



VADEMÉCUM

Rubió en
DIGESTIVO



Rubió



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

Resincolestiramina®

Colestiramina 4g

Tratamiento del prurito colestásico
Hipercolesterolemia

Nueva indicación

Diarrea por ácidos biliares (DAB)



Gelsectan®

Normaliza la permeabilidad
intestinal

Methofill®

Metotrexato

Methofill®

Pen Metotrexato

Metotrexato en la
enfermedad de Crohn:
La respuesta de confianza
frente a diferentes
situaciones clínicas

Delcrin®

Colecalciferol (Vitamina D₃)

La vitamina D, la tierra y el sol





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

Indicaciones

- Diarrea por ácidos biliares
- El prurito colestásico
- Hipercolesterolemia

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®



Resincolestiramina®

Colestiramina 4g

Nueva indicación

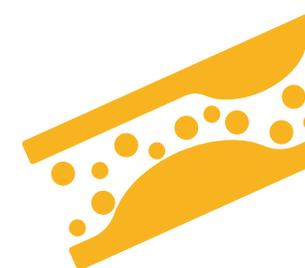
Diarrea por ácidos biliares (DAB)



Tratamiento del prurito colestásico



Hipercolesterolemia





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

Indicaciones

- Diarrea por ácidos biliares
- El prurito colestásico
- Hipercolesterolemia

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®



Resincolestiramina®

Colestiramina 4g

Único en España con
Indicación:



Diarrea causada por malabsorción de ácidos biliares asociada a enfermedad de Crohn, resección intestinal o vagotomía u otras situaciones que provoquen un exceso de ácidos biliares en el intestino¹

Sin prisas se vive mejor

La DAB es una patología infradiagnosticada y actualmente se estima que afecta aproximadamente al 1% de la población occidental²

DAB: Diarrea por ácidos biliares.



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

Indicaciones

• Diarrea por ácidos biliares

• El prurito colestásico

• Hipercolesterolemia

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®



EL PRURITO COLESTÁSICO (1ª parte)

Resincolestiramina®

Colestiramina 4g

- **El prurito puede desarrollarse en cualquier enfermedad colestásica³.**

PREVALENCIA³⁻⁷

- Colestasis intrahepática del embarazo (CIE): **100%**
- Colangitis biliar primaria (CBP): hasta **80%**
- Obstrucción biliar maligna (OBM): hasta el **45%**
- Obstrucción biliar benigna (OBB): **16%**
- Infecciones crónicas de hepatitis C: **5-15%**



CONSECUENCIAS

El prurito es un síntoma que puede ser grave y condicionar la vida de los pacientes⁵.



Privación del sueño



Trastornos emocionales



Calidad de vida



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

Indicaciones

- Diarrea por ácidos biliares
- El prurito colestásico
- Hipercolesterolemia

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®



EL PRURITO COLESTÁSICO

(2ª parte)



Resincolestiramina®

Colestiramina 4g

- La presencia de prurito asociado a las situaciones de colestasis se ha relacionado con el **defecto en la excreción biliar de determinadas sustancias pruritógenas** de producción hepática, con su consiguiente acumulación a nivel plasmático y tisular⁸.

¿Cómo puede contribuir la resincolestamina?

- La colestiramina actúa formando **complejos iónicos no absorbibles** con los ácidos biliares, que son excretados por las heces. Con ello, una parte de los ácidos biliares producidos en el hígado son eliminados, motivo por el cual tiene lugar un proceso bioquímico compensatorio, a expensas del colesterol circulante en sangre¹.



Referencias – Ficha técnica





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

Indicaciones

- Diarrea por ácidos biliares
- El prurito colestásico
- Hipercolesterolemia

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®



EL PRURITO COLESTÁSICO (3ª parte)



Resincolestiramina® Colestiramina 4g

La colestiramina es el tratamiento de primera línea recomendado por las principales guías para el prurito colestásico^{7,9-11}

- La colestiramina no se absorbe en el tracto gastrointestinal³.
- Carece de efectos adversos sistémicos¹².

ENFOQUE ESCALONADO DEL TRATAMIENTO DEL PRURITO EN LA CBP^{7†}

RECOMENDACIONES GENERALES

- Humectantes para la piel
- Recubrimientos refrescantes y húmedos
- Evitar el contacto con factores exacerbadores
- Ropa poco ajustada
- Mantener las uñas cortas
- Usar antihistamínicos a la hora de acostarse como sedantes suaves.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO/CLÍNICO

Agente de 1ª línea COLESTIRAMINA

Agentes de 2ª línea

- Rifampicina*
- Naltrexona*
- Sertralina*

Otros tratamientos

- Fibratos*
- Drenaje nasobiliar
- Naloxona*
- MARS
- Fototerapia
- Plasmaféresis

Trasplante de hígado

- Excelente opción para pacientes con ESLD y prurito
- Pacientes sin disfunción hepática significativa requieren puntos de excepción

CBP: Colangitis biliar primaria; ESLD: enfermedad hepática en etapa terminal; MARS: sistema de recirculación con adsorbentes moleculares.

* Fármacos sin indicación para el tratamiento del prurito.

† Adaptado de Carrion et al⁷.



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

Indicaciones

- Diarrea por ácidos biliares
- El prurito colestásico
- Hipercolesterolemia

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

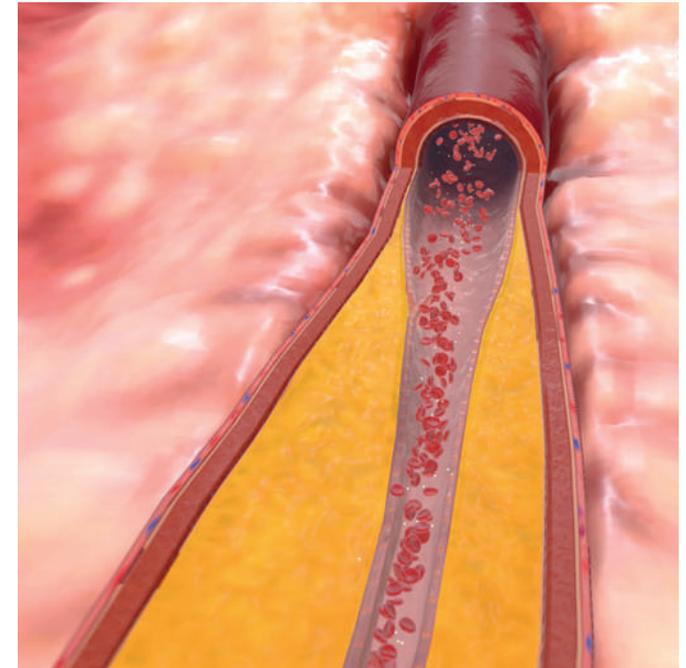


HIPERCOLESTEROLEMIA

- **Tratamiento de la hipercolesterolemia¹:** reducción de niveles elevados de colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar, o secundaria como complemento a la dieta y a otros tratamientos cuando la respuesta a estas medidas es inadecuada.

Resincolestiramina®

Colestiramina 4g





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

Indicaciones

- Diarrea por ácidos biliares
- El prurito colestásico
- Hipercolesterolemia

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®



PRESENTACIÓN



Resincolestiramina®

Colestiramina 4g

- Caja de 50 sobres de 4 g.
- Polvo blanco o blanco-crema, olor apreciable a fresa y sabor ligeramente dulce.
- Polvo para suspensión oral.



Sin sorbitol



Olor apreciable a fresa y sabor ligeramente dulce



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

Indicaciones

- Diarrea por ácidos biliares
- El prurito colestásico
- Hipercolesterolemia

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®



DOSIS Y MODO DE EMPLEO³

(1ª parte)

Resincolestiramina®

Colestiramina 4g

POSOLOGÍA: DOSIS RECOMENDADA



Diarrea por ácidos biliares

1 sobre
(4 g de colestiramina)

entre 3 y 6 veces al día
(equivalente a 12-24 g de colestiramina al día)

Prurito colestásico / hipercolesterolemia

1 sobre
(4 g de colestiramina)

entre 3 y 4 veces al día
(equivalente a 12-16 g de colestiramina al día)



La **dosis inicial** se debe calcular en base a la siguiente fórmula:

$$\text{Colestiramina (g)} = [\text{Peso del niño (Kg)} \times \text{dosis adulto (g)}] / 70 \text{ Kg}$$

Posteriormente la dosis se puede aumentar gradualmente hasta el nivel deseado para un control efectivo.

1/2 sobre
(2 g de colestiramina)

entre 2 y 4 veces al día
(equivalente a 4-8 g de colestiramina al día)

*Para niños mayores de 12 años, se recomienda seguir la posología de adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños menores de 6 años



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

Indicaciones

- Diarrea por ácidos biliares
- El prurito colestásico
- Hipercolesterolemia

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®



DOSIS Y MODO DE EMPLEO³

(2ª parte)

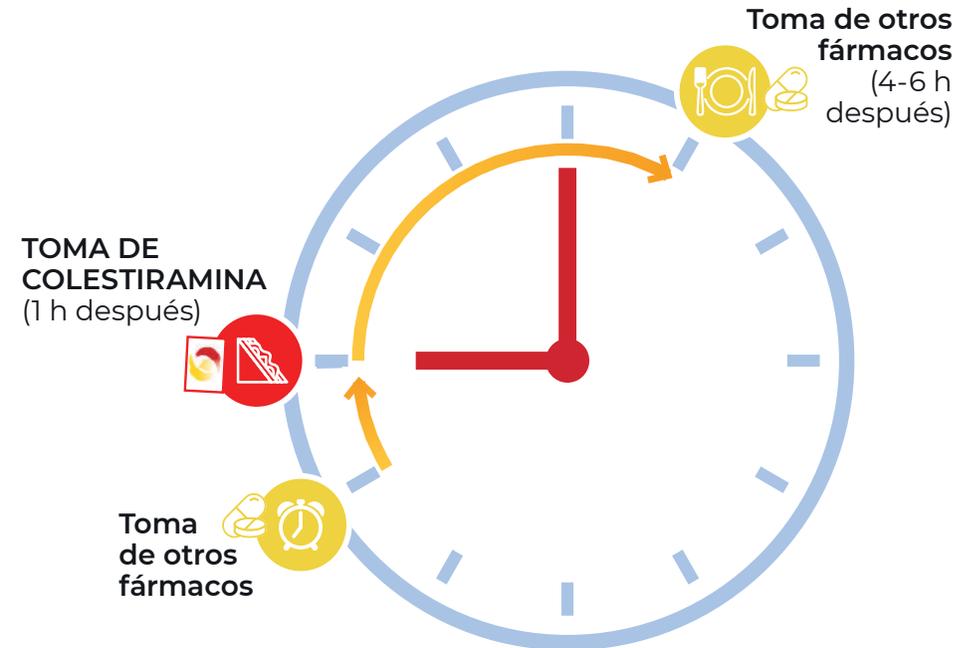
MODO DE EMPLEO

- Tomar 1 h después de otros fármacos y al menos 4 h antes de la ingesta de otros fármacos, por el riesgo de interacción³.
- La dosis de medicamento prescrita se debe añadir a medio vaso de agua, leche o zumo de frutas, y se debe tomar por vía oral antes de las comidas. Debe agitarse antes de su administración.
- Resincolestiramina nunca debe tomarse en su forma seca (polvo)



Resincolestiramina®

Colestiramina 4g





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

Indicaciones

- Diarrea por ácidos biliares
- El prurito colestásico
- Hipercolesterolemia

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®



PUNTOS CLAVE

4 razones para prescribir

1

Dosis de 4g¹

Única presentación disponible de 4g

2

Sin sorbitol¹

3

**Seguridad y eficacia
demostrada clínicamente^{1,5,11,13}**

4

Sin efectos adversos sistémicos¹²

Resincolestiramina®
Colestiramina 4g



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

Indicaciones

- Diarrea por ácidos biliares
- El prurito colestásico
- Hipercolesterolemia

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

REFERENCIAS

1. Ficha técnica de colestiramina. Disponible en: : https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/49340/49340_ft.pdf
2. Walters JRF, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2010;3(6):349.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-67.
4. Hegade VS, Mells GF, Fisher H, Kendrick S, DiBello J, Gilchrist K, et al; UK-PBC Consortium. Pruritus Is Common and Undertreated in Patients With Primary Biliary Cholangitis in the United Kingdom. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(7):1379-87.
5. Düll MM, Kremer AE. Newer Approaches to the Management of Pruritus in Cholestatic Liver Disease. *Curr Hepatology Rep*. 2020;9:86-95.
6. Düll MM, Kremer AE. Treatment of Pruritus Secondary to Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21:48.
7. Carrion AF, Rosen JD, Levy C. Understanding and Treating Pruritus in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2018;22(3):517-32.
8. Terán A, Fábrega E, Pons-Romero F. Prurito asociado a colestasis. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(4):313-322.
9. MEuropean Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-72.
10. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):34-60.
11. Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:22.
12. Pintó X, Zúñiga M. Tratamiento de la hipercolesterolemia y prevención de las enfermedades cardiovasculares mediante la inhibición de la reabsorción de ácidos biliares con resincolestiramina. *Clínica e investigación en arterioesclerosis*. 2011;23:9-16.
13. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2022;75(4):1012-1013.

