FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metotrexato Medac 7,5 mg/0,15 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG
Metotrexato Medac 10 mg/0,20 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG
Metotrexato Medac 12,5 mg/0,25 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG
Metotrexato Medac 15 mg/0,30 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG
Metotrexato Medac 17,5 mg/0,35 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG
Metotrexato Medac 20 mg/0,40 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG
Metotrexato Medac 22,5 mg/0,45 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG
Metotrexato Medac 25 mg/0,50 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG
Metotrexato Medac 27,5 mg/0,55 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG
Metotrexato Medac 30 mg/0,60 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

1 jeringa precargada de 0,15 ml contiene 7,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,20 ml contiene 10 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,25 ml contiene 12,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,30 ml contiene 15 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,35 ml contiene 17,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,40 ml contiene 20 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,45 ml contiene 22,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,50 ml contiene 25 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,55 ml contiene 27,5 mg de metotrexato.
1 jeringa precargada de 0,60 ml contiene 30 mg de metotrexato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Metotrexato Medac 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 grave recalcitrante e incapacitante que no responde adecuadamente a otros tratamientos tales como la fototerapia, PUVA y retinoides, y la artritis psoriásica grave en pacientes adultos,

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

– 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

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

El metotrexato solo lo deben prescribir médicos con experiencia en el uso de metotrexato y con un total conocimiento de los riesgos del tratamiento con metotrexato. De rutina, la administración deberá ser realizada por profesionales sanitarios. Si la situación clínica lo permite, en casos seleccionados el médico puede delegar la administración subcutánea en el paciente mismo. Los pacientes deben recibir formación sobre la técnica de inyección correcta cuando se autoadministren metotrexato. La primera inyección de Metotrexato Medac debe realizarse bajo supervisión médica directa. Metotrexato Medac se administra por vía subcutánea **una vez por semana**.
Se debe informar claramente al paciente de que la administración se debe realizar **una vez por semana**. Se recomienda elegir un día fijo de la semana que sea idóneo para recibir la inyección.
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).

Posología en pacientes adultos con artritis reumatoide

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato **una vez por 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. No obstante, 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.

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 por semana administrada mediante inyección** subcutánea. En los casos en que no haya una respuesta a la terapia se podrá aumentar la posología semanal hasta 20 mg/m² de área de superficie corporal/**una vez por semana**. Sin embargo, si se aumenta la dosis, está indicado un control más frecuente.
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).

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

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 por 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. No obstante, las dosis superiores a 20 mg/semana se pueden asociar 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.

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 Metotrexato Medac en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en esta población.

<u>Dosis semanal máxima</u>
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.

Pacientes con insuficiencia renal

Metotrexato Medac debe ser utilizado 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 Metotrexato Medac

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.

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

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.
Metotrexato Medac se administra por vía subcutánea. Ver en la sección 6.6 las instrucciones para la administración por vía subcutánea.

El médico decidirá la duración total del tratamiento.

Nota:
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 Medac está contraindicado en caso de:

- hipersensibilidad al principo 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 metotrexato sólo debe ser administrado por o bajo la supervisión de 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

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

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
Las siguientes pruebas se deben realizar cada semana durante las primeras dos semanas, y después cada dos semanas durante el mes siguiente; posteriormente, en función del recuento leucocitario y la estabilidad del paciente, al menos una vez al mes durante los seis meses siguientes y al menos cada tres meses posteriormente.
También se debe considerar la posibilidad de aumentar la frecuencia de supervisión al aumentar la dosis.
Se debe realizar una exploración de los pacientes de edad particularmente avanzada para detectar signos precoces de toxicidad a intervalos cortos.

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.

3. Pruebas de la función hepática: El tratamiento no debe iniciarse o debe suspenderse si se observan anomalías persistentes o significativas en las pruebas de la función hepática, otras investigaciones no invasivas de fibrosis hepática o en las biopsias hepáticas.

   Se han descrito en pacientes aumentos transitorios de las transaminasas dos o tres veces por encima del límite superior de la normalidad con una frecuencia del 13 – 20 %. La elevación persistente de las enzimas hepáticas y/o la disminución de la albúmina sérica pueden ser indicativas de hepatotoxicidad severa. En el caso de un aumento persistente de las enzimas hepáticas, deberá considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

   Los cambios histológicos, la fibrosis y más raramente la cirrosis hepática pueden no estar precedidos por anomalías en las pruebas de función hepática. Hay casos de cirrosis en los que las transaminasas son normales. En consecuencia, se deben considerar métodos diagnósticos no invasivos para la monitorización de la condición hepática además de las pruebas de función hepática. Se debe considerar la biopsia hepática de forma individualizada, tomando en consideración las comorbilidades del paciente, sus antecedentes médicos y los riesgos relacionados con la biopsia. Los factores de riesgo para hepatotoxicidad incluyen un consumo previo excesivo de alcohol, la elevación persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y el contacto previo con productos químicos o fármacos hepatotóxicos, y el tratamiento prolongado con metotrexato.

