Rubió

Methofill®

Metotrexato 50 mg/ml

Envase individual y pack de 4

10

PRESENTACIONES DISPONIBLES

adaptadas a cada tipo de paciente

Methofill®
Metotrexato 50 mg/ml

INDICACIONES Y POSOLOGÍA

¿EN QUÉ PERFIL DE PACIENTES ES RECOMENDABLE INICIAR CON METOTREXATO SUBCUTÁNEO?[1]

Se recomienda valorar el uso de metotrexato (MTX) subcutáneo en pacientes con **alta actividad de la enfermedad** y en pacientes con **poca adherencia** al tratamiento oral, **polimedicados, obesos** y para evitar **errores posológicos.**

La administración subcutánea puede **aumentar la adherencia** al MTX.

¿CÓMO CAMBIAR DE MTX ORAL A SUBCUTÁNEO?[1]

Comenzar con la **misma dosis** teniendo en cuenta la siguiente conversión.

BIOEQUIVALENCIA DE METOTREXATO[2]

Dosis oral (mg)	**Dosis sc equivalente** (mg) (IC 95%)[a]	**Dosis sc recomendada** (mg)
10	8,3 (8,8-7,9)	10
15	13,2 (14-12,4)	15
20	15,3 (16,5-14,2)	15
25	17,7 (19,5-16,1)	20

IC: intervalo de confianza; mg: miligramo; sc: subcutánea.
[a] Combinación de abdomen y pierna.

ADMINISTRACIÓN:
1 VEZ A LA SEMANA

Methofill®

Metotrexato 50 mg/ml

INDICACIONES Y POSOLOGÍA

ADMINISTRACIÓN:
1 VEZ A LA SEMANA

INDICACIONES[3]

- **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.
- **Psoriasis grave** recalcitrante e incapacitante que no responde adecuadamente a otros tratamientos tales como la fototerapia, PUVA y retinoides.
- **Artritis psoriásica** grave en pacientes adultos.
- **Enfermedad de Crohn** leve a moderada, solo o en combinación con corticosteroides, en pacientes adultos refractarios o intolerantes a tiopurinas.

Methofill®

Metotrexato 50 mg/ml

INDICACIONES Y POSOLOGÍA

ADMINISTRACIÓN:
1 VEZ A LA SEMANA

POSOLOGÍA: ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDE[3]

DOSIS INICIAL RECOMENDADA: **7,5 mg/semana (vía SC)**

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.

⚠ Dosis semanal máxima: **25 mg**

POSOLOGÍA: FORMAS POLIARTRÍTICAS DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL[3]

DOSIS INICIAL RECOMENDADA: **10-15 mg/m² de ASC/semana**

Si no hay respuesta, aumentar la posología semanal hasta 20 mg/m² de ASC, una vez a la semana.

⚠ No está recomendado el uso en niños menores de 3 años de edad.

ASC: área de superficie corporal

Methofill®

Metotrexato 50 mg/ml

INDICACIONES Y POSOLOGÍA

ADMINISTRACIÓN:
1 VEZ A LA SEMANA

POSOLOGÍA: PACIENTES CON PSORIASIS VULGAR Y ARTRITIS PSORIÁSICA[3]

DOSIS DE PRUEBA: **5-10 mg** una semana antes del tratamiento para detectar reacciones adversas idiosincrásicas.

DOSIS INICIAL RECOMENDADA: **7,5 mg/semana**

Se aumentará la dosis paulatinamente. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, reducir la dosis paulatinamente hasta la **dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.**

⚠ Dosis semanal máxima: **25 mg**

POSOLOGÍA: ENFERMEDAD DE CROHN[3]

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN: **25 mg/semana.** La respuesta al tratamiento se puede esperar aproximadamente de 8 a 12 semanas después.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO: **15 mg/semana** administrados de forma subcutánea.

No existe suficiente experiencia en la **población pediátrica** para recomendar Methofill 50 mg/ml en esta población.

Methofill®

Metotrexato 50 mg/ml

INDICACIONES Y POSOLOGÍA

ADMINISTRACIÓN:
1 VEZ A LA SEMANA

AJUSTE DE DOSIS: PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL[3]

Methofill debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La **dosis debe ajustarse** de la siguiente manera:

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

AJUSTE DE DOSIS: PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA[3]

Si la bilirrubina es **> 5 mg/dl** (85,5 µmol/l) → el metotrexato está **contraindicado.**

AJUSTE DE DOSIS: PACIENTES ANCIANOS[3]

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.