Resincolestiramina®

Colestiramina 4g





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

Indicaciones

- Diarrea por ácidos biliares
- El prurito colestásico
- Hipercolesterolemia

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

Resincolestiramina® Colestiramina 4g

FICHA TÉCNICA (1ª parte)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Resincolestiramina 4 g polvo para suspensión oral. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada sobre contiene 4 g de colestiramina (base anhidra). Excipiente(s) con efecto conocido: Cada sobre contiene 22,74 mg de propilenglicol (E 1520) (como alginato). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo blanco o blanco-crema, olor apreciable a fresa y sabor ligeramente dulce. Polvo para suspensión oral. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la hipercolesterolemia: reducción de niveles elevados de colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar, o secundaria como complemento a la dieta y a otros tratamientos cuando la respuesta a estas medidas es inadecuada. Prurito asociado con obstrucción biliar parcial o cirrosis biliar primaria. Diarrea causada por malabsorción de ácidos biliares asociada a enfermedad de Crohn, resección intestinal o vagotomía u otras situaciones que provoquen un exceso de ácidos biliares en el intestino. **4.2. Posología y forma de administración: POSOLOGÍA: Adultos:** Para el tratamiento de la hipercolesterolemia y prurito asociado con obstrucción biliar parcial o cirrosis biliar primaria, la dosis recomendada es de 4 g de colestiramina (un sobre) administrado entre 3 y 4 veces al día (equivalente a 12 -16 g de colestiramina al día). Para el tratamiento de la diarrea por malabsorción de ácidos biliares, la dosis recomendada es de 4 g de colestiramina (un sobre) administrado entre 3 y 6 veces al día (equivalente a 12- 24 g de colestiramina al día). Esta dosificación se adaptará de acuerdo con las necesidades y respuesta del paciente. Si no se observa ninguna respuesta en 3 días se debe valorar iniciar un tratamiento alternativo. Al comienzo del tratamiento se pueden presentar efectos adversos o molestias gastrointestinales por lo que se debe comenzar el tratamiento con una dosis mínima y aumentar la dosis gradualmente cuando sea necesario. **Población pediátrica:** Para el tratamiento de la hipercolesterolemia y prurito asociado con obstrucción biliar parcial o cirrosis biliar primaria, la dosis recomendada es de 2 g de colestiramina (medio sobre) entre 2 y 4 veces al día (equivalente a 4-8 g de colestiramina al día), si bien es preferible administrar la dosis total diaria en sólo 2 tomas, antes del desayuno y de la cena. Para el tratamiento de la diarrea por malabsorción de ácidos biliares, la dosis inicial para población pediátrica (6-12 años) se debe calcular en base a la siguiente fórmula: Colestiramina (g) = [Peso del niño (Kg) x dosis adulto (g)] / 70 Kg. Para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales potenciales, es deseable comenzar el tratamiento en niños con una dosis diaria baja de Resincolestiramina. Posteriormente la dosis se puede aumentar gradualmente hasta el nivel deseado para un control efectivo. La duración del tratamiento de la diarrea por malabsorción de ácidos biliares dependerá del grado de diarrea y las características de la misma. Si la diarrea persiste más de 3 días después de haber iniciado el tratamiento, se deberá evaluar un cambio en la posología o considerar otro tratamiento. Para niños mayores de 12 años, se recomienda seguir la posología de adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños menores de 6 años. **FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía oral. Resincolestiramina nunca debe tomarse en su forma seca (polvo) (ver sección 4.4). La dosis de medicamento prescrita se debe añadir a medio vaso de agua, leche o zumo de frutas, y se debe tomar por vía oral antes de las comidas. Debe agitarse antes de su administración Colestiramina puede interactuar con otros medicamentos, para los que se recomienda administrarlos al menos 1 hora antes ó 4 a 6 horas después de la toma de colestiramina (ver sección 4.5). **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Obstrucción biliar completa. Embarazo y lactancia (ver sección

4.6). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Resincolestiramina nunca debe tomarse como polvo seco, por el peligro de provocar un espasmo esofágico o distress respiratorio. No deben administrarse otros fármacos por vía oral durante el periodo comprendido entre una hora antes y 4-6 horas después de la administración de Resincolestiramina por el riesgo de interacción (ver sección 4.5). Cuando se utiliza la colestiramina como terapia única no mejora la hipertrigliceridemia, pudiendo incluso elevar los triglicéridos en suero, por lo general de forma transitoria. A dosis elevadas, la colestiramina puede interferir con la absorción normal de las grasas. También puede interferir con la absorción de vitaminas liposolubles de la dieta (A, D, E y K). Si se utiliza Resincolestiramina durante periodos prolongados se debe considerar la administración de suplementos de estas vitaminas, especialmente la vitamina K ya que su déficit puede dar lugar a hipoprotrombinemia. (Ver sección 4.8 Reacciones adversas). Con administraciones durante periodos de tiempo prolongado se ha observado también una reducción del folato sérico o eritrocitario. En estos casos, deberá evaluarse la posibilidad de administrar suplementos de ácido fólico. Debido al aumento del radical hidrocloreuro, dosis elevadas de colestiramina podrían producir acidosis hiperclorémica en algunos pacientes. El medicamento puede aumentar la excreción urinaria de calcio y, por tanto, y debido a la posible interferencia con la absorción de la Vitamina D puede aumentar el riesgo de osteoporosis. Colestiramina puede inducir o agravar el estreñimiento preexistente o condiciones relacionadas como las hemorroides. En pacientes con estreñimiento deberá reducirse la dosis de colestiramina. En pacientes con enfermedad coronaria en los que deben evitarse esfuerzos en la defecación, la dosis deberá ajustarse adecuadamente para prevenir el estreñimiento. Para contrarrestar el estreñimiento se debe aumentar la ingesta de líquidos y de fibra dietética. La colestiramina debe administrarse con precaución en pacientes con úlcera péptica activa o con historia previa de úlcera previa, ya que podría provocar una exacerbación. Se recomienda realizar periódicamente controles séricos de colesterol y triglicéridos. **Resincolestiramina contiene propilenglicol y sodio:** Este medicamento contiene 22,74 mg de propilenglicol (E 1520) (como alginato) en cada sobre. La administración conjunta con cualquier sustrato para la alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en recién nacidos. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Las resinas de intercambio iónico como colestiramina pueden interferir la absorción de fármacos que se administren por vía oral, pudiendo verse disminuida su actividad terapéutica. La circulación enterohepática puede estar disminuida. Existen datos clínicos de esta interacción de colestiramina con los siguientes medicamentos, para los que se recomienda administrarlos al menos 1 hora antes ó 4 a 6 horas después de la toma de colestiramina: • Amiodarona: disminución de los niveles plasmáticos (50%) de amiodarona. • Analgésicos (paracetamol): disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol. • Anticoagulantes (warfarina): aumento del efecto anticoagulante por disminución de la absorción de vitamina K con colestiramina, con riesgo de hemorragias y prolongación del tiempo de protrombina. • Antidepresivos (doxepina, imipramina): reducción de los niveles plasmáticos (23%) de imipramina. Pérdida del control terapéutico de la depresión. • Antidiabéticos (glicipizida): disminución del 29% en el área bajo la curva de la sulfonilurea. • Barbitúricos: disminución de la absorción. • Antiinflamatorios (diclofenaco, fenilbutazona, ibuprofeno): reducción de la biodisponibilidad en 62% y 26% y su concentración sérica máxima en un 75% y 34% respectivamente. • Antiinflamatorios tipo oxicam (meloxicam,





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

Indicaciones

- Diarrea por ácidos biliares
- El prurito colestásico
- Hipercolesterolemia

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®



FICHA TÉCNICA (2ª parte)



Resincolestiramina® Colestiramina 4g

piroxicam, tenoxicam): disminución de la semivida de eliminación en 35%, 40% y 52%, respectivamente. • Antimaláricos (cloroquina): disminución de la absorción (30%) de cloroquina. • Betabloqueantes (propranolol): disminución de los niveles plasmáticos máximos (56%) y del área bajo la curva (30%) de propranolol. • Cardiotónicos (digoxina y otros glucósidos): reducción de la vida media del cardiotónico en más del 50%. • Corticosteroides (hidrocortisona): disminución del área bajo la curva de hidrocortisona, con disminución de su efecto. • Diuréticos tiazídicos (furosemida, hidroclorotiazida): disminución de la biodisponibilidad del diurético y de su actividad terapéutica. • Estrógenos y progestágenos: disminución del efecto por reducción de la circulación enterohepática. • Estatinas (fluvastatina, pravastatina): posible reducción de los niveles plasmáticos de la estatina con el consiguiente riesgo de disminución de la actividad hipolipemiente, si bien, la práctica clínica parece indicar lo contrario. Se recomienda, no obstante, administrar la estatina una hora antes o cuatro horas después de la resina. • Loperamida: inhibición del efecto de la loperamida. • Metronidazol: disminución de la biodisponibilidad (21%) de metronidazol. • Micofenolato mofetilo: posible disminución de hasta un 40% en el AUC de micofenolato mofetilo. • Raloxifeno: disminución de la absorción en un 40%. • Sulindaco: disminución de la biodisponibilidad absoluta de sulindaco (78%) y de su metabolito (74%). • Tetraciclinas: disminución del área bajo la curva (56%) de la tetraciclina. • Hormonas tiroideas (levotiroxina, liotiroxina): inhibición del efecto tiroideo. • Ácido valproico: disminución del área bajo la curva (10%) y de las concentraciones plasmáticas máximas (48%) del antiepiléptico. • Acarbosa: Posible potenciación de los efectos de acarbosa con incremento del riesgo de hipoglucemia. La colestiramina también disminuye la absorción de las vitaminas liposolubles A, D y K. Si se administra la colestiramina durante periodos prolongados, se deberá valorar la administración suplementaria de vitaminas liposolubles. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia:** No se ha establecido la seguridad de Resincolestiramina durante el embarazo y la lactancia. Resincolestiramina no debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia. Aunque las resinas de intercambio no se absorben sistémicamente, por lo que no es probable que causen daño al feto, al interferir con la absorción de vitaminas liposolubles podrían producirse efectos adversos en el feto o en el neonato. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Resincolestiramina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas:** Las reacciones adversas gastrointestinales son las que aparecen con mayor frecuencia. La reacción adversa observada más frecuentemente es el estreñimiento. El estreñimiento, puede favorecer la aparición de fecaloma (impacción fecal) y puede agravar la sintomatología de hemorroides preexistentes. Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las categorías de frecuencia asociadas con las

siguientes reacciones adversas son cálculos aproximados. Para la mayoría de la reacciones, no se dispone de datos adecuados para estimar su incidencia. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Frecuencia no conocida: hipoprotrombinemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Poco frecuentes: apetito disminuido. Frecuencia no conocida: acidosis hiperclorémica, osteoporosis, secundaria a la disminución en la absorción de calcio y vitamina D. **Trastornos vasculares:** Frecuencia no conocida: hemorragia. El uso crónico de Resincolestiramina puede asociarse a una mayor tendencia a la aparición de hemorragias debidas a hipoprotrombinemia secundaria a déficit de vitamina K por disminución de su absorción. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: hiperclorhidria, dolor abdominal, diarrea, esteatorrea (a dosis altas), prurito lingual, prurito anal. Raras: fecaloma. Frecuencia no conocida: hemorroides. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuencia no conocida: eritema. **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis:** En caso de ingestión de elevadas cantidades existe el riesgo potencial de obstrucción intestinal grave. El tratamiento dependerá del grado y localización de la obstrucción. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** Para más información consultar ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:** **6.1. Lista de excipientes:** Carboximetilcelulosa, alginato de propilenglicol, sílice coloidal, sacarina sódica y aroma de fresa (composición del aroma de fresa: preparado aromatizante, maltodextrina y almidón de tapioca químicamente modificado). **6.2. Incompatibilidades:** Debido a sus propiedades absorbentes intestinales no deben tomarse otros fármacos por vía oral desde una hora antes hasta 4 a 6 horas después de la ingestión de la resina. **6.3. Periodo de validez:** 5 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Envases de 50 sobres (complejo papel – polietileno – aluminio – polietileno). **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial para su eliminación. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Laboratorios Rubió, S. A. C/ Industria, 29, Polígono Industrial Comte de Sert 08755 Castellbisbal – Barcelona España. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 49.340. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 07 junio 1971. Fecha de la última renovación: 01 julio 2008. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Febrero 2023. (CN: 824284; PVP: 26,94€ - PVP IVA: 28,02€). Con receta médica. Aportación normal. Financiado por la Seguridad Social. Tratamiento de larga duración.



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

Descripción e indicación

Ventajas

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

METHOFILL®

DELCRIN®



DESCRIPCIÓN E INDICACIÓN



Gelsectan®

Normaliza la permeabilidad intestinal¹

GELSECTAN® está indicado para restablecer la función intestinal en pacientes que sufren alteraciones debidas al Síndrome del Intestino Irritable (SII), que pueden estar relacionadas con la hipersensibilidad intestinal o la ingestión de algunos medicamentos, para aliviar y prevenir síntomas como la diarrea crónica o recurrente, la distensión abdominal, el dolor, la hinchazón y la flatulencia².



ÚNICO Normalizador de la Permeabilidad Intestinal Reconocido
en la guía sobre el Síndrome del Intestino Irritable
por la Asociación Española de Gastroenterología (AEG)¹



Referencias – Instrucciones



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

Descripción e indicación

Ventajas

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

METHOFILL®

DELCRIN®



VENTAJAS



Gelsectan®

GELSECTAN® es una opción de tratamiento no farmacológico seguro y eficaz para el tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea (SII-D)³

- Induce la **remisión de la diarrea** en la mayoría de pacientes con SII-D (**p=0,0019**).
- Mejora significativamente el **dolor y la distensión abdominal**.
- Mejora la **calidad de vida** y el **estado general de salud**.
- GELSECTAN® es **bien tolerado**.

GELSECTAN® es efectivo y seguro a largo plazo, mejorando los síntomas de SII-D desde el primer mes y manteniendo esta respuesta mientras dura el tratamiento⁴



Referencias – Instrucciones



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

Descripción e indicación

Ventajas

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

METHOFILL®

DELCRIN®



PRESENTACIÓN

- Blísters de 15 y 60 cápsulas para uso adulto².



Gelsectan®

Normaliza la permeabilidad intestinal¹





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

Descripción e indicación

Ventajas

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

METHOFILL®

DELCRIN®



DOSIS Y MODO DE EMPLEO



Normaliza la permeabilidad intestinal¹

DOSIS:



1-2 cápsulas, según la gravedad de los síntomas, 2 veces al día



Antes del desayuno



Antes de la cena

- Ingerir la cápsula con líquidos².
- 1 o 2 cápsulas, según la gravedad de los síntomas, dos veces al día (por la mañana antes del desayuno y por la noche antes de la cena) durante 2 a 4 semanas².
- El tratamiento puede mantenerse si es necesario².





