pacientes con acumulación patológica de líquido en cavidades corporales (“tercer espacio”), tales como ascitis o derrames pleurales, la vida media de eliminación plasmática del metotrexato se prolonga resultando en una toxicidad inesperada.

Los derrames pleurales y la ascitis deben drenarse antes de empezar el tratamiento con metotrexato.

Debe tenerse especial cuidado en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente así como en caso de deterioro de la función pulmonar.

Infección o condiciones inmunológicas

Considerando su posible efecto sobre el sistema inmunitario, el metotrexato puede alterar los resultados de la vacunación y de las pruebas (procedimientos inmunológicos para registrar las reacciones inmunitarias).

Es por ello que debe evitarse la vacunación con vacunas vivas en pacientes tratados con metotrexato. Existen informes de infecciones diseminadas de viruela tras la vacunación contra la viruela en pacientes tratados con metotrexato.

Metotrexato indujo la reactivación de la infección de la hepatitis B o el empeoramiento de la infección de la hepatitis C, con desenlace fatal en algunos casos. Algunos casos de reactivación de hepatitis B, ocurrieron tras la interrupción de metotrexato. Para evaluar clínicamente una enfermedad hepática preexistente en pacientes con infección previa de hepatitis B o C, deben llevarse a cabo análisis clínicos y de laboratorio. Como resultado, el tratamiento con metotrexato puede no ser adecuado para algunos pacientes.

Además, en presencia de una infección crónica inactiva tal como el herpes zoster o la tuberculosis, se requiere especial cuidado debido a una posible activación.

Durante el tratamiento con metotrexato, se pueden producir enfermedades oportunistas incluyendo neumonía por *pneumocystis carinii*, que puede producir la muerte.

Toxicidad pulmonar

Complicaciones pulmonares, derrame pleural, alveolitis o neumonitis con síntomas tales como malestar general, tos seca irritante, disnea incluyendo disnea en reposo, tos, dolor torácico, fiebre, hipoxemia e infiltrados en la radiografía torácica ocurridos durante el tratamiento con metotrexato, pueden ser signos de un posible daño peligroso con posible desenlace mortal.

Se puede producir de forma grave y en cualquier momento del tratamiento enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato, como neumonitis, no siendo siempre completamente reversibles y habiéndose comunicado ya con todas las dosis (incluso a bajas dosis de 7,5 mg/semana).

Si se sospecha de estas complicaciones, ha de interrumpirse el tratamiento con metotrexato inmediatamente y es necesaria una diferenciación respecto a las infecciones (incluyendo neumonía).

Toxicidad de la piel

Se produjeron reacciones alérgicas graves de la piel, ocasionalmente fatales, tales como el síndrome de

Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell).

La dermatitis inducida por radiaciones y las quemaduras solares pueden reaparecer durante el tratamiento con metotrexato (la llamada “reacción de memoria”). La radiación ultravioleta y el tratamiento concomitante con metotrexato pueden empeorar las lesiones psoriásicas.

Ocasionalmente en los pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato pueden presentarse linfomas malignos; estos retrocedieron en algunas ocasiones tras interrumpir el tratamiento con metotrexato. Si el linfoma no muestra signos de regresión espontánea, es necesario instaurar un tratamiento citotóxico. En un reciente estudio no pudo encontrarse un aumento de la incidencia de linfomas durante el tratamiento con metotrexato.

La administración intravenosa de metotrexato puede resultar en encefalitis aguda (inflamación del cerebro) y encefalopatía aguda (cambio anormal del cerebro) con desenlace fatal.

Uso en pacientes de edad avanzada

Particularmente en pacientes de edad avanzada, se han comunicado desenlaces fatales con la administración diaria accidental de la dosis semanal. Además, en particular los pacientes de edad avanzada deben examinarse en cortos intervalos para detectar signos tempranos de toxicidad. La dosis de metotrexato debe adaptarse debido a la edad avanzada y la reducida función hepática y renal (ver sección 4.2).

Población pediátrica

En niños y adolescentes metotrexato debe administrarse y monitorizarse solo por especialistas con suficiente experiencia en el diagnóstico y tratamiento del trastorno existente en cuestión.

Metotrexato y fertilidad

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

Exploraciones y medidas de seguridad recomendadas:

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento con metotrexato, de manera que los síntomas de intoxicación puedan notificarse rápidamente.