AJUSTE DE DOSIS: PACIENTES CON DISTRIBUCIÓN EN UN TERCER ESPACIO[3]

(derrames pleurales, ascitis)

Puede ser necesario **reducir la dosis** o, en algunos casos, **suspender** la administración de metotrexato.

REFERENCIAS: 1. Tornero J, Calvo J, Ballina J, Belmonte MÁ, Blanco FJ, Caracuel MÁ, et al. Recommendations for the use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases. Reumatol Clin. 2018;14(3):142-9. **2.** Schiff MH, Sadowki P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2017;37(2):213-8. **3.** Ficha técnica autorizada de Methofill®. Versión vigente enero 2019.

Rubió

MUÉVETEconNOSOTROS

es una iniciativa de carácter científico que pone en marcha Laboratorios Rubió con el objetivo de contribuir a mejorar los servicios que reciben los profesionales de la salud en este campo.

www.mueveteconnosotros.com

Methofill®

Metotrexato 50 mg/ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Methofill 7,5 mg/0,15 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG, Methofill 10 mg/0,20 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG, Methofill 12,5 mg/0,25 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG, Methofill 15 mg/0,30 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG, Methofill 17,5 mg/0,35 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG, Methofill 20 mg/0,40 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG, Methofill 22,5 mg/0,45 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG, Methofill 25 mg/0,50 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG, Methofill 27,5 mg/0,55 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG, Methofill 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. Excipientes con efecto conocido: Cada jeringa precargada contiene <1 mmol de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable, jeringa precargada. Solución amarilla-marrón transparente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Methofill 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, 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.** Únicamente los médicos familiarizados con las distintas características del medicamento y con su mecanismo de acción deben prescribir Methofill. 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. En estos casos, es esencial que el médico suministre instrucciones detalladas para la administración. Methofill se administra **una vez a la semana**. Se debe informar claramente al paciente de que la administración se debe realizar una vez a la semana. Se recomienda elegir un día fijo de la semana que sea idóneo para recibir la inyección. 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 a la semana,** administrada por vía subcutánea. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y de la tolerabilidad del paciente, se puede aumentar la dosis inicial paulatinamente en 2,5 mg semanales. Por lo general, no se debería superar una dosis semanal de 25 mg. 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 a la semana. 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 a la semana. Sin embargo, si se aumenta la dosis, está indicado un control más frecuente. Debido a la escasez de datos sobre el uso intravenoso en niños y adolescentes, la administración parenteral se limita a la inyección subcutánea. Los pacientes con artritis idiopática juvenil deberán ser siempre derivados a un reumatólogo familiarizado con el tratamiento de niños/adolescentes. No está recomendado el uso en niños menores de 3 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia en esta población (ver sección 4.4). Posología en pacientes con psoriasis vulgar y artritis psoriásica: Se recomienda administrar por vía parenteral una dosis de prueba de 5 – 10 mg, una semana antes del tratamiento para detectar reacciones adversas idiosincrásicas. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato **una vez a la semana,** administrada por vía subcutánea. Se aumentará la dosis paulatinamente, pero por lo general, no deberá superar una dosis semanal de 25 mg de metotrexato. 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 Methofill 50 mg/ml en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en esta población. • **Dosis semanal máxima:** Se deberá aumentar la dosis según sea necesario, pero por lo general no deberá superar la dosis semanal máxima recomendada de 25 mg. En algunos casos excepcionales, podrá estar clínicamente justificada una dosis mayor, pero no deberá superar la dosis semanal máxima de 30 mg de metotrexato ya que la toxicidad aumentará notablemente. Pacientes con insuficiencia renal: Methofill debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse de la siguiente manera: Aclaramiento de la creatinina (ml/min) > 60, Dosis 100%; Aclaramiento de la creatinina (ml/min) 30 – 59, Dosis 50%; Aclaramiento de la