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

Descripción e indicación

Ventajas

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

METHOFILL®

DELCRIN®



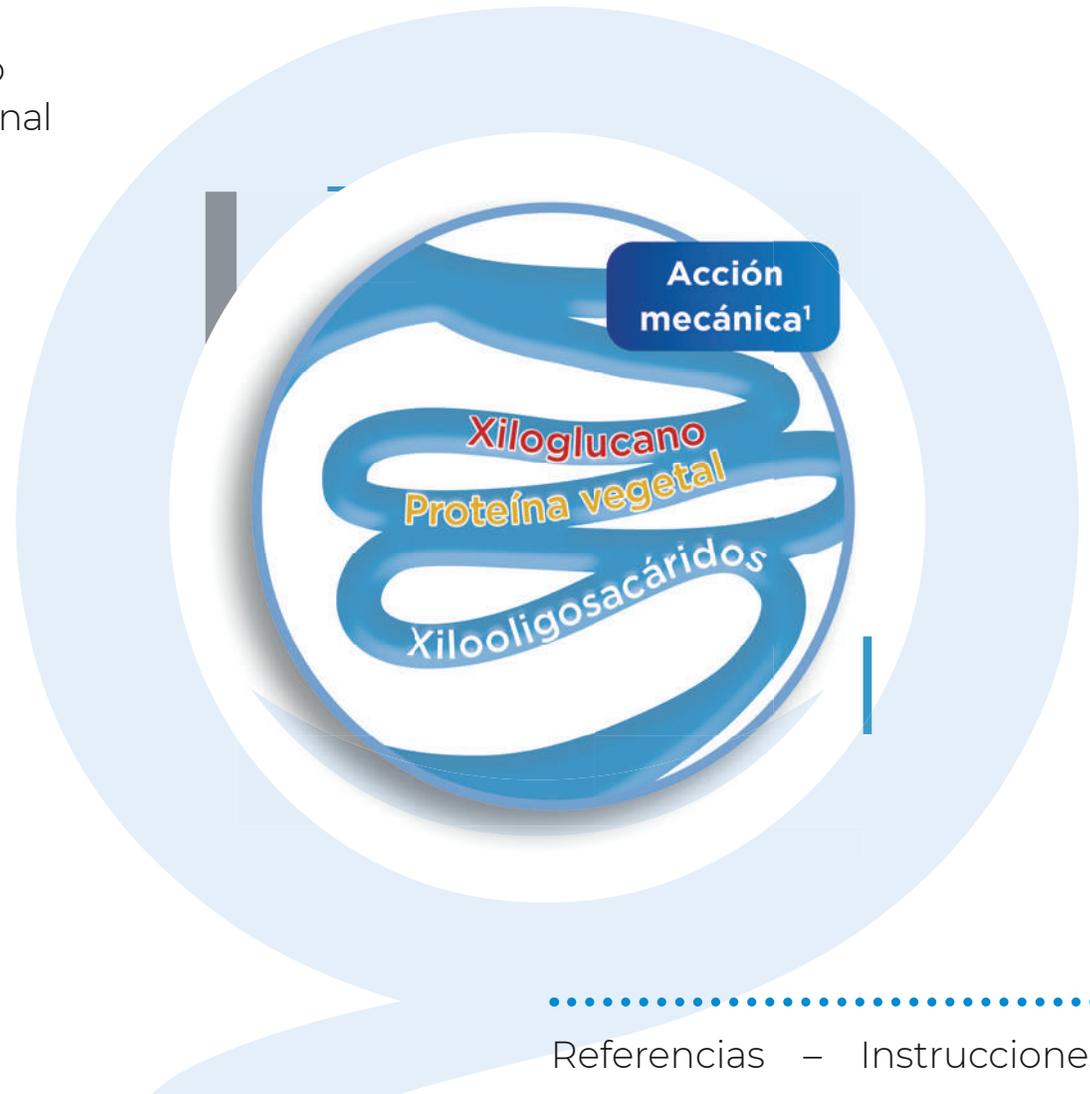
PUNTOS CLAVE

- **Restaura la función intestinal** en pacientes con Síndrome de Intestino Irritable (SII), hipersensibilidad intestinal o tras la ingesta de fármacos².
- Dirigido al **alivio y prevención de diarrea crónica o recidivante²**.
- Mejora los síntomas de **tensión abdominal, dolor, hinchazón y flatulencia²**.
- **Acción mecánica¹**. Puede administrarse simultáneamente con tratamientos farmacológicos².



Gelsectan®

Normaliza la permeabilidad intestinal¹





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

Descripción e indicación

Ventajas

Presentación

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

METHOFILL®

DELCRIN®



REFERENCIAS

1. Balboa A, Ciriza C, Delgado-Aros S, Fernández-Bañares F, Mearin F, Mínguez F, et al. Documento de actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre el síndrome del intestino irritable. Asociación Española de Gastroenterología, 2017. Disponible en: <https://www.aegastro.es/documents/pdf/Guia-de-Pr%C3%A1ctica-Cl%C3%ADnica-sobre-S%C3%ADndrome-de-intestino-irritable.pdf>. Último acceso junio 2022.
2. Instrucciones de uso GELSECTAN®.
3. Trifan A, Burta O, Tiuca N, Petrisor DC, Lenghel A, Santos J. Efficacy and safety of Gelsectan for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised, crossover clinical trial. United European Gastroenterol J. 2019;7(8):1093-1101.
4. de Los Rios CC, Falcón BS, Arguelles-Arias F, Pérez E, Teruel C, Geijo F, Rey E. Long-term safety and efficacy study of a medical device containing xyloglucan, pea protein reticulated with tannins and xylo-oligosaccharides, in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Therap Adv Gastroenterol. 2021;14:17562848211020570.

INSTRUCCIONES DE USO

INDICACIÓN. GELSECTAN® está indicado para restablecer la función intestinal en pacientes que sufren alteraciones debidas al Síndrome del Intestino Irritable (SII), que pueden estar relacionadas con la hipersensibilidad intestinal o la ingestión de algunos medicamentos, para aliviar y prevenir síntomas como la diarrea crónica o recurrente, la distensión abdominal, el dolor, la hinchazón y la flatulencia. **PRESENTACIONES.** Blíster con quince o sesenta cápsulas para uso adulto. **COMPOSICIÓN.** Xiloglucano, Proteína de Guisante y Extracto de Semilla de Uva, Xilo-oligosacáridos, Estearato de Magnesio (origen vegetal) y Sílice Precipitada Amorfa. **INSTRUCCIONES DE USO.** Ingerir la cápsula con líquidos. Dosis. 1 o 2 cápsulas, según la gravedad de los síntomas, dos veces al día (por la mañana antes del desayuno y por la noche antes de la cena) durante 2 a 4 semanas. El tratamiento puede mantenerse si es necesario. **ADVERTENCIAS.** - No es necesaria la consulta con un profesional de la salud antes de usar el producto. Sin embargo, dicha consulta es aconsejable en caso de síntomas graves o persistentes, o cuando existen dudas sobre el diagnóstico, principalmente en personas de edad avanzada. - Este producto sanitario no es un tratamiento farmacológico. Si un profesional de la salud instaura un tratamiento farmacológico, este producto sanitario puede administrarse simultáneamente con él. - Aunque no se conocen efectos secundarios, se recomienda que el producto no se utilice durante el embarazo o en los primeros meses de lactancia, a menos que un profesional de la salud indique lo contrario. - No utilice el producto después de la fecha de caducidad impresa en el estuche. - No utilice el producto si el blíster estuviera abierto o dañado. - No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar. - Mantenga el producto fuera del alcance de los niños. **CONTRAINDICACIONES.** GELSECTAN no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida al xiloglucano o cualquier otro ingrediente del producto incluido en la composición. Cuidemos el medio ambiente. No tire el envase a la basura, colabore a su reciclado depositándolo en el punto SIGRE de la farmacia.



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



METOTREXATO EN CROHN

(1ª parte)

Paralelismo entre la EC y las enfermedades reumáticas

Hay un cierto paralelismo entre la EC y las enfermedades reumáticas en el sentido de que comparten¹⁻⁶:

- Ciertos loci de **susceptibilidad genética**
- **Mecanismos inflamatorios** responsables del daño tisular
- Historia natural **discapacitante**
- Estrategia terapéutica **“treat to target”**
- La **respuesta terapéutica** a los mismos tipos de fármacos.

Por ello, no es de extrañar que diversos fármacos, como salicilatos, corticoides, agentes biológicos anti-TNF^{1,7} y también **metotrexato (MTX)** se utilicen en ambas enfermedades; ya sea **de forma individual o combinada**^{1,7,8}:

El objetivo de estos fármacos es conseguir inducir la remisión de la enfermedad y mantenerla inactiva^{1,8}

EC: enfermedad de Crohn.

Methofill®
Metotrexato

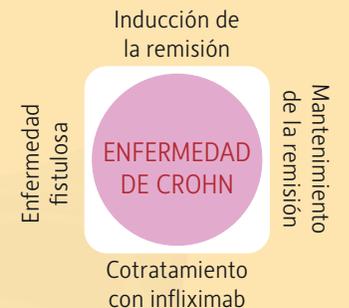
Methofill®
Pen Metotrexato

Papel del MTX en la EC:

RECOMENDACIONES

En la EC, la utilización del MTX puede contemplarse en diversas situaciones como¹:

- **Inducción de la remisión**
- **Mantenimiento de la remisión**
- **Corticodependencia**
- **Fracaso o aparición de efectos adversos de los tiopurínicos**
- **Enfermedad perianal**
- **Tratamiento combinado con los agentes anti-TNF α** para disminuir la inmunohenicidad o reducir la pérdida de respuesta de estos





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



METOTREXATO EN CROHN

(2ª parte)



Methofill®
Metotrexato

Methofill®
Pen Metotrexato

El MTX es un inmunosupresor que puede ser útil en diversos escenarios clínicos en las EI:



El **MTX** está infrautilizado en EI, pero se debe tener en cuenta que **puede ser de gran utilidad en numerosos escenarios clínicos en las EI**, pudiendo beneficiar a segmentos más amplios de pacientes⁹⁻¹¹.



Tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento de la misma, utilizado a la dosis adecuada, **el MTX resulta útil** en la EC⁹.



Coadministrado con los biológicos, disminuye su inmunogenicidad, con lo que potencialmente **puede mejorar la respuesta**⁹.



El **seguimiento en la consulta de enfermería** de la Unidad de EI puede **ayudar a mejorar** la eficacia del tratamiento con MTX^{9,12}.





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



DESCRIPCIÓN E INDICACIÓN

- **Artritis reumatoide** activa en pacientes adultos^{13,14}.
- Formas poliartríticas de **artritis idiopática juvenil** activa severa, cuando la respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no ha sido adecuada^{13,14}.
- **Psoriasis grave** recalcitrante e incapacitante que no responde adecuadamente a otros tratamientos tales como la fototerapia, PUVA y retinoides^{13,14}.
- **Artritis psoriásica** grave en pacientes adultos^{13,14}.
- **Enfermedad de Crohn** leve a moderada, solo o en combinación con corticosteroides, en pacientes adultos refractarios o intolerantes a tiopurinas^{13,14}.

PUVA: interacción de psoraleno y de una radiación ultravioleta de gran longitud de onda (UVA), sobre la piel.

Methofill®

Metotrexato



La inyección de metotrexato **para todo tipo de pacientes**



Methofill®

Pen Metotrexato

Diseño ergonómico pensando en la comodidad del paciente



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



DOSIS Y MODO DE EMPLEO (1ª parte)



SC: subcutánea; ASC: área de superficie corporal.

Methofill®

Metotrexato

Methofill®

Pen Metotrexato

POSOLÓGIA: ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDE^{13,14}

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**

POSOLÓGIA: FORMAS POLIARTRÍTICAS DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL^{13,14}

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.



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



DOSIS Y MODO DE EMPLEO (2ª parte)



Methofill®
Metotrexato

Methofill®
Pen Metotrexato



POSOLÓGIA: PACIENTES CON PSORIASIS VULGAR Y ARTRITIS PSORIÁSICA^{13,14}

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**

POSOLÓGIA: ENFERMEDAD DE CROHN^{13,14}

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.





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



VENTAJAS (1ª parte)

CONCENTRACIÓN

Su concentración de **50 mg/mL²** es la preferida por los pacientes y los profesionales de la salud^{15,16}.

CONFIANZA

Methofill® es el metotrexato de Laboratorios Rubió, quien lleva más de 21 años dando soporte en las enfermedades autoinmunes^{13,14,17}.



Methofill®

Metotrexato

La inyección de metotrexato para todo tipo de pacientes



10 presentaciones disponibles adaptadas a cada tipo de paciente¹³

.....
Referencias – Ficha técnica





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



VENTAJAS (2ª parte)



Methofill®

Metotrexato

CONTROL

Mejora del control y agarre¹³.

TOLERABILIDAD

Mejora la tolerabilidad local¹⁶.

La posibilidad de uso de una jeringa precargada con un volumen inyectable menor¹³.



- Émbolo ergonómico para permitir más suavidad en la inyección.
- Flanco de soporte ancho para mejor manejo y agarre.
- El volumen de inyección reduce la distancia durante la inyección, donde el dedo se extiende por todo el flanco mejorando el control y la fuerza de agarre.



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



PRESENTACIONES

Methofill®
Metotrexato

10 presentaciones disponibles adaptadas a cada tipo de paciente según indicación¹³

Envase individual
y **PACK DE 4 U**

Escalado de dosis de 2,5 en 2,5 mg de metotrexato.





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



VENTAJAS (1ª parte)

Methofill®
Pen *Metotrexato*



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



VENTAJAS (2ª parte)

La autoinyección puede plantear un problema para muchos pacientes, con baja destreza o fuerza de agarre¹⁸.

La fobia a las agujas, conceptos erróneos sobre el tratamiento, administración incorrecta de fármacos y problemas de destreza pueden reducir la adherencia del paciente a tratamientos farmacológicos de administración subcutánea¹⁸.

El diseño del dispositivo, especialmente adaptado al paciente, junto a otros aspectos, puede ayudarle en la **adherencia** al tratamiento¹⁹.



