

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glofer 7,5 mg/ 0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada
Glofer 10 mg/ 0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada
Glofer 15 mg/ 0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada
Glofer 20 mg/ 0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada
Glofer 25 mg/ 1,0 ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 25 mg de metotrexato.

1 jeringa precargada de 0,3 ml contiene 7,5 mg de metotrexato.

1 jeringa precargada de 0,4 ml contiene 10 mg de metotrexato.

1 jeringa precargada de 0,6 ml contiene 15 mg de metotrexato.

1 jeringa precargada de 0,8 ml contiene 20 mg de metotrexato.

1 jeringa precargada de 1,0 ml contiene 25 mg de metotrexato.

Excipiente con efecto conocido:

El medicamento contiene como máximo 5,21 mg por ml de sodio (ver sección 4.4).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable, jeringa precargada.

El medicamento es una solución inyectable amarilla-marrón transparente, con un pH de 7.0-9.0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Artritis reumatoide activa en pacientes adultos dónde está indicado el tratamiento con antireumáticos modificadores de la enfermedad.
- Formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil activa severa (AIJ), cuando la respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no ha sido adecuada,
- Formas graves de psoriasis vulgaris, particularmente de tipo placa no puede ser tratada suficientemente con terapia convencional como fototerapia, PUVA y retinoides, y la artritis psoriásica grave en pacientes adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Metotrexato debe ser prescrito únicamente por médicos con experiencia en el uso de metotrexato y comprensión total de los riesgos del tratamiento con metotrexato. La administración de rutina debe ser realizada por profesionales de la salud. Si la situación clínica lo permite, el médico puede, en determinados casos, delegar la administración al paciente por él/ella mismo. En estos casos es necesario que el médico dé al paciente instrucciones detalladas de la administración.

Posología

Advertencia importante sobre la dosis de metotrexato

En el tratamiento de la artritis reumatoide activa, la artritis idiopática juvenil activa, la psoriasis vulgar o la artritis psoriásica, metotrexato **solo debe usarse una vez a la semana**. Los errores de dosificación en el uso de metotrexato pueden provocar reacciones adversas graves, incluida la muerte. Lea esta sección de la ficha técnica con mucho cuidado.

Metotrexato se inyecta una vez a la semana. Los pacientes tienen que estar claramente informados que metotrexato debe ser administrado solamente una vez a la semana. Se recomienda especificar un determinado día de la semana como "día de la inyección".

Pacientes de edad avanzada

Metotrexato debe usarse con extrema precaución en personas de edad avanzada, se debe considerar una dosis menor dada la disminución de las funciones hepática y renal, y el descenso de las reservas de folato que se producen a medida que avanza la edad.

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 o intramuscular (ver más adelante en "Método y duración de la administración").

Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y la tolerancia por parte del paciente, la dosis puede incrementarse gradualmente en 2,5 mg por semana.

No se debe superar una dosis semanal de 25 mg. Sin embargo, dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea. Se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 4 - 8 semanas.

Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis debe reducirse gradualmente a la dosis de mantenimiento efectiva más baja posible.

Población pediátrica

Posología en niños y adolescentes con formas poliartriticas de la artritis idiopática juvenil:

La dosis recomendada es de 10 - 15 mg/m² de superficie corporal (BSA)/una vez a la semana. En casos refractarios a la terapia de la dosis semanal se podrá incrementar hasta 20 mg/m² de superficie corporal/una vez a la semana. Sin embargo, si se incrementa la dosis se deberá aumentar la frecuencia de monitorización.

Pacientes con AIJ siempre deben ser derivados a una unidad de reumatología especializada en el tratamiento de los niños/adolescentes.

No se recomienda el uso en niños menores de 3 años de edad debido a la escasez de datos sobre eficacia y seguridad disponibles para esta población (ver sección 4.4).

Posología en pacientes adultos con psoriasis grave 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 o intramuscular.

Se deberá aumentar la dosis según sea necesario, pero por lo general no deberá superar la dosis semanal máxima de 30 mg de metotrexato.

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.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Aclaramiento de creatinina (ml/min) > 50:

100% de la dosis

20-50: 50% de la dosis

<20: no se debe utilizar metotrexato

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

Duración y forma de administración

Metotrexato se puede administrar por vía subcutánea e intramuscular.
Para un solo uso.

El médico decidirá la duración total del tratamiento.