creatinina (ml/min) < 30, No debe utilizarse Methofill. Ver sección 4.3. Pacientes con insuficiencia hepática: En caso necesario, el metotrexato debe administrarse con gran precaución a los pacientes con enfermedad hepática actual o previa significativa, especialmente si se debe al alcohol. Si la bilirrubina es > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), el metotrexato está contraindicado. Para consultar la lista completa de contraindicaciones, ver sección 4.3. Uso en pacientes de edad avanzada: En pacientes ancianos se debe considerar la reducción de la dosis debido a la disminución de las funciones hepática y renal, así como a la disminución de la reserva de folato que se produce en edades avanzadas. Uso en pacientes con distribución en un tercer espacio (derrames pleurales, ascitis): Como la semivida del metotrexato puede tener aumentada hasta 4 veces su duración normal en pacientes con distribución en un tercer espacio, puede ser necesario reducir la dosis o, en algunos casos, suspender la administración de metotrexato (ver secciones 5.2 y 4.4). Forma de administración: El medicamento es para un único uso. Methofill solución inyectable puede administrarse por vía subcutánea (en niños y adolescentes únicamente 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 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: • **Antes de comenzar o reinstaurar el tratamiento con metotrexato tras un período de descanso:** Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiografía de tórax y pruebas de la función renal. Si está clínicamente indicado, descartar tuberculosis y hepatitis. • **Durante el tratamiento (como mínimo una vez al mes durante los seis primeros meses y después cada tres meses):** Se debe considerar igualmente un aumento de la frecuencia de los reconocimientos al aumentar la dosis. 1. Exploración de la boca y la garganta para detectar alteraciones en las mucosas. 2. Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas. La supresión hematopoyética causada por el metotrexato puede presentarse de forma súbita y con dosis aparentemente seguras. Cualquier disminución marcada en el número de glóbulos blancos o de plaquetas obliga a retirar inmediatamente el medicamento y aplicar un tratamiento complementario adecuado. Se debe informar a los pacientes que comuniquen cualquier signo o síntoma indicativo de infección. A los pacientes que reciben simultáneamente otros medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida) se les debe hacer un estrecho seguimiento con hemogramas y número de plaquetas. 3. Estudios de la función hepática: Debe prestarse una especial atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no debe instaurarse o debe suspenderse si se presenta o desarrolla durante el tratamiento cualquier anomalía en las pruebas de la función hepática o en la biopsia hepática. Tales anomalías deben volver a la normalidad en dos semanas, momento en el que se podrá reinstaurar el tratamiento a criterio del médico. No hay pruebas que apoyen la realización de una biopsia hepática para la detección de toxicidad hepática en las indicaciones reumatológicas. En el caso de los pacientes con psoriasis, la necesidad de la biopsia hepática, antes y durante el tratamiento, es un asunto controvertido. Es necesario investigar más para determinar si las pruebas bioquímicas hepáticas seriadas o el propéptido del colágeno tipo III son suficientes para detectar una hepatotoxicidad. La evaluación debería hacerse caso por caso y diferenciar entre pacientes sin factores de riesgo y pacientes con factores de riesgo tales como antecedentes de consumo excesivo de alcohol, elevación persistente de las enzimas hepáticas, historia de enfermedad hepática, historia familiar de enfermedad hepática hereditaria, diabetes mellitus, obesidad, historia de exposición significativa a medicamentos o agentes hepatotóxicos y tratamiento prolongado con metotrexato o dosis acumulativas de 1,5 g o más. Control de las enzimas hepáticas séricas: 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%. En el caso de un aumento constante de las enzimas hepáticas, deberá considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Debido a su efecto potencialmente tóxico en el hígado, no se deben tomar otros medicamentos hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato a menos que sea claramente necesario y se evitará o reducirá en gran medida el consumo de alcohol (ver sección 4.5). Debe realizarse un control más estrecho de las enzimas hepáticas en pacientes que tomen otros medicamentos hepatotóxicos concomitantemente (p. ej., leflunomida). Esto mismo debe tenerse en cuenta con la administración simultánea de medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida). 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 insu-