Methofill®

Pen *Metotrexato*

MANGO CON DISEÑO ERGONÓMICO

CONCENTRACIÓN DE 50 mg/ml

Bajo volumen de inyección: reduce el dolor en la zona de la inyección^{16,20,21}



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



VENTAJAS (3ª parte)



Methofill®

Pen Metotrexato

CONTROL DE LA VELOCIDAD DE INYECCIÓN por parte del paciente, según preferencias y comodidad²².

Sin botón:
SENCILLAMENTE PRESIONAR para inyectar²².

No es necesario pellizcar la piel²².

PROTECTOR PASIVO DE AGUJA²²

La aguja no se ve en ningún momento y protege al paciente frente a heridas y lesiones.

BASE AMPLIA para aplicar sobre la piel sin necesidad de pellizcar la piel antes de la inyección y permite una mayor estabilidad durante la inyección²²

«CLIC» AUDIBLE Y BANDA AMARILLA VISIBLE para indicar que la inyección se ha administrado con éxito y en su totalidad²².





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



PRESENTACIONES

Disponible en diferentes dosis para adaptarse a todos los pacientes, desde el inicio del tratamiento¹⁴



La única pluma precargada de MTX en dosis de 10 mg FINANCIADA POR EL SNS

4 dosis diferentes en packs de 4 unidades
10 mg • 15 mg • 20 mg • 25 mg



Methofill®

Pen *Metotrexato*

En caso de requerir otras dosis, dispone de hasta

10 presentaciones de Methofill®

Jeringas precargadas, en packs de 1 y de 4 unidades¹³



Methofill®

Metotrexato



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®

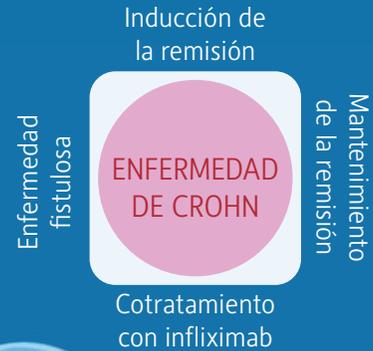


PUNTOS CLAVE

■ En la **enfermedad de Crohn**, el metotrexato es la respuesta de confianza frente a diferentes situaciones clínicas

Methofill®
Metotrexato

Methofill®
Pen Metotrexato



■ **Coadministrado con los biológicos**, disminuye su inmunogenicidad, con lo que potencialmente **puede mejorar la respuesta**⁹



La inyección de metotrexato **para todo tipo de pacientes**



Diseño ergonómico pensando en la comodidad del paciente



LIBRE DE GLUTEN



LIBRE DE LÁTEX



LIBRE DE TSE



LIBRE DE BSE

TSE: transmissible spongiform encephalopathy; BSE: bovine spongiform encephalopathy.





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



REFERENCIAS

Methofill®
Metotrexato

Methofill®
Pen
Metotrexato

- Casellas F. Metotrexato en la enfermedad de Crohn. Reumatol Clin Supl. 2016;11(1):53-58.
- Carbonetto P, Stephens M. Integrated enrichment analysis of variants and pathways in genome-wide association studies indicates central role for IL-2 signaling genes in type 1 diabetes, and cytokine signaling genes in Crohn's disease. PLoS Genet. 2013;9:e1003770.
- Toussiot É, Houvenagel É, Goëb V, Fouache D, Martin A, Le Dantec P, et al; Le CRI. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. Joint Bone Spine. 2012;79:457-63.
- Kappelman MD, Galanko JA, Porter CQ, Sandler RS. Association of paediatric inflammatory bowel disease with other immune-mediated diseases. Arch Dis Child. 2011;96:1042-6.
- Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. Inflamm Bowel Dis. 2011;17:471-8.
- Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1042-50.
- Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. Inflamm Bowel Dis. 2010;16:112-24.
- Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. Gastroenterology. 2013;145:1464-78.
- Gomollón F, Rubio S, Charro M, García-López S, Fernando Muñoz, Gisbert JP, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol. 2015;38(1):24-30.
- Fraser AG. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15:225-31.
- Miheller P, Kiss LS, Mandel M, Lakatos PL. Methotrexate: should we start using it in clinical practice? Curr Drug Targets. 2013;14:1480-9.
- Garrick V, Atwal P, Barclay AR, McGrogan P, Russell RK. Successful implementation of a nurse-led teaching programme to independently administer subcutaneous methotrexate in the community setting to children with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:90-6.
- Ficha técnica de Methofill®. Febrero 2022. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80872/FT_80872.html
- Ficha técnica autorizada de Methofill® Pen. Versión vigente diciembre 2021. Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/85485/FT_85485.pdf
- 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.
- Müller-Ladner U, Rockwitz K, Brandt-Jürgens J, Haux R, Kästner P, Braun J, et al. Tolerability and patient/physician satisfaction with subcutaneously administered methotrexate provided in two formulations of different drug concentrations in patients with rheumatoid arthritis. Open Rheumatol J. 2010;4:15-22.
- Ficha técnica Dolquine® 200mg comprimidos recubiertos. Septiembre 2018. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74904/FT_74904.html
- Van den Bemt BJB et al., A portfolio of biologic self-injection devices in rheumatology: how patient involvement in device design can improve treatment experience. Drug Deliv. 2019;26(1):384-92.
- Schiff M, Saunderson S, Mountian I, Hartley P. Chronic Disease and Self-Injection: Ethnographic Investigations into the Patient Experience During Treatment. Rheumatol Ther. 2017;4(2):445-463.
- Jørgensen JT, Rømsing J, Rasmussen M, Møller-Sonnergaard J, Vang L, Musaeus L. Pain assessment of subcutaneous injections. Ann Pharmacother. 1996;30(7-8):729-32.
- Heise T, Nosek L, Dellweg S, Zijlstra E, Præstmark KA, Kildegaard J, et al. Impact of injection speed and volume on perceived pain during subcutaneous injections into the abdomen and thigh: a single-centre, randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2014;16(10):971-6.
- AEMPS. Methofill® Pen 10 mg/0,20 ml solución inyectable en pluma precargada EFG. Prospecto [en línea]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/85485/P_85485.html



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



FICHA TÉCNICA (1ª parte)

JERINGA

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

Methofill®

Metotrexato

– 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**, 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 ASC**una vez a la semana**, administrada mediante inyección subcutánea. 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





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



FICHA TÉCNICA (2ª parte)

JERINGA

después de la administración oral. El aporte complementario de ácido fólico puede considerarse de acuerdo con las guías de tratamiento actuales. Los pacientes deben recibir formación sobre la técnica de inyección correcta cuando se autoadministren metotrexato. La primera inyección de Methofill debe realizarse bajo supervisión médica directa. **4.3. Contraindicaciones.** Metotrexato está contraindicado en caso de: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2), alcoholismo, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min., ver sección 4.2 y sección 4.4), discrasias sanguíneas preexistentes, tales como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa, infecciones graves, agudas o crónicas tales como tuberculosis, VIH u otros síndromes de inmunodeficiencia, úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida, embarazo y lactancia (ver sección 4.6), vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos atenuados. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se debe informar con claridad a los pacientes de que el tratamiento se debe administrar **una vez a la semana, no cada día**. Los pacientes en tratamiento deben ser sometidos a un control apropiado de forma que los signos de posibles efectos tóxicos o de reacciones adversas puedan ser detectados y evaluados con la máxima prontitud. Por tanto, el 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: El tratamiento no debe iniciarse o debe interrumpirse si hay anomalías persistentes o significativas en las pruebas de función hepática, otras investigaciones no invasivas de fibrosis hepática o biopsias hepáticas. Se han notificado aumentos temporales de las transaminasas hasta dos o tres veces el límite superior de la normalidad en pacientes con una frecuencia del 13-20%. La elevación persistente de las enzimas hepáticas y/o la disminución de la albúmina sérica puede ser indicativo de una hepatotoxicidad grave. En caso de un aumento persistente de las enzimas hepáticas, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Los cambios histológicos, la fibrosis y, más raramente, la cirrosis hepática pueden no estar precedidos por pruebas de función hepática anormales. Hay casos de cirrosis en los que las transaminasas son normales. Por lo tanto, además de las pruebas de función hepática, deben considerarse métodos de diagnóstico no invasivos para controlar el estado del hígado. La biopsia hepática debe considerarse de forma individual teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, su historial médico y los riesgos relacionados con la biopsia. Los factores de riesgo de hepatotoxicidad son el consumo excesivo de alcohol, la elevación persistente de las enzimas hepáticas, historial de enfermedad hepática, antecedentes familiares de trastornos



Methofill®

Metotrexato

hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y contacto previo con fármacos o productos químicos hepatotóxicos y el tratamiento prolongado con metotrexato. Durante el tratamiento con metotrexato no deben administrarse otros medicamentos hepatotóxicos a menos que sea claramente necesario. Debe evitarse el consumo de alcohol (ver secciones 4.3 y 4.5). Debe realizarse un seguimiento más estrecho de las enzimas hepáticas en de las enzimas hepáticas en los pacientes que toman otros medicamentos hepatotóxicos de forma concomitante. Debe tenerse mayor precaución en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente, ya que durante el tratamiento con metotrexato, se ha desarrollado una cirrosis hepática en casos aislados sin ninguna elevación de las transaminasas. 4. Control de la función renal mediante pruebas de la función renal y análisis de orina (ver secciones 4.2 y 4.3). Como el metotrexato se elimina principalmente por vía renal, en casos de insuficiencia renal cabe esperar un aumento de las concentraciones séricas, que podría dar lugar a reacciones adversas 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





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



FICHA TÉCNICA (3ª parte)

JERINGA

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 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 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". **POBLACIÓN PEDIÁTRICA.** No está recomendado el uso en niños menores de 3 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia en esta población (ver sección 4.2). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **ÓXIDO NITROSO.** El uso de óxido nítrico 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 nítrico 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



Methofill®

Metotrexato

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, hidroxilcloroquina, 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-hidroxi metotrexato 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).





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



FICHA TÉCNICA (4ª parte)

JERINGA

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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a <



Methofill®

Metotrexato

1/10), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a < 1/100), raras ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), 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. • **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 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 hepato biliares (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, 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. 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. • **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 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 embar-





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



FICHA TÉCNICA (5ª parte)

JERINGA

go, 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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis. a) SÍNTOMAS DE SOBREDOSIS.** La toxicidad del metotrexato afecta principalmente al sistema hematopoyético. **b) MEDIDAS TERAPÉUTICAS EN CASO DE SOBREDOSIS.** El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar las reacciones adversas tóxicas del metotrexato. En casos de sobredosis accidental, debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular una dosis de folinato cálcico igual o mayor que la dosis recibida de metotrexato en el plazo de una hora y continuar su administración hasta que los niveles séricos del metotrexato sean inferiores a 10-7 mol/l. En los casos de sobredosis masiva, pueden ser necesarias la hidratación y la alcalinización de la orina para prevenir la precipitación del metotrexato o de sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal han demostrado mejorar la eliminación del metotrexato. Se ha comunicado un aclaramiento efectivo del metotrexato con hemodiálisis aguda, intermitente, usando un dializador de flujo alto. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** 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. Periodo de validez.** 36 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar por debajo de 30 °C. 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 inme-



Methofill®

Metotrexato

diatamente 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 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.** 02/2022. 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: 13,09 € - PVP IVA: 13,61 €). Methofill 12,5 mg/0,25 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710843-6; PVP: 16,36 € - PVP IVA: 17,02 €). Methofill 15 mg/0,30 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710896; PVP: 19,63 € - PVP IVA: 20,42 €). Methofill 17,5 mg/0,35 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710898-6; PVP: 22,91 € - PVP IVA: 23,82 €). Methofill 20 mg/0,40 ml solución inyectable en jeringa precargada EFG (CN 710899-3; PVP: 26,18 € - PVP IVA: 27,23 €). 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: 52,36 € - PVP IVA: 54,45 €). Methofill 12,5 mg/0,25 ml solución inyectable en 4 jeringas precargada EFG (CN 722105-0; PVP: 65,45€ - PVP IVA: 68,06€). Methofill 15 mg/0,30 ml solución inyectable en 4 jeringas precargada EFG (CN 722106-7); PVP: 78,55 € - PVP IVA: 81,69 €). Methofill 17,5 mg/0,35 ml solución inyectable en 4 jeringas precargada EFG (CN 722107-4; PVP: 91,64 € - PVP IVA: 95,30 €). 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.