   No se deben administrar otros medicamentos hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato *a menos que sea claramente necesario.* Se deberá evitar el consumo de alcohol (ver las secciones 4.3

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

y 4.5). Debe realizarse un control más estrecho de las enzimas hepáticas en los pacientes que simultáneamente tomen otros medicamentos hepatotóxicos.

Se deben aumentar las precauciones en los pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente, ya que durante el tratamiento con metotrexato, en casos aislados se ha desarrollado cirrosis hepática sin ninguna elevación de 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 severas. 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 concomitantemente 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. Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato no fueron siempre completamente reversibles. Esta lesión puede ocurrir con todas las dosis.
   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.

<u>Fotosensibilidad</u>

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

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

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 está reducida 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 grave recalcitrante e incapacitante que no responde adecuadamente a otras formas de tratamiento, pero únicamente cuando el diagnóstico se haya establecido mediante biopsia o después de consultar con un dermatólogo.

Se ha informado encefalopatía/leucoencefalopatía en pacientes oncológicos que recibían tratamiento con metotrexato y no se pueden excluir para 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.

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 Metotrexato Medac. 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.

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

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) 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 incidencia de pancitopenia y hepatotoxicidad puede aumentar cuando se combina la leflunomida con el metotrexato.

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.

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 concomitantemente.

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

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. 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.

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 Metotrexato Medac simultáneamente con otros medicamentos antirreumáticos (p. ej., sales de oro, penicilamina, hidroxicloroquina, sulfasalazina, azatioprina).

Ciclosporina
La ciclosporina puede potenciar la eficacia y la toxicidad del metotrexato. Existe un mayor riesgo de disfunción renal. Además, existe una plausibilidad biológica de inmunosupresión excesiva y sus complicaciones asociadas.

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
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.

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

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 concomitantemente 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 materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, Metotrexato Medac 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 Medac 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 (incluyendo 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 parestesia/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.

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

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.

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.

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.

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

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.
Muy raras: Lesión local (formación de abscesos estériles, lipodistrofia) en el lugar de administración tras la inyección intramuscular o subcutánea.
Frecuencia no conocida: Astenia, necrosis en la zona de la inyección, edema.

Descripción de determinadas reacciones adversas
La aparición y el grado de severidad 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.

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 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.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Análogos del ácido fólico, 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).

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 es 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 líquido 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

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

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.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Naturaleza del envase

Jeringas precargadas de cristal incoloro (tipo I) de 1 ml de capacidad con aguja de inyección acoplada, envasadas en blísteres. Tapones del émbolo de goma de clorobutilo (tipo I), varillas de poliestireno insertadas en el tapón para formar el émbolo de la jeringa y un sistema de seguridad para evitar lesiones por pinchazos y la reutilización de la aguja.

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

Tamaños de envases

Jeringas 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 y 4 jeringas con aguja de inyección subcutánea acoplada con sistema de seguridad.

Todos los envases están disponibles con marcas de graduación.

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 Metotrexato Medac.

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 de Metotrexato Medac
Los mejores lugares para la inyección son:
- la parte superior del muslo,
- el abdomen, salvo el área alrededor del ombligo.

1. Limpie el lugar seleccionado para la inyección y el área circundante (con agua y jabón o desinfectante).
2. Retire el capuchón plástico protector.
3. Forme un pliegue en la piel apretando suavemente el área en el lugar de la inyección.
4. Deberá sostenerse el pliegue con los dedos hasta que se haya retirado la jeringa de la piel, tras la aplicación de la inyección.
5. Inserte totalmente la aguja en la piel en un ángulo de 90 grados.
6. Empuje lentamente el émbolo e inyecte el líquido bajo la piel. Retire la jeringa de la piel en el mismo ángulo de 90 grados.
7. Un capuchón protector encerrará la aguja automáticamente.

Nota: El sistema de protección que se acciona mediante la liberación del capuchón protector solo puede activarse cuando la jeringa se ha vaciado completamente empujando el émbolo hasta el fondo.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85361
85362
85363
85364
85365
85366
85367
85368
85369
85370

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

Agosto 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

28/08/2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre cómo administrar este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR incluido en el cartonaje. También puede acceder a esta información en las siguientes direcciones de internet:
Metotrexato Medac 7,5 mg/0,15 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG:
https://cima.aemps.es/info/85370
Metotrexato Medac 10 mg/0,20 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG:
https://cima.aemps.es/info/85361
Metotrexato Medac 12,5 mg/0,25 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG:
https://cima.aemps.es/info/85362
Metotrexato Medac 15 mg/0,30 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG:
https://cima.aemps.es/info/85363
Metotrexato Medac 17,5 mg/0,35 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG:
https://cima.aemps.es/info/85364
Metotrexato Medac 20 mg/0,40 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG:
https://cima.aemps.es/info/85365
Metotrexato Medac 22,5 mg/0,45 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG:
https://cima.aemps.es/info/85366
Metotrexato Medac 25 mg/0,50 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG:
https://cima.aemps.es/info/85367
Metotrexato Medac 27,5 mg/0,55 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG:
https://cima.aemps.es/info/85368
Metotrexato Medac 30 mg/0,60 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG:
https://cima.aemps.es/info/85369

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