Antes de comenzar el tratamiento:

- Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas,
- enzimas hepáticas, (ALT [GPT], AST [GOT]), bilirrubina,
- albúmina sérica,
- si fuera necesario, radiografía de tórax
- pruebas de función renal (si fuera necesario con aclaramiento de creatinina)
- serología de hepatitis (A, B, C)
- si fuera necesario, exclusión de tuberculosis

Durante el tratamiento (en las dos primeras semanas semanalmente, después cada dos semanas en el mes siguiente; después dependiendo del recuento de leucocitos y de la estabilidad del paciente como mínimo una vez al mes durante los próximos seis primeros meses y, después, por lo menos cada tres meses):

También debe considerarse aumentar la frecuencia de la monitorización cuando se aumente la dosis o se eleven los niveles del agente (ej. debido a la deshidratación, aumento de la toxicidad de metotrexato).

1. Exploración de cambios de las mucosas de la cavidad oral y garganta.

2. Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas.
3. Monitorización de enzimas hepáticas en suero:
Se han comunicado aumentos temporales en las transaminasas de dos a tres veces el límite superior de lo normal en pacientes a una frecuencia de 13-20%. Alteraciones persistentes de las enzimas hepáticas y/o disminución en la albúmina sérica pueden ser indicativas de hepatotoxicidad grave.

Los diagnósticos enzimáticos no permiten una predicción fiable del desarrollo de una hepatotoxicidad morfológicamente detectable, es decir incluso en el caso de transaminasas normales, puede aparecer fibrosis hepática sólo identificable histológicamente o, más raramente, también hepatocirrosis. Si el aumento de las enzimas hepáticas persiste, debe considerarse una reducción de la dosis o nuevas interrupciones de tratamiento. Para formas de psoriasis más graves, ver también el punto 6 “Biopsia hepática”.

4. Monitorización de la función renal/valores de creatinina en suero
Si la creatinina sérica aumenta, debe reducirse la dosis. En el caso de valores de creatinina sérica superiores a 2 mg/dl, no debe realizarse el tratamiento con metotrexato.

En caso de una función renal límite (ej. edad avanzada) la monitorización debe realizarse más frecuentemente (estrechamente). Esto se aplica particularmente si se administran medicamentos adicionales que afectan a la excreción de metotrexato, causan nefrotoxicidad (ej. medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) o pueden conducir potencialmente a alteraciones hematopoyéticas.

5. Pregunte al paciente por posibles alteraciones pulmonares, si es necesario, realice pruebas pulmonares.

6. Biopsia hepática.

En las indicaciones reumatológicas no hay evidencias que respalden la realización de biopsias hepáticas para vigilar la toxicidad hepática.

La necesidad de hacer una biopsia hepática antes y durante el tratamiento en los pacientes con psoriasis es controvertida. Se precisan más estudios para establecer si las pruebas bioquímicas hepáticas seriadas o el propéptido del colágeno de tipo III son suficientes para detectar la hepatotoxicidad. Esta evaluación debería diferenciar entre pacientes sin factores de riesgo y pacientes con factores de riesgo, por ej. consumo excesivo de alcohol, elevación persistente de enzimas hepáticas, historia de enfermedad hepática, antecedentes familiares de enfermedad hepática hereditaria, diabetes mellitus, obesidad y contacto previo con medicamentos o agentes hepatotóxicos y tratamiento prolongado con metotrexato o con dosis acumulativas de 1,5 g o más.

Si el aumento de las enzimas hepáticas se mantiene, deberá considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Notas

Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, los pacientes deben ser completamente informados por el médico de los riesgos (incluyendo signos tempranos y síntomas de toxicidad) y de las medidas de seguridad recomendadas. Deben de ser informados de la necesidad de consultar inmediatamente al médico si se producen síntomas de intoxicación así como la necesidad posterior de monitorizar los síntomas de intoxicación (incluyendo pruebas de laboratorio frecuentes).

Dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento importante de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea.

Nota especial

Debe evitarse el contacto de metotrexato con la piel y mucosas. En el caso de contaminación, las partes afectadas deben lavarse con abundante cantidad de agua.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

La administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) puede originar un retraso o inhibición de la eliminación renal de metotrexato y puede resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato con signos y síntomas clínicos de toxicidad de metotrexato. En pacientes con insuficiencia renal ha de tomarse precaución.