ficiencia 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. La afectación pulmonar requiere un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con metotrexato. 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. Durante el tratamiento con metotrexato pueden reaparecer dermatitis inducidas por la radiación y quemaduras solares (reacciones de memoria). 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. Fertilidad y reproducción. • **Fertilidad.** Se ha comunicado que el metotrexato causa oligospermia, alteraciones de la menstruación y amenorrea en personas, durante el tratamiento y durante un breve periodo después de la interrupción del tramiento, y que causa alteraciones de la fertilidad que afectan a la espermatogénesis y la ovogénesis durante el periodo de administración, efectos que parecen ser reversibles al suspender el tratamiento. • **Teratogenicidad y riesgo para la reproducción.** El metotrexato causa embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por lo tanto, se deben explicar a las mujeres en edad fértil los posibles riesgos de efectos para la reproducción, aborto y malformaciones congénitas (ver sección 4.6). Se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar Methofill. Si se trata a mujeres sexualmente maduras, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos seis meses después. Para obtener información sobre los métodos anticonceptivos masculinos, ver sección 4.6. Sodio. Este medicamento contiene menos de 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 folato, dando lugar a toxicidad en forma de mielosupresión imprevisible grave y estomatitis. Si bien este efecto se puede reducir mediante la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante. 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. Probenecid, ácidos orgánicos débiles, pirazoles y antiinflamatorios no esteroideos. El probenecid, los ácidos orgánicos débiles como los diuréticos del asa y los pirazoles (fenilbutazona) pueden reducir la eliminación del metotrexato y provocar un aumento de las concentraciones séricas, induciendo una mayor toxicidad hematológica. Existe también una posibilidad de que la toxicidad aumente cuando se combinan bajas dosis de metotrexato y antiinflamatorios no esteroideos o salicilatos. Medicamentos que producen reacciones adversas en la médula ósea. En el caso de los tratamientos con medicamentos que pueden producir reacciones adversas en la médula ósea (p. ej., sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina), deberá prestarse atención a la posibilidad de una alteración importante de la hematopoyesis. Medicamentos que provocan una carencia de folato. La administración concomitante de productos que provocan una carencia de folato (p. ej., sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol) puede provocar un aumento de la toxicidad del metotrexato. Por tanto, se aconseja tener especial precaución cuando exista una carencia de ácido fólico. Productos que contienen ácido fólico o ácido folínico. Los preparados vitamínicos u otros productos que contienen ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden disminuir la eficacia del metotrexato. Otros medicamentos antirreumáticos. Por lo general, no se espera un aumento de los efectos tóxicos del metotrexato cuando se administra simultáneamente con otros medicamentos antirreumáticos (p. ej., sales de oro, penicilamina, hidroxicloroquina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina). Sulfasalazina. Aunque la combinación de metotrexato y sulfasalazina puede dar lugar a un aumento de la eficacia del metotrexato y, en consecuencia, a un aumento de las reacciones adversas debido a la inhibición de la síntesis del ácido fólico por parte de la sulfasalazina, estas reacciones adversas únicamente se han observado en casos individuales aislados a lo largo de varios estudios. Mercaptopurina. El metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de la mercaptopurina. La combinación de metotrexato y mercaptopurina puede, por lo tanto, requerir un ajuste de la dosis. Inhibidores de la bomba de protones. La administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol o el pantoprazol, puede dar lugar a interacciones: la administración concomitante de metotrexato y omeprazol ha provocado un retraso en la eliminación renal del metotrexato. En combinación con pantoprazol, se comunicó un caso de inhibición de la eliminación renal del metabolito 7-hidroximetotrexato con mialgias y escalofríos. Teofilina: El metotrexato puede disminuir el aclaramiento de la teofilina. Cuando se utilice 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 6 meses después de la interrupción de metotrexato. Los hombres no donarán semen durante el tratamiento ni durante los 6 meses posteriores a la suspensión de metotrexato. Embarazo. El metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones no oncológicas (ver sección 4.3). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con metotrexato o durante los seis meses siguientes, se debe prestar asesoramiento médico en relación al riesgo de efectos perjudiciales en el niño asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías para confirmar que el desarrollo fetal es normal. En estudios realizados en animales metotrexato ha mostrado toxicidad para la reproducción, en especial durante el primer trimestre (ver sección 5.3). El metotrexato ha demostrado un efecto teratógeno en humanos; se ha notificado que causa muerte fetal, abortos y/o anomalías congénitas (p. ej., craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central y relacionadas con las extremidades). El metotrexato es un potente teratógeno para el ser humano, con un mayor riesgo de abortos espontáneos, restricción del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo. Se han notificado abortos espontáneos en el 42,5 % de las mujeres embarazadas expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana), comparado con una tasa comunicada del 22,5 % en pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato. Se observaron malformaciones congénitas importantes en el 6,6 % de nacidos vivos de mujeres expuestas a un tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana) durante el embarazo, comparado con, aproximadamente, el 4 % de los nacidos vivos de pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato. No se dispone de datos suficientes sobre la exposición a metotrexato a dosis de más de 30 mg/semana durante el embarazo, pero caben esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas. En los casos en los que se interrumpió el tratamiento con metotrexato antes de la concepción, se han notificado embarazos normales. Lactancia. El metotrexato se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, metotrexato está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Por tanto, se debe suspender la lactancia antes y durante la administración de este fármaco. Fertilidad. El metotrexato afecta a la espermatogénesis y la ovogénesis y puede disminuir la fertilidad. Se ha notificado que metotrexato causa oligospermia, alteración de la menstruación y amenorrea en humanos . Estos efectos parecen ser reversibles, tras la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Durante el tratamiento pueden presentarse síntomas del sistema nervioso central tales como cansancio y mareos. La influencia de metotrexato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas más graves del metotrexato incluyen supresión de la médula ósea, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, toxicidad renal, neurotoxicidad, eventos tromboembólicos, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson. Las reacciones adversas del metotrexato observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) incluyen trastornos gastrointestinales tales como estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida de apetito y resultados anómalos en las pruebas de la función hepática, tales como elevación de los niveles de ALAT, ASAT, bilirrubina y fosfatasa alcalina. Otras reacciones adversas frecuentes son leucopenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, cansancio, somnolencia, neumonía, alveolitis intersticial/neumonitis a menudo asociada a eosinofilia, úlceras bucales, diarrea, exantema, eritema y prurito. Tabla de reacciones adversas. 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 parestesias en las extremidades, alteraciones del gusto (sabor metálico), convulsiones, meningismo, meningitis aséptica aguda, parálisis. Frecuencia no conocida: Encefalopatía/leucoencefalopatía. • **Trastornos oculares.** Raras: Trastornos visuales. Muy raras: Alteraciones de la visión, retinopatía. • **Trastornos cardíacos.** 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 carinii, 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: Fotosensibilización, caída del pelo, aumento de los nódulos reumáticos, 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. • **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Poco frecuentes: Artralgia, mialgia, osteoporosis. Raras: Fractura por estrés. Frecuencia no conocida: Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos). • **Trastornos renales y urinarios.** Poco frecuentes: Inflamación y ulceración de la vejiga urinaria, insuficiencia renal, alteración de la micción. Raras: Insuficiencia renal, oliguria, anuria, alteraciones electrolíticas. Frecuencia no conocida: Proteinuria. • **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Poco frecuentes: Inflamación y ulceración de la vagina. Muy raras: Pérdida de la libido, impotencia, ginecomastia, oligospermia, alteración de la menstruación, secreción vaginal. • **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Raras: Fiebre, trastornos en la cicatrización de las heridas. Muy raras: Lesión local (formación de abscesos estériles, lipodistrofia) en el lugar de administración tras la inyección intramuscular o subcutánea. Frecuencia no conocida: Astenia. **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. Cuando se administra el metotrexato por vía intramuscular, se pueden producir con frecuencia reacciones adversas locales (sensación de quemazón) o lesiones (formación de abscesos estériles, destrucción del tejido graso) en el lugar de administración. 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 de www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis.** a) Síntomas de sobredosis. La toxicidad del metotrexato afecta principalmente al sistema hematopoyético. b) Medidas terapéuticas en caso de sobredosis. El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar las reacciones adversas tóxicas del metotrexato. En casos de sobredosis accidental, debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular una dosis de folinato cálcico igual o mayor que la dosis recibida de metotrexato en el plazo de una hora y continuar su administración hasta que los niveles séricos del metotrexato sean inferiores a 10-7 mol/l. En los casos de sobredosis masiva, pueden ser necesarias la hidratación y la alcalinización de la orina para prevenir la precipitación del metotrexato o de sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal han demostrado mejorar la eliminación del metotrexato. Se ha comunicado un aclaramiento efectivo del metotrexato con hemodiálisis aguda, intermitente, usando un dializador de flujo alto. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Para más información consultar ficha técnica completa. **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. Período de validez.** 24 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar por debajo de 30 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. Además, jeringas precargadas prefijadas con protector de seguridad para la aguja. Los émbolos están compuestos de la varilla de émbolo con tapón de goma de clorobutilo. 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 o 4 jeringas con aguja de inyección subcutánea acoplada cubiertas con protectores de aguja rígidos. Además, las jeringas precargadas prefijadas vienen con protector de seguridad para la aguja. Todos los envases están disponibles con marcas de graduación cada 0,05 ml. El envase contiene la jeringa precargada con envase blister y una gasa impregnada en alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La forma de manipular y eliminar el producto se hará conforme a las directrices de otros preparados citotóxicos de acuerdo con la normativa local. El personal sanitario gestante no debe manipular ni administrar Methofill. 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. Los mejores lugares para la inyección son: la parte superior del muslo, el abdomen, salvo el área alrededor del ombligo. 1. Limpie el área que rodea al lugar seleccionado para la inyección (por ejemplo, con la gasa impregnada en alcohol que se incluye en la caja). 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. Presione el émbolo lentamente y uniformemente hasta haber administrado la dosis completa y el émbolo no se pueda presionar más. Mientras mantiene la presión sobre el émbolo, quite la jeringa de la piel en el mismo ángulo de 90 grados. El protector de seguridad para la aguja cubrirá la aguja al soltar el émbolo. El protector de seguridad para la aguja cubre la aguja después de la inyección para evitar una lesión por pinchazo. Esto no afecta el funcionamiento normal de la jeringa. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Accord Healthcare S.L.U.; World Trade Center; Moll de Barcelona, s/n; Edifici Est 6ª planta; 08039 Barcelona, España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80860, 80861, 80862, 80867, 80868, 80869, 80870, 80871, 80872, 80873. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Mayo 2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 01/2019. Methofill 7,5 mg/0,15 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710841-2; PVP: 10,46 € - PVP IVA: 10,88 €). Methofill 10 mg/0,20 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710842-9; PVP: 13,67 € - PVP IVA: 14,22 €). Methofill 12,5 mg/0,25 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710843-6; PVP: 17,10 € - PVP IVA: 17,78 €). Methofill 15 mg/0,30 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710896; PVP: 20,52 € - PVP IVA: 21,34 €). Methofill 17,5 mg/0,35 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710898-6; PVP: 23,94 € - PVP IVA: 24,90 €). Methofill 20 mg/0,40 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710899-3; PVP: 27,36 € - PVP IVA: 28,46 €). Methofill 22,5 mg/0,45 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710900-6; PVP: 29,42 € - PVP IVA: 30,6 €). Methofill 25 mg/0,50 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710901-3; PVP: 30,4 € - PVP IVA: 31,61 €). Methofill 27,5 mg/0,55 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710902-0; PVP: 30,91 € - PVP IVA: 32,14 €). Methofill 30 mg/0,60 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710903-7; PVP: 31,4 € - PVP IVA: 32,66 €). Methofill 7,5 mg/0,15 ml solución inyectable en 4 jeringas precargada EFG (CN 722115-9; PVP: 41,85 € - PVP IVA: 43,52 €). Methofill 10 mg/0,20 ml solución inyectable en 4 jeringas precargada EFG (CN 722104-3; PVP: 54,71 € - PVP IVA: 56,90 €). Methofill 12,5 mg/0,25 ml solución inyectable en 4 jeringas precargada EFG (CN 722105-0; PVP: 68,39 € - PVP IVA: 71,12 €). Methofill 15 mg/0,30 ml solución inyectable en 4 jeringas precargada EFG (CN 722106-7); PVP: 82,08 € - PVP IVA: 85,36 €). Methofill 17,5 mg/0,35 ml solución inyectable en 4 jeringas precargada EFG (CN 722107-4; PVP: 95,75 € - PVP IVA: 99,58 €). Methofill 20 mg/0,40 ml solución inyectable en 4 jeringas precargada EFG (CN 722109-8; PVP: 102,37 € - PVP IVA: 106,47 €). Methofill 22,5 mg/0,45 ml solución inyectable en 4 jeringas precargada EFG (CN 722110-4; PVP: 117,68 € - PVP IVA: 122,39 €). Methofill 25 mg/0,50 ml solución inyectable en 4 jeringas precargada EFG (CN 722111-1; PVP: 109,40 € - PVP IVA: 113,77 €). Methofill 27,5 mg/0,55 ml solución inyectable en 4 jeringas precargada EFG (CN 722118-8; PVP: 111,20 € - PVP IVA: 115,65 €). Methofill 30 mg/0,60 ml solución inyectable en 4 jeringas precargada EFG (CN 722113-5; PVP: 125,61 € - PVP IVA: 130,63 €). Con receta médica. Aportación del beneficiario especial. Financiado por la seguridad social.