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



FICHAS TÉCNICAS (6ª parte)

PEN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Methofill Pen 10 mg/0,20 ml solución inyectable en pluma precargada EFG, Methofill Pen 15 mg/0,30 ml solución inyectable en pluma precargada EFG, Methofill Pen 20 mg/0,40 ml solución inyectable en pluma precargada EFG, Methofill Pen 25 mg/0,50 ml solución inyectable en pluma precargada EFG. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 ml de solución contiene 50 mg de metotrexato (como metotrexato disódico). 1 pluma precargada de 0,20 ml contiene 10 mg de metotrexato. 1 pluma precargada de 0,30 ml contiene 15 mg de metotrexato. 1 pluma precargada de 0,40 ml contiene 20 mg de metotrexato. 1 pluma precargada de 0,50 ml contiene 25 mg de metotrexato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en pluma precargada. Solución amarilla-marrón transparente. pH: entre 7,0 - 9,0. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Methofill Pen está indicado para el tratamiento de: la artritis reumatoide activa en pacientes adultos, formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil activa severa, cuando la respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no ha sido adecuada, la psoriasis moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, y la artritis psoriásica grave en pacientes adultos, la enfermedad de Crohn leve a moderada, solo o en combinación con corticosteroides, en pacientes adultos refractarios o intolerantes a tiopurinas. **4.2. Posología y forma de administración.** El Methofill Pen solo lo deben prescribir médicos con experiencia en el uso de metotrexato y con un total conocimiento de los riesgos del tratamiento con metotrexato. Se debe enseñar a los pacientes a usar la técnica de inyección apropiada. La primera inyección de Methofill Pen debe administrarse bajo supervisión médica directa. Methofill Pen se administra **una vez a la semana**. Se debe informar claramente al paciente de que la administración se debe realizar **una vez a la semana**. Se recomienda elegir un día fijo de la semana que sea idóneo para recibir la inyección. Los pacientes deben recibir formación sobre la técnica de inyección correcta cuando se autoadministren metotrexato. La primera inyección de Methofill Pen debe realizarse bajo supervisión médica directa. La eliminación del metotrexato se reduce en pacientes con distribución en un tercer espacio (ascitis, derrames pleurales). Dichos pacientes necesitan un control especialmente cuidadoso de la toxicidad, y requieren una reducción de la dosis o, en algunos casos, suspender la administración del metotrexato (ver secciones 5.2 y 4.4). **ADVERTENCIA IMPORTANTE SOBRE LA DOSIFICACIÓN DE METHOFILL PEN (METOTREXATO).** En el tratamiento de artritis reumatoide activa, formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil activa severa, psoriasis grave recalcitrante e incapacitante y enfermedad de Crohn leve a moderada, Methofill Pen (metotrexato) solo se debe usar **una vez por semana**. Los errores de dosificación durante el uso de Methofill Pen (metotrexato) pueden producir efectos adversos graves, incluida la muerte. Lea con mucha atención esta sección de la ficha técnica. **POSOLOGÍA. • Posología en pacientes adultos con artritis reumatoide:** La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato **una vez a la semana**, administrada por vía subcutánea. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y de la tolerabilidad del paciente, se puede aumentar la dosis inicial paulatinamente en 2,5 mg semanales. Por lo general, no se debería superar una dosis semanal de 25 mg. Las dosis superiores a 20 mg/semana se asocian a un aumento significativo de la toxicidad, en especial mielosupresión. Se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 4 - 8 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, se reducirá la dosis paulatinamente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible. **POBLACIÓN PEDIÁTRICA. • Posología en niños y adolescentes menores de 16 años con formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil:** La dosis recomendada es de 10 - 15 mg/m² de área de superficie corporal (ASC)/**una vez a la semana**. En los casos en que no haya una respuesta al tratamiento se podrá aumentar la posología semanal hasta 20 mg/m² de área de superficie corporal/**una vez a la semana**. Sin embargo, si se aumenta la dosis, está indicado un control más frecuente. Debido a la escasez de datos sobre el uso intravenoso en niños y ado-



Methofill®

Pen *Metotrexato*

lescentes, la administración parenteral se limita a la inyección subcutánea. Los pacientes con artritis idiopática juvenil deberán ser siempre derivados a un reumatólogo familiarizado con el tratamiento de niños/adolescentes. **No está recomendado el uso en niños menores de 3 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia en esta población (ver sección 4.4).** **POSOLOGÍA EN PACIENTES CON PSORIASIS VULGAR Y ARTRITIS PSORIÁSICA:** Se recomienda administrar por vía parenteral una dosis de prueba de 5 - 10 mg, una semana antes del tratamiento para detectar reacciones adversas idiosincrásicas. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato **una vez a la semana**, administrada por vía subcutánea. Se aumentará la dosis paulatinamente, pero por lo general, no deberá superar una dosis semanal de 25 mg de metotrexato. Las dosis superiores a 20 mg/semana se asocian a un aumento significativo de la toxicidad, en especial mielosupresión. Se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 2 - 6 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, se reducirá la dosis paulatinamente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible. **DOSIS SEMANAL MÁXIMA:** Se deberá aumentar la dosis según sea necesario, pero por lo general no deberá superar la dosis semanal máxima recomendada de 25 mg. En algunos casos excepcionales, podrá estar clínicamente justificada una dosis mayor, pero no deberá superar la dosis semanal máxima de 30 mg de metotrexato ya que la toxicidad aumentará notablemente. **POSOLOGÍA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN:** • **Tratamiento de inducción:** 25 mg/semana administrados de forma subcutánea. La respuesta al tratamiento se puede esperar aproximadamente de 8 a 12 semanas después. • **Tratamiento de mantenimiento:** 15 mg/semana administrados de forma subcutánea. No existe suficiente experiencia en la población pediátrica para recomendar Methofill Pen 50 mg/ml en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en esta población. **PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL:** Methofill Pen se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse de la siguiente manera: Aclaramiento de la creatinina (ml/min) ≥ 60, Dosis 100%; Aclaramiento de la creatinina (ml/min) 30 - 59, Dosis 50%; Aclaramiento de la creatinina (ml/min) < 30, No debe utilizarse Methofill Pen. Ver sección 4.3. **PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA:** En caso necesario, el metotrexato debe administrarse con gran precaución a los pacientes con enfermedad hepática actual o previa significativa, especialmente si se debe al alcohol. Si la bilirrubina es > 5 mg/dl (85,5 mol/l), el metotrexato está contraindicado. Para consultar la lista completa de contraindicaciones, ver sección 4.3. **USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA:** En pacientes ancianos se debe considerar la reducción de la dosis debido a la disminución de las funciones hepática y renal, así como a la disminución de la reserva de folato que se produce en edades avanzadas. **USO EN PACIENTES CON DISTRIBUCIÓN EN UN TERCER ESPACIO (DERRAMES PLEURALES, ASCITIS):** Como la semivida del metotrexato puede tener aumentada hasta 4 veces su duración normal en pacientes con distribución en un tercer espacio, puede ser necesario reducir la dosis o, en algunos casos, suspender la administración de metotrexato (ver secciones 5.2 y 4.4). **FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** El medicamento es para un único uso. Methofill Pen solución inyectable en pluma precargada sólo puede administrarse por vía subcutánea. El médico decidirá la duración total del tratamiento. En la sección 6.6 se proporciona orientación sobre cómo usar Methofill Pen solución inyectable en pluma precargada. Tenga en cuenta que hay que usar todo el contenido. **Nota:** Si se cambia la administración oral por la administración parenteral puede ser necesaria una reducción de la dosis debido a la variabilidad en la biodisponibilidad del metotrexato después de la administración oral. El aporte complementario de ácido fólico puede considerarse de acuerdo con las guías de tratamiento actuales. **4.3. Contraindicaciones.** Metotrexato está contraindicado en caso de: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1; insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2); alcoholismo, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min., ver sección 4.2 y sección 4.4); discrasias sanguíneas preexistentes, tales como hipoplasia de la médula





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



FICHAS TÉCNICAS (7ª parte)

PEN

ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa; infecciones graves, agudas o crónicas tales como tuberculosis, VIH u otros síndromes de inmunodeficiencia; úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida; embarazo y lactancia (ver sección 4.6); vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos atenuados. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se debe informar con claridad a los pacientes de que el tratamiento se debe administrar **una vez a la semana**, no cada día. Los pacientes en tratamiento deben ser sometidos a un control apropiado de forma que los signos de posibles efectos tóxicos o de reacciones adversas puedan ser detectados y evaluados con la máxima prontitud. Por tanto, el tratamiento con metotrexato solo debe ser iniciado y supervisado por médicos que conozcan y tengan experiencia en el tratamiento con antimetabolitos. El médico debe informar al paciente de todos los riesgos que conlleva el tratamiento y de las medidas de seguridad recomendadas, ya que existe la posibilidad de que se produzcan reacciones tóxicas graves e incluso mortales. **PRUEBAS DE SEGUIMIENTO Y MEDIDAS DE SEGURIDAD RECOMENDADAS.** • **Antes de comenzar o reinstaurar el tratamiento con metotrexato tras un período de descanso:** Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiografía de tórax y pruebas de la función renal. Si está clínicamente indicado, descartar tuberculosis y hepatitis. • **Durante el tratamiento (como mínimo una vez al mes durante los seis primeros meses y después cada tres meses):** Se debe considerar igualmente un aumento de la frecuencia de los reconocimientos al aumentar la dosis. 1. Exploración de la boca y la garganta para detectar **alteraciones en las mucosas**. 2. **Hemograma completo** con fórmula leucocitaria y plaquetas. La supresión hematopoyética causada por el metotrexato puede presentarse de forma súbita y con dosis aparentemente seguras. Cualquier disminución marcada en el número de glóbulos blancos o de plaquetas obliga a retirar inmediatamente el medicamento y aplicar un tratamiento complementario adecuado. Se debe informar a los pacientes que comuniquen cualquier signo o síntoma indicativo de infección. A los pacientes que reciben simultáneamente otros medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida) se les debe hacer un estrecho seguimiento con hemogramas y número de plaquetas. 3. **Estudios de la función hepática:** El tratamiento no debe iniciarse o debe interrumpirse si hay anomalías persistentes o significativas en las pruebas de función hepática, otras investigaciones no invasivas de fibrosis hepática o biopsias hepáticas. Se han notificado aumentos temporales de las transaminasas hasta dos o tres veces el límite superior de la normalidad en pacientes con una frecuencia del 13-20%. La elevación persistente de las enzimas hepáticas y/o la disminución de la albúmina sérica puede ser indicativo de una hepatotoxicidad grave. En caso de un aumento persistente de las enzimas hepáticas, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Los cambios histológicos, la fibrosis y, más raramente, la cirrosis hepática pueden no estar precedidos por pruebas de función hepática anormales. Hay casos de cirrosis en los que las transaminasas son normales. Por lo tanto, además de las pruebas de función hepática, deben considerarse métodos de diagnóstico no invasivos para controlar el estado del hígado. La biopsia hepática debe considerarse de forma individual teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, su historial médico y los riesgos relacionados con la biopsia. Los factores de riesgo de hepatotoxicidad son el consumo excesivo de alcohol, la elevación persistente de las enzimas hepáticas, historial de enfermedad hepática, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y contacto previo con fármacos o productos químicos hepatotóxicos y el tratamiento prolongado con metotrexato. Durante el tratamiento con metotrexato no deben administrarse otros medicamentos hepatotóxicos a menos que sea claramente necesario. Debe evitarse el consumo de alcohol (ver secciones 4.3 y 4.5). Debe realizarse un seguimiento más estrecho de las enzimas hepáticas en de las enzimas hepáticas en los pacientes que toman otros medicamentos hepatotóxicos de forma concomitante. Debe tenerse mayor precaución en pacientes con



Methofill®

Pen *Metotrexato*

diabetes mellitus insulino dependiente, ya que durante el tratamiento con metotrexato, se ha desarrollado una cirrosis hepática en casos aislados sin ninguna elevación de las transaminasas. 4. **Control de la función renal** mediante pruebas de la función renal y análisis de orina (ver secciones 4.2 y 4.3). Como el metotrexato se elimina principalmente por vía renal, en casos de insuficiencia renal cabe esperar un aumento de las concentraciones séricas, que podría dar lugar a reacciones adversas graves. Cuando pueda haber un deterioro de la función renal (p. ej., en ancianos), los controles deberán realizarse con mayor frecuencia. Esto debe tenerse en cuenta sobre todo cuando se administran simultáneamente medicamentos que afectan a la eliminación del metotrexato, que producen una lesión renal (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos) o que pueden potencialmente alterar la hematopoyesis. La deshidratación también puede intensificar la toxicidad del metotrexato. 5. **Evaluación del aparato respiratorio:** Es preciso estar alerta por si aparecen síntomas de insuficiencia pulmonar y, si fuera necesario se realizarán pruebas de la función pulmonar. La afectación pulmonar requiere un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con metotrexato. Los síntomas pulmonares (especialmente una tos seca, improductiva) o una neumonitis no específica que se presenten durante el tratamiento con metotrexato pueden ser indicativos de una lesión potencialmente peligrosa y pueden requerir la suspensión del tratamiento y las exploraciones complementarias oportunas. Pueden ocurrir casos de neumonitis intersticial aguda o crónica, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han notificado muertes. Aunque es clínicamente variable, el paciente típico con enfermedad pulmonar inducida por metotrexato presenta fiebre, tos, disnea, hipoxemia y un infiltrado en la radiografía de tórax, siendo necesario descartar la infección. Esta lesión puede ocurrir con todas las dosis. 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 se reduce en pacientes con distribución en un tercer espacio (ascitis, derrames pleurales). Dichos pacientes necesitan un control especialmente cuidadoso de la toxicidad, y requieren una reducción de la dosis o, en algunos casos, suspender la administración del metotrexato. Los derrames pleurales y la ascitis deben drenarse antes de iniciar el tratamiento con el metotrexato (ver sección 5.2). La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser efectos tóxicos y requieren la suspensión del tratamiento. Si no se suspende, podrían ocurrir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal. Los preparados vitamínicos u otros productos que contienen ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden disminuir la eficacia del metotrexato. Para el tratamiento de la psoriasis, el metotrexato debe limitarse a la psoriasis moderada a grave que no responde adecuadamente a formas tópicas de tratamiento, pero únicamente cuando el diagnóstico se haya establecido mediante biopsia o des-





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



FICHAS TÉCNICAS (8ª parte)

PEN

pués de consultar con un dermatólogo. Se han notificado casos de encefalopatía/leucoencefalopatía en pacientes oncológicos tratados con metotrexato y no puede descartarse su aparición con el tratamiento con metotrexato en indicaciones no oncológicas. • **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).** Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con metotrexato, principalmente en combinación con otros medicamentos inmunosupresores. La LMP puede ser mortal y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con aparición o empeoramiento de síntomas neurológicos. **FERTILIDAD Y REPRODUCCIÓN.** • **Fertilidad.** Se ha comunicado que el metotrexato causa oligospermia, alteraciones de la menstruación y amenorrea en personas, durante el tratamiento y durante un breve periodo después de la interrupción del tratamiento, y que causa alteraciones de la fertilidad que afectan a la espermatogénesis y la ovogénesis durante el periodo de administración, efectos que parecen ser reversibles al suspender el tratamiento. • **Teratogenicidad y riesgo para la reproducción.** El metotrexato causa embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por lo tanto, se deben explicar a las mujeres en edad fértil los posibles riesgos de efectos para la reproducción, aborto y malformaciones congénitas (ver sección 4.6). Se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar este medicamento. Si se trata a mujeres sexualmente maduras, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos seis meses después. Para obtener información sobre los métodos anticonceptivos masculinos, ver sección 4.6. • **Sodio.** Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". • **Población pediátrica.** No está recomendado el uso en niños menores de 3 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia en esta población (ver sección 4.2). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. ÓXIDO NITROSO.** El uso de óxido nítrico 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 nítrico 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 simultáneamente. **PROBENECID, ÁCIDOS ORGÁNICOS DÉBILES, PIRAZOLES Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.** El probenecid, los ácidos orgánicos débiles como los diu-