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

Artritis reumatoide

La respuesta al tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide se puede esperar al cabo de 4-8 semanas. Los síntomas pueden volver a aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Formas graves de psoriasis vulgar y artritis psoriásica

La respuesta al tratamiento se puede esperar generalmente al cabo de 2-6 semanas. Dependiendo del cuadro clínico y de los cambios observados en los parámetros de laboratorio, el tratamiento se continuará o suspenderá.

Nota adicional:

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

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

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

Se debe inspeccionar visualmente la solución antes de su uso. Sólo deben usarse soluciones transparentes y prácticamente sin partículas y si el envase no está dañado.

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 (ver sección 4.2),
- Alcoholismo,
- Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 20 ml/min., ver sección 4.2),
- Discrasias sanguíneas preexistentes, tales como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa,

- Infecciones graves, agudas o crónicas tales como tuberculosis y VIH,
- Úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida,
- Embarazo, lactancia (ver sección 4.6),
- Vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos atenuados.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe informar claramente a los pacientes que metotrexato debe administrarse **una vez a la semana** y no a diario. Los pacientes deben ser conscientes de la importancia de administrarlo una vez a la semana y que la administración incorrecta a diario pueden originar reacciones tóxicas graves.

Sobre todo en personas de edad avanzada, se han notificado casos con desenlace mortal debido a la administración errónea a diario.

Los pacientes en tratamiento deben someterse a vigilancia de forma que los signos de los posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan detectarse y evaluarse con un retraso mínimo. Por tanto, el metotrexato sólo debe administrarse por -o bajo la supervisión de-médicos que conozcan y tengan experiencia en el tratamiento con antimetabolitos. Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el paciente debe ser completamente informado de los riesgos relacionados y de las medidas de seguridad recomendadas. Sin embargo, dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento importante de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea.

Fertilidad y reproducción

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 Glofer. 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.

No se recomienda su uso en niños < de 3 años debido a que los datos de eficacia y seguridad que existen sobre esta población son insuficientes (ver sección 4.2).

Exploraciones y medidas de seguridad recomendadas:

Antes de comenzar el tratamiento con metotrexato o de reinstaurarlo tras un período de descanso:

Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiografía de tórax y pruebas de función renal. Si estuviera 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):

También debe considerarse aumentar la frecuencia de la monitorización cuando se aumente la dosis.

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

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. En el caso de cualquier disminución significativa de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse un tratamiento de soporte adecuado. Se debe advertir a los pacientes que tienen que informar de todos los signos y síntomas indicativos de infección. Los pacientes que reciban simultáneamente otros medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida) deberán ser estrechamente monitorizados mediante hemogramas y recuentos de plaquetas.

3. Pruebas de función hepática: debe prestarse especial atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no debe instaurarse, o debe suspenderse, si existe o aparece durante el tratamiento cualquier alteración de las pruebas de función hepática o la biopsia hepática. Tales anomalías deberían volver a la normalidad en dos semanas; después de ese período, el tratamiento podrá reinstaurarse a criterio del médico. En las indicaciones reumatológicas no hay evidencias que respalden la realización de biopsias hepáticas para vigilar la toxicidad hepática.

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

Control de las enzimas hepáticas en suero: se ha descrito un aumento transitorio en los niveles de transaminasas de dos o tres veces el límite superior de lo normal con una frecuencia del 13-20%. Si el aumento de las enzimas hepáticas se mantiene, deberá considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Debido a su potencial efecto tóxico sobre el hígado, no se deben tomar otros medicamentos hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato a menos que sea estrictamente necesario, y se evitará o reducirá el consumo de alcohol (ver sección 4.5). Debe realizarse una monitorización más frecuente de las enzimas hepáticas en pacientes que tomen otros medicamentos hepatotóxicos concomitantemente (p. ej., leflunomida). Lo mismo ocurre con la administración simultánea de medicamentos hematotóxicos (p. ej. leflunomida).

4. La función renal debe ser monitorizada con pruebas funcionales renales y análisis de orina (ver también 4.2 y 4.3).

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

Cuando la función renal pueda estar alterada (p. ej. en personas de edad avanzada), los controles deberán realizarse con mayor frecuencia. Esto deberá tenerse en cuenta sobre todo cuando se administren concomitantemente medicamentos que afecten a la eliminación del metotrexato, que produzcan lesiones renales (p. ej., los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) o que puedan alterar la formación sanguínea. La deshidratación también puede intensificar la toxicidad del metotrexato.