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

Los pacientes que tomen medicamentos potencialmente hepatotóxicos durante la administración de metotrexato (como leflunomida, azatioprina, sulfasalacina y retinoides) deberán ser vigilados estrechamente por si aumenta la hepatotoxicidad. Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con Bertanel. 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 pueden reducir la secreción tubular de metotrexato y, por tanto, producir también una elevación indirecta de la dosis.

En casos individuales, hay antibióticos, como las penicilinas, los glucopéptidos, las sulfonamidas y la cefalotina, que pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato y, por tanto, aumentar las concentraciones séricas de metotrexato, causando toxicidad gastrointestinal y hematológica al mismo tiempo.

La secreción renal tubular se reduce por el ciprofloxacino. El uso de metotrexato con este medicamento debe monitorizarse cuidadosamente.

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 con la circulación enterohepática por inhibición de la flora intestinal o supresión del metabolismo bacteriano.

En caso de (pre)tratamiento con sustancias que puedan producir efectos adversos sobre la médula ósea (como sulfonamidas, trimetoprim/sulfametoxazol, cloramfenicol y pirimetamina), se deberá considerar la posibilidad de trastornos hematopoyéticos graves.

La administración simultánea de medicamentos que produzcan déficit de folatos (como sulfonamidas, trimetoprim/sulfametoxazol) puede incrementar la toxicidad del metotrexato. Por tanto, se aconseja tener especial precaución cuando exista déficit de ácido fólico.

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

No se prevé generalmente un aumento en la toxicidad del metotrexato cuando Bertanel se administra concomitante con otros agentes antirreumáticos (por ej. compuestos de oro, penicilamina, hidroxicloroquina, sulfasalacina, azatioprina y ciclosporina).

Aunque la combinación de metotrexato y sulfasalacina puede mejorar la eficacia del metotrexato debido a la inhibición de la síntesis de ácido fólico por la sulfasalacina, lo que puede aumentar el riesgo de efectos secundarios, estas reacciones adversas únicamente se han observado en casos aislados en el curso de varios estudios.

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

Debe evitarse el consumo excesivo de bebidas que contengan 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 metotrexato y metilxantinas a nivel de los receptores de adenosina.

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

Durante el tratamiento con metotrexato no se deben administrar vacunas de virus vivos (ver sección 4.3 y 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bertanel está contraindicado durante el **embarazo** (ver sección 4.3). En los estudios con animales, el metotrexato ha demostrado poseer toxicidad sobre la reproducción, especialmente durante el primer trimestre (ver sección 5.3). Se ha demostrado que el metotrexato tiene un efecto teratógeno en humanos; se ha informado que produce muerte fetal y/o anomalías congénitas. La exposición de un número limitado de mujeres gestantes (42) demostró una mayor incidencia (1:14) de malformaciones (craneales, cardiovasculares y de las extremidades). Se han informado embarazos normales cuando la administración de metotrexato se interrumpe antes de la concepción.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deberán emplear las medidas apropiadas, como pruebas de embarazo, para excluir que estén embarazadas antes del tratamiento. Durante el tratamiento con metotrexato, las mujeres no deben quedar embarazadas y los pacientes en edad sexualmente madura (hombres y mujeres) deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Bertanel y por lo menos 6 meses después (ver sección 4.4). Si de todas formas se produce un embarazo durante este periodo, se deberá dar consejo médico acerca del riesgo de efectos perjudiciales para el niño a causa del tratamiento.

Debe tenerse en cuenta que no se conoce exactamente el intervalo de tiempo óptimo entre el final del tratamiento con metotrexato de una persona y un embarazo. Las recomendaciones bibliográficas publicadas de los intervalos de tiempo varían entre 3 meses y un año.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puesto que durante el uso de metotrexato, pueden aparecer reacciones adversas del sistema nervioso central, tales como fatiga y vértigo, la capacidad para conducir y/o usar maquinaria puede verse disminuida en casos aislados (ver sección 4.8). Esto afecta en mayor medida si se administra conjuntamente con el alcohol.