Methofill®

Pen *Metotrexato*

réticos 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, hidroxycloquina, 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 simultáneamente con metotrexato, se deben controlar los niveles de teofilina. **BEBIDAS QUE CONTENGAN CAFEÍNA O TEOFILINA.** Debe evitarse el consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, refrescos que contienen cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. MUJERES EN EDAD FÉRTIL/ANTICONCEPCIÓN FEMENINA.** Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento con metotrexato y deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con metotrexato y al menos 6 meses después (ver sección 4.4). Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a las mujeres en edad fértil del riesgo de malformaciones asociadas al metotrexato y se debe excluir, con certeza, la existencia de un embarazo tomando las medidas adecuadas, por ejemplo, una prueba de embarazo. Durante el tratamiento se deben repetir las pruebas de embarazo cuando este clínicamente indicado (p. ej., tras cualquier posible interrupción de la anticoncepción). Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre prevención y planificación del embarazo. **ANTICONCEPCIÓN MASCULINA.** Se desconoce si el metotrexato pasa al semen. En estudios en animales se ha visto que metotrexato es genotóxico, de manera que no se puede descartar por completo el riesgo de efectos genotóxicos en los espermatozoides. Los datos clínicos limitados no indican un riesgo aumentado de malformaciones o aborto tras la exposición paterna al metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana). A dosis más altas, los datos existentes son insuficientes para estimar los riesgos de malformaciones o abortos tras la exposición paterna. Como medida de precaución, se recomienda que los hombres sexualmente activos o sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



FICHAS TÉCNICAS (9ª parte)

PEN

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 humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, metotrexato está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Por tanto, se debe suspender la lactancia antes y durante la administración de este fármaco. **FERTILIDAD.** El metotrexato afecta a la espermatogénesis y la ovogénesis y puede disminuir la fertilidad. Se ha notificado que metotrexato causa oligospermia, alteración de la menstruación y amenorrea en humanos. Estos efectos parecen ser reversibles, tras la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Durante el tratamiento pueden presentarse síntomas del sistema nervioso central tales como cansancio y mareos. La influencia de metotrexato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. **4.8 Reacciones adversas. RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD.** Las reacciones adversas más graves del metotrexato incluyen supresión de la médula ósea, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, toxicidad renal, neurotoxicidad, eventos tromboembólicos, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson. Las reacciones adversas del metotrexato observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) incluyen trastornos gastrointestinales tales como estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida de apetito y resultados anómalos en las pruebas de la función hepática, tales como elevación de los niveles de ALAT, ASAT, bilirrubina y fosfatasa alcalina. Otras reacciones adversas frecuentes son leucopenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, cansancio, somnolencia, neumonía, alveolitis intersticial/neumonitis a menudo asociada a eosinofilia, úlceras bucales, diarrea, exantema, eritema y prurito. **TABLA DE REACCIONES ADVERSAS.** 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos



Methofill®

Pen Metotrexato

disponibles). • **Infecciones e infestaciones.** Poco frecuentes: Faringitis. Raras: Infección (incluida la reactivación de infecciones crónicas inactivas), sepsis, conjuntivitis. • **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos).** Muy raras: Linfoma (véase la «descripción» más adelante). • **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Frecuentes: Leucopenia, anemia, trombocitopenia. Poco frecuentes: Pancitopenia. Muy raras: Agranulocitosis, episodios graves de mielosupresión, trastornos linfoproliferativos (véase la «descripción» más adelante). Frecuencia no conocida: Eosinofilia. • **Trastornos del sistema inmunológico.** Raras: Reacciones alérgicas, shock anafiláctico, hipogammaglobulinemia. • **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Poco frecuentes: Precipitación de diabetes mellitus. • **Trastornos psiquiátricos.** Poco frecuentes: Depresión, confusión. Raras: Alteraciones del estado de ánimo. • **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes: Cefaleas, cansancio, somnolencia. Poco frecuentes: Mareos. Muy raras: dolor, astenia muscular o parestesias/hipoestesia, alteraciones del gusto (sabor metálico), convulsiones, meningismo, meningitis aséptica aguda, parálisis. Frecuencia no conocida: Encefalopatía/leucoencefalopatía. • **Trastornos oculares.** Raras: Trastornos visuales. Muy raras: Alteraciones de la visión, retinopatía. • **Trastornos 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 Pneumocystisjirovecii, 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: Hematemesis, hematorrea, megacolon tóxico. • **Trastornos hepato-biliares (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, 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. • **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Poco frecuentes: Inflamación y ulceración de la vagina. Muy raras: Pérdida de la libido, impotencia, ginecomastia, oligospermia, alteración de la menstruación, secreción vaginal. • **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Raras: Fiebre, trastornos en la cicatrización de las heridas. Frecuencia no conocida: Astenia, necrosis en la zona de inyección, edema. **DESCRIPCIÓN DE DETERMINADAS REACCIONES ADVERSAS.** La aparición y el grado de gravedad de las reacciones adversas dependerán de la dosis y de la frecuencia de administración. Sin embargo, puesto que pueden ocurrir reacciones adversas severas incluso con las dosis más bajas, es indispensable que el médico controle regularmente a los pacientes a intervalos cortos. Linfoma/trastornos linfopro-





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

Metotrexato en Crohn

Descripción e indicación

Dosis y modo de empleo

Methofill® JERINGAS

- Ventajas
- Presentaciones

Methofill® PEN

- Ventajas
- Presentaciones

Puntos clave

DELCRIN®



FICHAS TÉCNICAS (10ª parte)

PEN

liferativos: 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 Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** A) **SÍNTOMAS DE SOBREDOSIS.** La toxicidad del metotrexato afecta principalmente al sistema hematopoyético. B) **MEDIDAS TERAPÉUTICAS EN CASO DE SOBREDOSIS.** El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar las reacciones adversas tóxicas del metotrexato. En casos de sobredosis accidental, debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular una dosis de folinato cálcico igual o mayor que la dosis recibida de metotrexato en el plazo de una hora y continuar su administración hasta que los niveles séricos del metotrexato sean inferiores a 10-7 mol/l. En los casos de sobredosis masiva, pueden ser necesarias la hidratación y la alcalinización de la orina para prevenir la precipitación del metotrexato o de sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal han demostrado mejorar la eliminación del metotrexato. Se ha comunicado un aclaramiento efectivo del metotrexato con hemodiálisis aguda, intermitente, usando un dializador de flujo alto. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** 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 Periodo de validez.** 36 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar por debajo de 30 °C. Conservar las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** **NATURALEZA DEL ENVASE:** El inyector precargado contiene una jeringa precargada (vidrio tipo I) con una aguja de acero inoxidable acoplada de forma permanente. La jeringa precargada está equipada en la parte externa con el dispositivo para la autoadministración (inyector precargado). **TAMAÑOS DE ENVASES:** Plumias precargadas que contienen 0,20 ml, 0,30 ml, 0,40 ml, ó 0,50 ml de solución disponibles en multipacks de 4 (4 packs de 1) plumias precargadas. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La forma de manipular y eliminar el producto se hará conforme a las directrices de otros preparados citotó-



Methofill®

Pen Metotrexato

xicos de acuerdo con la normativa local. El personal sanitario gestante no debe manipular ni administrar Methofill Pen. El metotrexato no debe entrar en contacto con la piel ni las mucosas. En caso de contaminación, se debe aclarar inmediatamente la zona afectada con agua abundante. Para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **INSTRUCCIONES DE USO SUBCUTÁNEO.** Las zonas más adecuadas para la inyección son: la parte superior de los muslos; el abdomen, excepto alrededor del ombligo; si alguien le está ayudando con la inyección, también puede aplicarle la inyección en el dorso del brazo, justo debajo del hombro. 1. Lávese cuidadosamente las manos. 2. Elija el lugar de la inyección. 3. Limpie su piel en la zona elegida para la inyección con la toallita impregnada de alcohol. 4. Revise la integridad del sistema, y compruebe el líquido. Comprobar color y presencia o no de partículas. 5. Retire el tapón protector: gire y tire de la tapa inferior para retirarlo. Mantener las manos lejos del protector de la aguja después de quitar el tapón. Des- echar inmediatamente en un recipiente de riesgo biológico (punzantes). No inyectarse si se ha caído la pluma precargada después de haberle retirado el tapón. 6. Coloque el inyector directamente sobre la piel (aproximadamente a 90 grados). Proceder con la inyección en los 5 minutos posteriores a retirar el tapón. 7. Empuje el mango hacia abajo: el medicamento se inyecta a la vez que se empuja. Realice esta acción a una velocidad que le resulte cómoda. No retire la pluma precargada de la piel antes del fin de la inyección para evitar una inyección incompleta. 8. Una vez que el mango llega al fondo, se oye un clic y el cuerpo naranja ha desaparecido, la inyección se ha completado. Para obtener instrucciones ilustrativas para uso subcutáneo, consulte el prospecto. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Accord Healthcare S.L.U., World Trade Center., Moll de Barcelona, s/n. Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 85485, 85487, 85489, 85492. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Octubre 2020. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Abril 2022. Methofill Pen 10 mg/0,20 ml solución inyectable en pluma precargada EFG (CN 729524.2; PVP: 51,86€ - PVP IVA: 53,94€). Methofill Pen 15 mg/0,30 ml solución inyectable en pluma precargada EFG (CN 729529.7; PVP: 77,78€ - PVP IVA: 80,90€). Methofill Pen 20 mg/0,40 ml solución inyectable en pluma precargada EFG (CN 729533.4; PVP: 102,37€ - PVP IVA: 106,47€). Methofill Pen 25 mg/0,50 ml solución inyectable en pluma precargada EFG (CN 729540.2; PVP: 109,40€ - PVP IVA: 113,77€). Con receta médica. Aportación del beneficiario especial. Financiado por la seguridad social



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

Descripción e indicación

Ventajas

Vitamina D y osteoporosis

Presentaciones

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

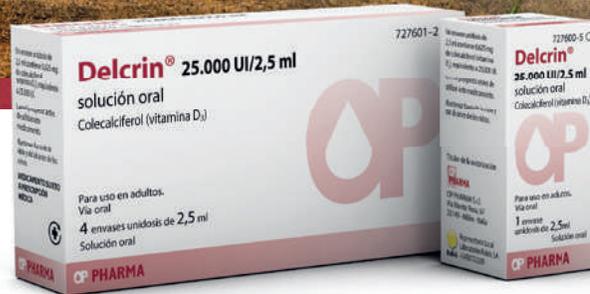
DESCRIPCIÓN E INDICACIÓN

La vitamina **D** la tierra y el sol



Delcrin®

Colecalciferol (Vitamina D₃)



Delcrin® 25.000 UI/2,5 mL solución oral²

- Prevenir y tratar la deficiencia de vitamina D en adultos.

Delcrin® 10.000 UI/mL gotas orales en solución¹

- Prevenir y tratar la deficiencia de vitamina D en adultos, adolescentes y niños, con un riesgo identificado de deficiencia de vitamina D.
- También se puede utilizar como un adyuvante a la medicación específica por la pérdida de masa ósea.



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

Descripción e indicación

Ventajas

Vitamina D y osteoporosis

Presentaciones

Dosis y modo de empleo

Puntos clave



VENTAJAS (1ª parte)

Delcrin®

Colecalciferol (Vitamina D₃)

D₃ VS D₂

Colecalciferol (vitamina D₃) vs ergocalciferol (vitamina D₂)

- El tratamiento con colecalciferol es más efectivo en la mejora de los niveles de vitamina D₂ y en la regulación de los niveles de PTH, independientemente de la demografía, dosificación y vehículo de suplementación³.

D₃ VS 25(OH)D

Colecalciferol (vitamina D₃) vs calcifediol (25(OH)D)

- Colecalciferol puede mantener durante mucho tiempo las concentraciones fisiológicas de vitamina D₂ superiores a 30 ng/mL pero inferiores a 50 ng/mL, a diferencia del tratamiento con calcifediol que puede llevar a que los pacientes superen los 50 ng/mL³.
- Según la revisión de características farmacológicas diferenciales y la evidencia científica, debe optarse por el uso de colecalciferol (vitamina D₃) como elección más segura, reservando calcifediol (25(OH)D) para pacientes con insuficiencia hepática o síndrome de malabsorción intestinal grave³.



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

Descripción e indicación

Ventajas

Vitamina D y osteoporosis

Presentaciones

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

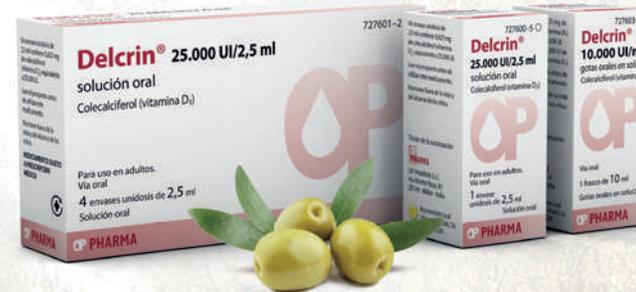


VENTAJAS (2ª parte)



Delcrin®

Colecalciferol (Vitamina D₃)



Con **aceite de oliva** como
único excipiente^{1,2}



La **FORMULACIÓN EN GOTAS** permite ajustar la dosis a las distintas necesidades del paciente, a diferencia de las cápsulas blandas¹.

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD^{1,2}

- Sin alérgenos, sin gluten, sin látex y sin alcohol.
- Agradable al paladar.
- Apto para veganos.



SNS
FINANCIADO por el Sistema Nacional de Salud^{1,2}.



Referencias – Ficha técnica



VITAMINA D Y OSTEOPOROSIS

Delcrin[®]
Colecalciferol (Vitamina D₃)

RESINCOLESTIRAMINA[®]

GELSECTAN[®]

METHOFILL[®]

DELCRIN[®]

Descripción e indicación

Ventajas

Vitamina D y osteoporosis

Presentaciones

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

La vitamina

La prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes con osteoporosis es mayor del 50%⁴.