5. Evaluación del aparato respiratorio: Pregunte al paciente si padece posibles alteraciones pulmonares por si es necesario realizar pruebas de la función pulmonar. Se puede producir neumonitis intersticial crónica o aguda, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han notificado casos de muerte. Los síntomas típicos incluyen disnea, tos (sobre todo tos seca no productiva), dolor torácico y fiebre, por lo que se debe controlar a los pacientes en cada visita de seguimiento. Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de neumonitis y aconsejarles que se pongan en contacto inmediatamente con su médico si desarrollan tos o disnea persistente.

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.

Se debe interrumpir el tratamiento con metotrexato en los pacientes con síntomas pulmonares y realizar una exploración exhaustiva (incluida radiografía de tórax) para excluir infección. Si se sospecha la enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, se deberá iniciar tratamiento con corticosteroides y no se deberá reinstaurar el tratamiento con metotrexato.

Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con metotrexato. Se puede producir neumonitis con todas las dosis.

6. Debido a su efecto sobre el sistema inmunitario, el metotrexato puede alterar la respuesta a la vacunación y afectar al resultado de las pruebas inmunológicas. Será necesario actuar con especial cautela en presencia de infecciones crónicas inactivas (p. ej., herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B o C) debido a su posible activación. No se debe vacunar simultáneamente con microorganismos vivos.

Se han notificado reacciones cutáneas graves, en ocasiones mortales, como Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica tras la administración única o continuada de metotrexato.

En los pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato pueden presentarse linfomas malignos, en cuyo caso habrá que suspender el tratamiento. Si el linfoma no muestra signos de regresión espontánea, es necesario instaurar un tratamiento citotóxico.

La administración concomitante de antagonistas del folato, como trimetoprim/sulfametoxazol, puede causar pancitopenia aguda megaloblástica en casos raros.

La eliminación de metotrexato se reduce en pacientes con un tercer espacio de distribución (ascitis, derrames de la pleura). Estos pacientes requieren un especial seguimiento de la toxicidad y una reducción de la dosis o, en algunos casos, la interrupción de la administración de metotrexato. Los derrames pleurales y la ascitis deben drenarse antes de empezar el tratamiento con metotrexato.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser efectos tóxicos y requieren la interrupción del tratamiento; de lo contrario, podrían producirse una enteritis hemorrágica y la muerte por perforación intestinal.

Los preparados vitamínicos y demás productos que contengan ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden reducir la eficacia del metotrexato.

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

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los estudios con animales, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido el ácido salicílico, produjeron una reducción de la secreción tubular de metotrexato y, en consecuencia, un incremento de sus efectos tóxicos. Sin embargo, en los estudios clínicos donde se administraron AINEs y ácido salicílico como medicación concomitante a pacientes con artritis reumatoide, no se observó ningún aumento de los

efectos adversos. El tratamiento de la artritis reumatoide con estos fármacos se puede continuar durante la administración de metotrexato, pero sólo bajo estrecha supervisión médica.

Existe un mayor riesgo de padecer infecciones graves, incluyendo neumonía, en pacientes tratados con el bloqueante del TNF- α infliximab y metotrexato en comparación con metotrexato solo. Esta interacción no puede excluirse en otros bloqueantes del TNF- α .

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

Los pacientes que tomen medicamentos potencialmente hepatotóxicos durante la administración de metotrexato (p. ej. leflunomida, azatioprina, sulfasalacina y retinoides) deberán ser vigilados estrechamente por si aumenta la hepatotoxicidad. Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con metotrexato.

Hay que tener en cuenta las interacciones farmacocinéticas entre el metotrexato, los medicamentos anticonvulsivantes (reducción de los niveles de metotrexato en sangre) y el 5-fluorouracilo ($t_{1/2}$ incrementada del 5-fluorouracilo).

Los salicilatos, la fenilbutazona, la fenitoína, los barbitúricos, los tranquilizantes, los anticonceptivos orales, las tetraciclinas, los derivados de la amidopirina, las sulfonamidas y el ácido p-aminobenzoico desplazan al metotrexato de su unión a la albúmina sérica y, por tanto, aumenta su biodisponibilidad (aumento indirecto de la dosis).

El probenecid y los ácidos orgánicos débiles pueden reducir la secreción tubular de metotrexato y, por tanto, producir también una elevación indirecta de la dosis.