4.8 Reacciones adversas

La aparición y la gravedad de las reacciones adversas dependen de la dosis y de la frecuencia de administración de Bertanel. Sin embargo, como las reacciones adversas graves se pueden producir 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 reconocen enseguida. Si aparecen tales reacciones adversas, se deberá reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y tomar las contramedidas adecuadas (ver sección 4.9).

El tratamiento con metotrexato únicamente se reanudará con precaución, después de evaluar atentamente la necesidad del tratamiento y estando alerta ante la posible reaparición de la toxicidad.

Las frecuencias en esta tabla se definen utilizando la siguiente clasificación
muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La tabla siguiente contiene información más detallada. Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se pueden producir los siguientes efectos adversos:

	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
--	----------------------	-------------------	------------------------	--------------	------------------	--------------------

<p>Infecciones e infestaciones</p>			<p>Herpes zoster</p>	<p>Sepsis</p>	<p>Herpes simple, hepatitis</p>	<p>Infecciones oportunistas (pueden ser mortales en algunos casos), sepsis letal, micosis por histoplasma y criptococos, nocardiosis, herpes simple diseminado, infecciones producidas por citomegalovirus incluyendo neumonía, reactivación de una infección por hepatitis B y empeoramiento de una infección por hepatitis C</p>
<p>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</p>			<p>Casos individuales de linfoma¹</p>			
<p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</p>		<p>Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia</p>	<p>Pancitopenia, agranulocitosis, trastornos hematopoyéticos</p>	<p>Anemia megaloblástica</p>	<p>Episodios graves de depresión de la médula ósea, anemia aplásica</p>	<p>Linfadenopatías, trastornos linfoproliferativos (parcialmente reversibles),</p>

						eosinofilia y neutropenia ²
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas graves hasta shock anafiláctico		Hipogammaglobulinemia	Inmunosupresión, fiebre ³ , vasculitis alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Diabetes mellitus			
Trastornos psiquiátricos			Depresión	Fluctuaciones del estado de ánimo, trastornos transitorios de la percepción		
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, fatiga, somnolencia, parestesia	Hemiparesia, vértigo, confusión, convulsiones, leucoencefalopatía/encefalopatía (en la administración parenteral)	Paresia, trastornos del habla incluyendo disartria y afasia	Dolor, miastenia en las extremidades, disgeusia (sabor metálico), meningitis aséptica aguda, meningismo (parálisis, vómitos)	
Trastornos oculares				Trastornos visuales graves (visión borrosa o nublada), distopia grave de origen desconocido	Conjuntivitis	

Trastornos cardíacos				Hipotensión	Pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico	
Trastornos vasculares			Vasculitis (como síntoma tóxico grave)	Episodios tromboembólicos ⁴		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Complicaciones pulmonares debidas a alveolitis intersticial/neumonitis y muertes relacionadas ⁵	Fibrosis pulmonar, derrame pleural	Faringitis, parada respiratoria	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial.	
Trastornos gastrointestinales ⁶	Pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceración de la membrana mucosa de la boca y la garganta ⁷	Diarrea ⁷	Úlceras y hemorragias digestivas, pancreatitis	Enteritis, melena, gingivitis	Hematemesis	Peritonitis no infecciosa
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT (GPT), ASAT (GOT), fosfatasa alcalina y bilirrubina).		Degeneración grasa del hígado, fibrosis y cirrosis ⁸ ; descenso de la albúmina sérica	Hepatitis aguda y hepatotoxicidad	Necrosis hepática aguda	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido		Exantema, eritema, prurito	Urticaria, fotosensibilidad,	Aumento de los cambios de	Paroniquia aguda, forunculosis	Alteración de la cicatrización

subcutáneo			aumento de la pigmentación de la piel, pérdida del cabello, nodulosis, lesiones dolorosas de la placa psoriásica reacciones tóxicas graves: erupciones herpetiformes de la piel, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)	pigmentación de las uñas, onicólisis, acné, petequias, equimosis, eritema multiforme, erupciones cutáneas eritematosas	, telangiectasia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia, mialgia, osteoporosis	Fracturas de esfuerzo		
Trastornos renales y urinarios			Inflamación y ulceración de la vejiga urinaria (posiblemente con hematuria), disuria	Azotemia	Proteinuria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Malformaciones fetales	Aborto	Muerte fetal	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Inflamación y ulceración de la vagina	Oligospermia, alteraciones de la menstruación, las cuales sin embargo revierten al final del tratamiento	Alteración de la ovogénesis, espermatogénesis, pérdida de la libido, impotencia, flujo vaginal, infertilidad	

Trastornos generales y alteraciones en el punto de administración			Después de la administración intramuscular de metotrexato, pueden producirse reacciones adversas locales (sensación de quemazón) o lesiones (formación de abscesos estériles, destrucción del tejido graso)		Fiebre ⁹	
--	--	--	---	--	---------------------	--

¹ que remiten en algunos casos una vez se ha interrumpido el tratamiento con metotrexato.