Las recomendaciones de suplementación en este perfil de pacientes son las siguientes^{5,6}:

- Insuficiencia (10-30 ng/mL): 50.000 UI/mes o 1.000-2.000 UI/día.
- Deficiencia severa (<10 ng/mL): 50.000/ semana durante 6-8 semanas.





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

Descripción e indicación

Ventajas

Vitamina D y osteoporosis

Presentaciones

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

PRESENTACIONES

Delcrin®

Colecalciferol (Vitamina D₃)

Un envase unidosis
de 2,5 mL.
25.000 UI/2,5 mL

4 envases unidosis
de 2,5 mL.
25.000 UI/2,5 mL

Soluciones Orales para adultos²

Un frasco de 10 mL.
10.000 UI/mL

Gotas orales para bebés, niños
y mujeres embarazadas¹

- 10 mL contienen: 2,5 mg de colecalciferol (vitamina D₃) equivalente a 100.000UI².
- 1 gota contiene: 200 UI de vitamina D₃¹.



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

Descripción e indicación

Ventajas

Vitamina D y osteoporosis

Presentaciones

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

DOSIS Y MODO DE EMPLEO

Delcrin®

Colecalciferol (Vitamina D₃)



10.000 UI/mL
gotas orales en solución,
en frasco de 10 mL¹

25.000 UI/mL
en envases unidosis
de 2,5 mL²

Adultos



En osteoporosis y pérdida ósea:

- 3-4 gotas (600 UI-800UI) al día

En déficit de vitamina D:

- 4 gotas (800 UI) al día.

Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D:

- 1 vial (25.000 UI) por semana durante el primer mes (el médico ajustará la dosis).

Niños y adolescentes



Prevención de la deficiencia de vitamina D:

- **0-11 años:** 2 gotas (400 UI) al día.
- **12-18 años:** 3-4 gotas (600-800 UI) al día.

Tratamiento del deficit de vitamina D:
En todas las edades ajustar a niveles séricos deseables de 25(OH)D.

NO recomendado en niños y adolescentes < 18 años.





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

Descripción e indicación

Ventajas

Vitamina D y osteoporosis

Presentaciones

Dosis y modo de empleo

Puntos clave



PUNTOS CLAVE

Delcrin®

Colecalciferol (Vitamina D₃)

Colecalciferol (vitamina D₃)

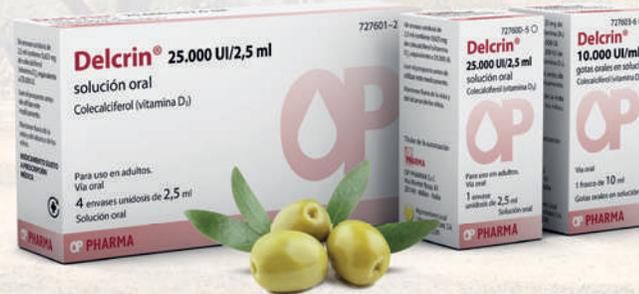


La forma **aceptada por las guías internacionales** para la suplementación con vitamina D⁷.



Una forma activa con **evidencia** y con resultados positivos sobre la **salud musculoesquelética**⁷.

Delcrin® se adapta a diferentes perfiles de pacientes con sus dos presentaciones: solución unidosis y gotas orales^{1,2}.



Con **aceite de oliva** como único excipiente^{1,2}.



La **formulación en gotas** permite ajustar la dosis a las distintas necesidades del paciente, a diferencia de las cápsulas blandas¹.

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD^{1,2}

- Agradable al paladar.



LIBRE DE GLUTEN



LIBRE DE LÁTEX



LIBRE DE ALÉRGENOS



LIBRE DE ALCOHOL



Referencias – Ficha técnica



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

Descripción e indicación

Ventajas

Vitamina D y osteoporosis

Presentaciones

Dosis y modo de empleo

Puntos clave

REFERENCIAS

Delcrin®

Colecalciferol (Vitamina D₃)

1. Ficha técnica de Delcrin Delcrin 10.000 UI/ml gotas orales en solución. Agosto 2019. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84727/FT_84727.html
2. Ficha técnica de Delcrin 25.000 UI/2,5 ml solución oral. Agosto 2019. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84726/FT_84726.html
3. Balachandar R, Pullakhandam R, Kulkarni B, Sachdev HS. Relative Efficacy of Vitamin D2 and Vitamin D3 in Improving Vitamin D Status: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*;13(10):3328.
4. Díaz Curiel M, Arboiro Pinel R. Prevalencia de hipovitaminosis D en nuestro medio. *Rev Osteoporos y Metab Miner [Internet]*. 2017;9(Supl.1):10-5.
5. Casado E Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021; 13 (2): 84-97.
6. Díaz Curiel M, Arboiro Pinel R. Prevalencia de hipovitaminosis D en nuestro medio. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017; 9 (1) suplemento: 10-15.
7. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2020;12(6):1617.





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

Descripción e indicación

Ventajas

Vitamina D y osteoporosis

Presentaciones

Dosis y modo de empleo

Puntos clave



FICHAS TÉCNICAS (1ª parte)

DELCRIN® 10.000 UI/ml gotas orales en solución

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Delcrin 10.000 UI/ml gotas orales en solución. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 10 ml contienen: 2.5 mg de colecalciferol (vitamina D₃) equivalente a 100.000 UI. 1 gota contiene: 200 UI de vitamina D₃. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Gotas orales en solución. Solución transparente, ligeramente amarilla, inolora. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D en adultos, adolescentes y niños con un riesgo identificado. Como adyuvante del tratamiento específico para la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de insuficiencia en vitamina D. La deficiencia de vitamina D se define como 25-hidroxicolecalciferol sérico (25OHD)₃ < 25 nmol/l. **4.2. Posología y forma de administración: Posología:** • **Adultos:** Prevención de la deficiencia de vitamina D y como adyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis: La dosis recomendada es de 3-4 gotas (600 UI – 800 UI) por día. *Tratamiento de la deficiencia de vitamina D.* 4 gotas (800 UI) por día. Las dosis más altas deben ajustarse dependiendo de los niveles séricos deseables de 25-hidroxicolecalciferol (25 (OH) D), la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento. La dosis diaria no debe exceder las 4.000 UI (20 gotas por día). • **Población pediátrica:** Prevención: Para la prevención en niños (de 0 a 11 años) con un riesgo identificado, la dosis recomendada es de 2 gotas (400 UI) por día. Para la prevención en adolescentes (de 12 a 18 años) con un riesgo identificado, la dosis recomendada es de 3-4 gotas (600-800 UI) por día. *Tratamiento de la deficiencia en niños y adolescentes:* La dosis debe ajustarse dependiendo de los niveles séricos deseables de 25-hidroxicolecalciferol (25 (OH) D), la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento. La dosis diaria no debe exceder de 1000 UI al día para bebés <1 año, 2000 UI al día para niños de 1 a 10 años y 4 000 UI por día para adolescentes >11 años. Alternativamente, se puede seguir la posología recomendada a nivel nacional para la prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D. • **Poblaciones especiales: Posología en caso de insuficiencia hepática.** No es necesario un ajuste de dosis. *Posología en caso de insuficiencia renal.* Pacientes con insuficiencia renal leve o moderada: no se requiere un ajuste específico. El colecalciferol no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave. *Posología en embarazo.* La ingesta diaria recomendada para mujeres embarazadas es de 400-600 UI (2-3 gotas), sin embargo, en las mujeres con deficiencia en vitamina D₃ se puede requerir una dosis más alta (hasta 2000 UI/día – 10 gotas). *Otras situaciones:* En pacientes obesos, pacientes con síndromes de malabsorción y pacientes que toman medicamentos que afectan el metabolismo de la vitamina D₃, se necesitan dosis más altas para el tratamiento y la prevención de la deficiencia de vitamina D₃. **Forma de administración.** Se debería advertir a los pacientes para que tomen Delcrin preferiblemente con las comidas (ver sección 5.2). El producto debe agitarse antes de su uso. Delcrin tiene un sabor a aceite de oliva. Este medicamento puede tomarse directamente del frasco o mezclado con una cuchara y una pequeña cantidad de comida fría o templada inmediatamente antes de su ingesta. El paciente debe asegurarse de tomar la dosis completa. En niños, Delcrin puede mezclarse con una pequeña cantidad de alimentos, yogurt, leche, queso u otros productos lácteos. Los padres deberían ser advertidos para que no incorporen este medicamento a biberones de leche u otros recipientes con alimentos que el niño no vaya a ingerir por completo, a fin de evitar que el niño no tome la dosis completa. Los padres deberían asegurarse de que el niño tome la dosis completa. En caso de niños han superado la etapa de lactancia, la dosis prescrita debe ser administrada junto con alguna comida principal. Para consultar las instrucciones de uso del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio acti-

Delcrin®

Colecalciferol (Vitamina D₃)

vo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipercalcemia, hipercalcúria. Nefrolitiasis y nefrocalcinosis (cálculos renales). Insuficiencia renal grave (ver sección 4.4). Hipervitaminosis D. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Se debe considerar la dosis total de vitamina D, si Delcrin se administra concomitantemente con otros productos que contienen vitamina D, alimentos suplementados con vitamina D, o cuando se usa leche enriquecida con vitamina D para evitar una sobredosis. Se deben controlar los niveles séricos de calcio después de la administración con altas dosis de vitamina D y se requiere especial precaución en pacientes con antecedentes de cálculos renales. Deben controlarse los niveles séricos de calcio en niños que reciben dosis diarias de más de 1000 UI de vitamina D durante un tratamiento a largo plazo. La vitamina D₃ debería ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato. Se debe tener en cuenta el riesgo de calcificación de los tejidos blandos. En pacientes con insuficiencia renal severa, la vitamina D en forma de colecalciferol no se metaboliza de manera normal y se deben usar otras formas de vitamina D (ver sección 4.3). En pacientes de edad avanzada que reciben glucósidos cardíacos o diuréticos, es importante controlar los niveles séricos de calcio y de orina (ver sección 4.5). En el caso de hipercalcemia o insuficiencia renal, debe reducirse la dosis o suspender el tratamiento. Este medicamento debería prescribirse con precaución en pacientes con sarcoidosis u otras enfermedades granulomatosas, debido a un posible aumento del metabolismo de la forma activa de la vitamina D₃. En estos pacientes deberían monitorizarse los niveles de calcio en suero y en orina. **Población pediátrica.** Se deben evitar dosis altas en niños y adolescentes (ver sección 4.2). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** El uso concomitante de antiepilépticos (como fenitoína) o de barbitúricos o, posiblemente, de otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas, y rifampizina puede reducir el efecto de la vitamina D₃ mediante su inactivación metabólica. Se recomienda la monitorización de la concentración de calcio sérico en caso de tratamiento con diuréticos tiazídicos, ya que éstos pueden reducir la eliminación de calcio en orina. El uso concomitante de glucocorticoides puede disminuir el efecto de la vitamina D₃. En caso de tratamiento con fármacos que contienen digitálicos y otros glucósidos cardíacos, la administración de vitamina D₃ puede incrementar el riesgo de toxicidad digitálica (arritmia). Es necesario un control médico estricto, junto con una vigilancia de la concentración sérica de calcio y monitorización electrocardiográfica. El tratamiento simultáneo con antiácidos que contienen aluminio puede afectar la efectividad del medicamento al reducir la absorción de vitamina D y aumentar la absorción intestinal de aluminio. El tratamiento con altas dosis de colecalciferol podría aumentar la absorción de magnesio, especialmente en caso de ingesta adicional de preparaciones que contienen magnesio. Por lo tanto, se recomienda la monitorización de los niveles de magnesio. El tratamiento simultáneo con una resina de intercambio iónica, como la colestiramina, el hidrocloreuro de colestipol, el orlistat, o laxantes como el aceite de parafina, puede reducir la absorción gastrointestinal de la vitamina D₃. El alcoholismo crónico reduce las reservas de vitamina D en el hígado. El fármaco citotóxico actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren en la actividad de la vitamina D₃ inhibiendo la conversión de la 25-hidroxivitamina D₃ en 1,25-dihidroxivitamina D₃ a través de las enzimas renales, 25-hidroxivitamina D-1-hidroxilasa. El ketoconazol puede inhibir tanto las enzimas sintéticas como las catabólicas de la vitamina D. Se han observado reducciones en las concentraciones de vitamina D endógena en suero después de la administración de 300 mg/día a 1.200 mg/día de ketoconazol durante una semana en hombres sanos. Sin embargo, no se han investigado los estudios de interacción farmacológica in vivo de ketoconazol con vitamina D. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia:** Es necesaria una ingesta adecuada de vitamina D durante el embarazo y la lactancia. El nivel de consumo diario recomendado de vitamina D durante





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

Descripción e indicación

Ventajas

Vitamina D y osteoporosis

Presentaciones

Dosis y modo de empleo

Puntos clave



FICHAS TÉCNICAS (2ª parte)