² los primeros síntomas de estas complicaciones peligrosas para la vida pueden ser: fiebre, dolor de garganta, úlceras de la mucosa oral, dolencias tipo gripe, agotamiento agudo, epistaxis y hemorragia. El uso de metotrexato debe ser interrumpido inmediatamente si el hemograma disminuye significativamente.

³ ¡requiere distinción entre septicemia bacteriana o micótica!

⁴ incluidas la trombosis arterial y cerebral, la tromboflebitis, la trombosis venosa profunda, la trombosis de las venas de la retina y la embolia pulmonar.

⁵ independientemente de la dosis y de la duración del tratamiento con metotrexato.

⁶ si se produce diarrea o ulceraciones en la zona oral y faríngea, puede ser necesario interrumpir el tratamiento debido al riesgo de perforación gastrointestinal o enteritis hemorrágica.

⁷ especialmente durante las primeras 24-48 horas tras la administración de Bertanel.

⁸ se produce frecuentemente a pesar del control regular y con valores normales de enzimas hepáticas.

⁹ la administración subcutánea de metotrexato muestra buena tolerancia local. Hasta ahora solo se ha informado de reacciones locales cutáneas leves, cuyo número disminuye durante el tratamiento.

Las reacciones adversas que se observaron con dosis generalmente más altas de metotrexato en oncología incluyen:

Poco frecuentes: Nefropatía grave, fallo renal

Muy raras: Sensación craneal inusual, ceguera transitoria/pérdida de la visión

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 experiencia post-comercialización ha mostrado que la sobredosis de metotrexato generalmente se produjo después de su uso oral, pero también después de su uso intravenoso o intramuscular. En los informes relativos a la sobredosis por vía oral, la dosis semanal fue tomada diariamente involuntariamente (como dosis total dividida en varias dosis individuales). Los síntomas siguientes a una sobredosis oral afectan principalmente a los sistemas hematopoyético y gastrointestinal.

Los síntomas incluyen leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras orales, náuseas, vómitos, úlceras gastrointestinales y hemorragia digestiva. Algunos pacientes no mostraron signos de intoxicación.

Se han comunicado muertes como resultado de una sobredosis. En estos casos también se han comunicado 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 adversos tóxicos del metotrexato.

Si los leucocitos disminuyen a bajas dosis de metotrexato, pueden inyectarse p.ej. 6-12 mg de folinato cálcico vía intravenosa o intramuscular tan pronto como sea posible, seguido de varias veces (al menos 4 veces) la misma dosis a intervalos de 3-6 horas.

En caso de sobredosis masiva podría ser necesaria la hidratación y la 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 mejorar la eliminación del metotrexato. Se ha comunicado aclaramiento eficaz del metotrexato con hemodiálisis aguda intermitente, usando un dializador de alto flujo.

En los 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 e incremento de las enzimas hepáticas); ver la sección 4.5. Antes de utilizar productos con ácido fólico se recomienda monitorizar 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; análogos de los antimetabolitos del ácido fólico. Código ATC: L01BA01.

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que, como un antimetabolito, pertenece a la clase de sustancias citotóxicas. Actúa por inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato-reductasa, inhibiendo así la síntesis de ADN. Todavía no se ha esclarecido si la eficacia del metotrexato -en el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica y la poliartitis crónica- se debe a un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor, ni hasta qué punto el aumento de la concentración extracelular de adenosina inducida por metotrexato contribuye a estos efectos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras su administración oral, el metotrexato se absorbe en el tracto gastrointestinal. Cuando se administra en dosis bajas (7,5 mg/m² a 80 mg/m² de superficie corporal), el metotrexato tiene una biodisponibilidad media de aproximadamente el 70%, aunque puede haber 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. Aproximadamente el

50% del metotrexato se une a proteínas séricas. Después de su distribución por los tejidos corporales, se pueden encontrar altas concentraciones principalmente en hígado, riñones y bazo en forma de poliglutamatos, pudiéndose 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 mg/ml. La semivida terminal media es de 6 a 7 horas y muestra variaciones considerables (3-17 horas).

La semivida se puede prolongar hasta 4 veces lo normal en los pacientes con distribución en un tercer espacio (derrame pleural, ascitis).

Alrededor del 10% de la dosis administrada de metotrexato se metaboliza en el hígado. El principal metabolito es el 7-hidroximetotrexato.

La excreción se produce principalmente en forma de producto inalterado, 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 circulación enterohepática importante.

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

El metotrexato atraviesa la barrera placentaria en ratas y monos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

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

Potencial mutagénico y carcinogénico

Los estudios a largo plazo realizados en ratas, ratones y hámsteres no mostraron evidencia alguna del potencial tumorigénico del metotrexato. Metotrexato induce mutaciones cromosómicas y genéticas tanto *in vitro* como *in vivo*. Se sospecha que metotrexato tiene efectos mutagénicos en humanos.

Toxicología de la reproducción

Se han identificado efectos teratógenos en cuatro especies animales (ratas, ratones, conejos y gatos). Las pruebas en monos rhesus no mostraron malformaciones comparables a ocurridas en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Hidróxido sódico para ajuste de 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

2 años

El producto debe utilizarse inmediatamente tras su apertura. Ver sección 6.6.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bertanel está disponible en jeringas precargadas de 1,25 ml de capacidad (para volúmenes de llenado de 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml y 0,875 ml), de 2,25 ml de capacidad (para volúmenes de llenado de 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml y 1,375 ml) y 3 ml (para volúmenes de llenado de 1,5 ml) de vidrio incoloro (tipo I de acuerdo con la F. Eur.), con tapón de elastómero y émbolo de elastómero.

Cada caja contiene 1, 4, 5, 6, 12 ó 30 jeringas precargadas con 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml, 0,875 ml, 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml, 1,375 ml ó 1,5 ml de solución inyectable, agujas de inyección de un solo uso y algodones empapados en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La manipulación y eliminación del medicamento debe realizarse igual que con otros preparados citotóxicos y de acuerdo con los requisitos nacionales. Si alguna mujer del personal sanitario está embarazada, no deberá manipular y/o administrar Bertanel.

Para un solo uso. Desechar cualquier resto de solución sin utilizar.

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 para agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11,
4866 Unterach, *Austria*

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bertanel 7,5 mg/0,375 ml solución inyectable en jeringa precargada:

Bertanel 10 mg/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada:

Bertanel 12,5 mg/0,625 ml solución inyectable en jeringa precargada.

Bertanel 15 mg/0,75 ml solución inyectable en jeringa precargada:

Bertanel 17,5 mg/0,875 ml solución inyectable en jeringa precargada.

Bertanel 20 mg/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: 70999

Bertanel 22,5 mg/1,125 ml solución inyectable en jeringa precargada.

Bertanel 25 mg/1,25 ml solución inyectable en jeringa precargada: 71787

Bertanel 27,5 mg/1,375 ml solución inyectable en jeringa precargada.

Bertanel 30 mg/1,5 ml solución inyectable en jeringa precargada: 71788

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

Bertanel 7,5 mg/0,375 ml solución inyectable en jeringa precargada: Abril 2014

Bertanel 10 mg/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada: Abril 2014
Bertanel 12,5 mg/0,625 ml solución inyectable en jeringa precargada: Abril 2014
Bertanel 15 mg/0,75 ml solución inyectable en jeringa precargada: Abril 2014
Bertanel 17,5 mg/0,875 ml solución inyectable en jeringa precargada: Abril 2014
Bertanel 20 mg/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: Enero 2010
Bertanel 22,5 mg/1,125 ml solución inyectable en jeringa precargada: Abril 2014
Bertanel 25 mg/1,25 ml solución inyectable en jeringa precargada: Enero 2010
Bertanel 27,5 mg/1,375 ml solución inyectable en jeringa precargada: Abril 2014
Bertanel 30 mg/1,5 ml solución inyectable en jeringa precargada: Enero 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2015