Delcrin®

Colecalciferol (Vitamina D₃)

el embarazo y la lactancia sigue las pautas nacionales, y es de alrededor de 400-600 UI. **Embarazo:** Dosis diarias superiores a 600 UI deben tomarse solo cuando esté estrictamente indicado y solo porque es absolutamente necesario para corregir la deficiencia de vitamina D. Durante el embarazo, la ingesta diaria no debe exceder las 2000 UI de vitamina D. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción a altas dosis de vitamina D (ver sección 5.3). Las sobredosis de vitamina D deben evitarse durante el embarazo, ya que la hipercalcemia prolongada puede provocar retraso del desarrollo físico y mental, estenosis aórtica supraválvular y retinopatía en el niño. Las mujeres embarazadas deberían seguir el consejo de su médico, ya que los requerimientos pueden variar en función de la gravedad de su enfermedad y de su respuesta al tratamiento. **Lactancia:** La vitamina D puede prescribirse mientras la paciente se encuentre en periodo de lactancia si fuera necesario. La vitamina D y sus metabolitos se excretan por la leche materna. Esto se debe tener en cuenta si se administra vitamina D adicional al niño. **Fertilidad:** No se espera que los niveles endógenos normales de vitamina D tengan ningún efecto adverso sobre la fertilidad. Se desconoce el impacto de altas dosis de vitamina D en la fertilidad. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se dispone de datos suficientes referentes a los efectos de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, un efecto en este sentido parece improbable. **4.8. Reacciones adversas:** A continuación se listan todas las reacciones adversas clasificadas por órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). **Trastornos del sistema inmunológico.** Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Frecuencia no conocida: Debilidad, anorexia, ansiedad. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuencia no conocida: Somnolencia, estado de confusión. **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuencia no conocida: Cefalea. **Trastornos gastrointestinales.** Frecuencia no conocida: Estreñimiento, flatulencia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, sabor metálico, boca seca. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Frecuencia no conocida: Erupción, picazón, urticaria. **Trastornos renales y urinarios.** Frecuencia no conocida: Nefrocalcinosis, poliuria, polidipsia, insuficiencia renal. **Investigations.** Frecuencia no conocida: Hipercalcemia, hipercalcemia. **Población pediátrica:** Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis: Síntomas:** Una sobredosis aguda o crónica de vitamina D puede producir hipercalcemia. Suspender la toma de Delcrin cuando la calcemia exceda los 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) o si la calciuria excede los 300 mg/24 horas en adultos o los 4-6 mg/kg/día en niños. La sobredosis puede originar hipercalcemia e hipercalcemia, cuyos síntomas pueden incluir anorexia, sed, náuseas, vómitos, sed, polidipsia, poliuria, estreñimiento y deshidratación. La sobredosis crónica puede originar calcificación vascular y de órganos como resultado de la hipercalcemia. **Sobredosis durante el embarazo:** La sobredosis durante los primeros 6 meses de embarazo puede causar efectos tóxicos en el feto: existe una correlación entre la sobredosis o la sensibilidad materna extrema a la vitamina D durante el embarazo y el retraso del desarrollo físico y mental en el niño, la estenosis aórtica supraválvular y la retinopatía. La hipercalcemia materna también puede conducir a la supresión de la función paratiroidea en los bebés, lo que resulta en hipocalcemia, tetania y convulsiones. **Tratamiento en caso de sobredosis:** Suspender la ingesta de Delcrin e iniciar la rehidratación. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** para más información consultar ficha técnica com-

pleta. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1. Lista de excipientes:** Aceite de oliva, refinado. **6.2. Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Período de validez:** 2 años en el envase intacto. Después de la primera apertura del frasco: 5 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Frasco de vidrio ámbar de 10 ml, con una tapa de polietileno cerrado a prueba de niños. El envase contiene un frasco con gotero insertado. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. Debe tomar Delcrin preferiblemente con la comida (ver sección 5.2.). No almacene ningún producto o mezcla de alimentos que contengan este medicamento para su uso posterior o la próxima comida (ver sección 4.2). 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.** Para abrir la botella, presione hacia abajo y gire la tapa de plástico al mismo tiempo; Coja la cantidad prescrita de gotas en una cuchara; Vuelva a enroscar la tapa para cerrar la botella; Coloque la botella en la caja de cartón del embalaje original. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** OP PHARMA SRL Via Monte Rosa, 61 20149 – Milán, Italia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Diciembre 2019 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Agosto 2019. (C.N. 727603; PVP: 15,01 € PVP IVA: 15,61 €). Con receta médica. Aportación normal. Financiado por la Seguridad Social.

DELCRIN® 25.000 UI/2,5 ml solución oral

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Delcrin 25.000 UI/2,5 ml solución oral **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un envase unidosis de 2.5 ml contiene: 0,625 mg de colecalciferol, equivalente a 25.000 UI de vitamina D. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución oral. Solución transparente, ligeramente amarillenta e inodora. **4.- DATOS CLÍNICOS: 4.1.- Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento inicial de la deficiencia de vitamina D clínicamente relevante en adultos. La deficiencia de vitamina D se define como unos niveles séricos de 25-hidroxicolecalciferol sérico (25(OH)D)<25 nmol/l. **4.2.- Posología y forma de administración: Posología:** Dosis recomendada: un vial (25,000 UI) semanal. Después del primer mes, se pueden considerar dosis más bajas, dependiendo de los niveles séricos deseables de 25- hidroxicolecalciferol (25 (OH) D), la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento. Alternativamente, se pueden seguir las recomendaciones posológicas nacionales en el tratamiento de la deficiencia de vitamina D. • **Población pediátrica:** Población pediátrica. Delcrin 25.000 UI/2.5 ml no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años. • **Población especial: Dosis en insuficiencia hepática.** No se requiere un ajuste de la dosis. **Dosis en insuficiencia renal:** Pacientes con insuficiencia renal leve o moderada: no se requiere un ajuste específico. Colecalciferol no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave. Embarazo y lactancia: No está recomendado Delcrin 25.000 UI/2.5 ml. **Forma de administración:** Debe recomendarse a los pacientes que tomen Delcrin preferiblemente con alimentos (ver sección 5.2). El producto debe agitarse antes de su uso. Delcrin tiene un sabor a aceite de oliva. Delcrin puede tomarse directamente del vial o, para facilitar la toma, también puede mezclarse con una pequeña cantidad de alimentos fríos o templados inmediatamente antes de su uso. El paciente debe asegurarse de tomar la dosis completa. Para instrucciones detalladas sobre la administración del medicamento, ver sección 6.6. **4.3.- Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipercalcemia, hipercalcemia. Nefrolitiasis y nefrocalcinosis. Insuficiencia renal grave (ver sección 4.4). Hipervitaminosis D. **4.4.-**





Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®

Descripción e indicación

Ventajas

Vitamina D y osteoporosis

Presentaciones

Dosis y modo de empleo

Puntos clave



FICHAS TÉCNICAS (3ª parte)



Delcrin®

Colecalciferol (Vitamina D₃)

Advertencias y precauciones especiales de empleo: Se debe considerar la dosis total de vitamina D, si Delcrin se administra concomitantemente con otros productos que contienen vitamina D, alimentos suplementados con vitamina D, o cuando se usa leche enriquecida con vitamina D para evitar una sobredosis. Se deben controlar los niveles séricos de calcio después de la administración con altas dosis de vitamina D y se requiere especial precaución en pacientes con antecedentes de cálculos renales. La vitamina D debe administrarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y debe controlarse el efecto sobre los niveles de calcio y fosfato. Deberá tenerse en cuenta el riesgo de calcificación de los tejidos blandos. En pacientes con insuficiencia renal grave, la vitamina D en forma de colecalciferol no se metaboliza de forma normal y deben usarse otras formas de vitamina D (ver sección 4.3). En pacientes de edad avanzada que reciben glucósidos cardíacos o diuréticos, es importante controlar los niveles séricos de calcio y de orina (ver sección 4.5). En el caso de hipercalcemia o insuficiencia renal, se debe reducir la dosis o suspender el tratamiento. Este medicamento debe prescribirse con precaución en pacientes con sarcoidosis u otras enfermedades granulomatosas, debido a un posible incremento en el metabolismo de la vitamina D₃ en su forma activa. En estos pacientes, deben controlarse los niveles de calcio en suero y en orina. **Población pediátrica:** Este medicamento no se recomienda en niños y adolescentes (ver sección 4.2). **4.5.- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** El uso concomitante de anticonvulsivos (como la fenitoína) o de barbitúricos (y posiblemente otros fármacos que inducen enzimas hepáticas) puede reducir el efecto de la vitamina D₃ mediante inactivación metabólica. En caso de tratamiento con diuréticos tiazídicos, que producen una reducción de la eliminación urinaria de calcio, se recomienda el control de la concentración sérica de calcio. El uso concomitante de glucocorticoides puede reducir el efecto de la vitamina D₃. En caso de tratamiento con fármacos que contienen digitálicos y otros glucósidos cardíacos, la administración de vitamina D₃ puede incrementar el riesgo de toxicidad digitálica (arritmia). Es necesario un control médico estricto, junto con una vigilancia de la concentración sérica de calcio y monitorización electrocardiográfica. El tratamiento simultáneo con antiácidos que contienen aluminio puede afectar la efectividad del medicamento al reducir la absorción de vitamina D y aumentar la absorción intestinal de aluminio. El tratamiento con altas dosis de colecalciferol podría aumentar la absorción de magnesio, especialmente en caso de ingesta adicional de preparaciones que contienen magnesio. Por lo tanto, se recomienda la monitorización de los niveles de magnesio. El tratamiento simultáneo con una resina de intercambio iónica, como la colestiramina, el hidrocloreuro de colestipol, el orlistat, o laxantes como el aceite de parafina, puede reducir la absorción gastrointestinal de la vitamina D₃. El alcoholismo crónico reduce las reservas de vitamina D en el hígado. El fármaco citotóxico actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren en la actividad de la vitamina D₃ inhibiendo la conversión de la 25-hidroxitivitamina D₃ en 1,25-dihidroxitivitamina D₃ a través de las enzimas renales, 25-hidroxitivitamina D-1-hidroxilasa. El ketoconazol puede inhibir tanto las enzimas sintéticas como las catabólicas de la vitamina D. Se han observado reducciones en las concentraciones de vitamina D endógena en suero después de la administración de 300 mg/día a 1.200 mg/día de ketoconazol durante una semana en hombres sanos. Sin embargo, no se han investigado los estudios de interacción farmacológica in vivo de ketoconazol con vitamina D. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia:** No está recomendado este medicamento a dosis altas durante el embarazo y la lactancia. Se debe utilizar otro medicamento de dosis más baja. Es necesaria una ingesta adecuada de vitamina D durante el embarazo y la lactancia. El nivel de consumo diario recomendado de vitamina D durante el embarazo y la lactancia sigue las pautas nacionales, y es de alrededor de 600 UI. **Embarazo:** Dosis diarias superiores a 600 UI deben tomarse solo cuando esté estrictamente indicado y solo porque es absolutamente necesario para corregir la deficiencia de vitamina D. Durante el embarazo, la ingesta diaria no debe exceder las 4000 UI de vitamina D. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción a altas dosis de vitamina D (ver sección 5.3). Debe evitarse la sobredosis de vitamina D durante el embarazo, ya que una hipercalcemia prolongada puede dar lugar a retraso físico y mental, estenosis aórtica supraauricular y retinopatía en el feto. Durante el embarazo, las mujeres deben seguir los consejos de su médico, ya que sus requisitos pueden variar según la gravedad de su enfermedad y la

respuesta al tratamiento. **Lactancia:** La vitamina D puede prescribirse mientras la paciente se encuentre en periodo de lactancia si fuera necesario. La vitamina D y sus metabolitos pasan a la leche materna. Esto se debe tener en cuenta si se administra vitamina D adicional al niño. **Fertilidad:** No se espera que los niveles endógenos normales de vitamina D tengan ningún efecto adverso sobre la fertilidad. Se desconoce el impacto de altas dosis de vitamina D en la fertilidad. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se dispone de datos suficientes referentes a los efectos de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo la probabilidad parece poco probable. **4.8. Reacciones adversas:** A continuación se listan todas las reacciones adversas clasificadas por órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como no conocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). **Trastornos del sistema inmunológico.** Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Frecuencia no conocida: Debilidad, anorexia, ansiedad. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuencia no conocida: Somnolencia, estado de confusión. **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuencia no conocida: Cefalea. **Trastornos gastrointestinales.** Frecuencia no conocida: Estreñimiento, flatulencia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, sabor metálico, boca seca. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Frecuencia no conocida: Erupción, picazón, urticaria. **Trastornos renales y urinarios.** Frecuencia no conocida: Nefrocalcinosis, poliuria, polidipsia, insuficiencia renal. **Investigations.** Frecuencia no conocida: Hipercalcemia, hipercalcemia. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis: Síntomas:** Una sobredosis aguda o crónica de vitamina D puede producir hipercalcemia. Suspender la toma de Delcrin cuando la calcemia exceda los 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) o si la calcemia excede los 300 mg/24 horas en adultos. La sobredosis puede originar hipercalcemia e hipercalcemia, cuyos síntomas pueden incluir anorexia, sed, náuseas, vómitos, sed, polidipsia, poliuria, estreñimiento y deshidratación. La sobredosis crónica puede originar calcificación vascular y de órganos como resultado de la hipercalcemia. **Sobredosis durante el embarazo:** La sobredosis durante los primeros 6 meses de embarazo puede causar efectos tóxicos en el feto: existe una correlación entre la sobredosis o la sensibilidad materna extrema a la vitamina D durante el embarazo y el retraso del desarrollo físico y mental en el niño, la estenosis aórtica supraauricular y la retinopatía. La hipercalcemia materna también puede conducir a la supresión de la función paratiroidea en los bebés, lo que resulta en hipocalcemia, tetania y convulsiones. **Tratamiento en caso de sobredosis:** Suspender la ingesta de Delcrin e iniciar la rehidratación. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** para más información consultar ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1. Lista de excipientes:** Aceite de oliva refinado. **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 en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Vial de vidrio color ámbar de 2.5 ml, cerrado con tapa de polipropileno. Cada envase contiene 1, 2 o 4 envases unidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. Debe tomar Delcrin preferiblemente con la comida (ver sección 5.2.). No almacene ningún producto o mezcla de alimentos que contengan este medicamento para su uso posterior o la próxima comida (ver sección 4.2). 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** OP PHARMA SRL Via Monte Rosa, 61 20149 – Milán, Italia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Diciembre 2019 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Agosto 2019. (C.N. 727600; PVP: 3,75 € PVP IVA: 3,9 €, C.N. 727601; PVP: 15,01 € PVP IVA: 15,61 €). Con receta médica. Aportación normal. Financiado por la Seguridad Social.



Rubió

RESINCOLESTIRAMINA®

GELSECTAN®

METHOFILL®

DELCRIN®



Resincolestiramina®

Colestiramina 4g

Gelsectan®

Methofill®
Metotrexato

Methofill®
Pen *Metotrexato*

Delcrin®

Colecalciferol (Vitamina D₃)