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

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

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

La administración simultánea de medicamentos que produzcan déficit de folatos (como sulfonamidas, trimetoprim/sulfametoxazol) puede incrementar la toxicidad del metotrexato. Por tanto, se aconseja tener especial precaución cuando exista déficit de ácido fólico. Por otra parte, la administración concomitante de medicamentos que contengan ácido folínico o de preparados vitamínicos que contengan ácido fólico o derivados puede disminuir la eficacia del metotrexato.

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

La administración simultánea de inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o pantoprazol, puede dar lugar a interacciones: la administración concomitante de metotrexato y omeprazol ha provocado retrasos en la eliminación renal del metotrexato. Al combinarse con pantoprazol, se ha informado de un caso en el que se inhibió la eliminación renal del metabolito 7-hidroxi metotrexato, con mialgias y escalofríos.

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

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

Debe evitarse el consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, refrescos con cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato, ya que la eficacia del metotrexato puede verse reducida por la posible interacción entre metotrexato y metilxantinas a nivel de los receptores de adenosina.

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

La combinación de metotrexato con agentes moduladores del sistema inmunitario se debe usar con precaución especialmente en caso de cirugía ortopédica, donde la posibilidad de infecciones es muy elevada.

Se debe tener en cuenta el retraso del aclaramiento de metotrexato cuando se combine con otros agentes citostáticos.

Considerando su posible efecto sobre el sistema inmunitario, el metotrexato puede alterar los resultados de la vacunación y de las pruebas (procedimientos inmunológicos para registrar las reacciones inmunitarias). Durante el tratamiento con metotrexato no se deben administrar vacunas de virus vivos (ver sección 4.3).

El uso de óxido nítrico potencia el efecto del metotrexato sobre el folato, dando lugar a toxicidad en forma de mielosupresión imprevisible grave y estomatitis. Si bien este efecto se puede reducir mediante la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento con metotrexato y deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con metotrexato y al menos 6 meses después (ver sección 4.4). Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a las mujeres en edad fértil del riesgo de malformaciones asociadas al metotrexato y se debe excluir, con certeza, la existencia de un embarazo tomando las medidas adecuadas, por ejemplo, una prueba de embarazo. Durante el tratamiento se deben repetir las pruebas de embarazo cuando este clínicamente indicado (p. ej., tras cualquier posible interrupción de la anticoncepción). Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre prevención y planificación del embarazo.

Anticoncepción masculina

Se desconoce si el metotrexato pasa al semen. En estudios en animales se ha visto que metotrexato es genotóxico, de manera que no se puede descartar por completo el riesgo de efectos genotóxicos en los espermatozoides. Los datos clínicos limitados no indican un riesgo aumentado de malformaciones o aborto tras la exposición paterna al metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana). A dosis más altas, los datos existentes son insuficientes para estimar los riesgos de malformaciones o abortos tras la exposición paterna.

Como medida de precaución, se recomienda que los hombres sexualmente activos o sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 6 meses después de la interrupción de metotrexato. Los hombres no donarán semen durante el tratamiento ni durante los 6 meses posteriores a la suspensión de metotrexato.

Embarazo

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones no oncológicas (ver sección 4.3). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con metotrexato o durante los seis meses siguientes, se debe prestar asesoramiento médico en relación al riesgo de efectos perjudiciales en el niño asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías para confirmar que el desarrollo fetal es normal.

En estudios realizados en animales metotrexato ha mostrado toxicidad para la reproducción, en especial durante el primer trimestre (ver sección 5.3). El metotrexato ha demostrado un efecto teratógeno en humanos; se ha notificado que causa muerte fetal, abortos y/o anomalías congénitas (p. ej., craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central y relacionadas con las extremidades).

El metotrexato es un potente teratógeno para el ser humano, con un mayor riesgo de abortos espontáneos, restricción del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo.

- Se han notificado abortos espontáneos en el 42,5 % de las mujeres embarazadas expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana), comparado con una tasa comunicada del 22,5 % en pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato.
- Se observaron malformaciones congénitas importantes en el 6,6 % de nacidos vivos de mujeres expuestas a un tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana) durante el embarazo, comparado con, aproximadamente, el 4 % de los nacidos vivos de pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato.

No se dispone de datos suficientes sobre la exposición a metotrexato a dosis de más de 30 mg/semana durante el embarazo, pero caben esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas.

En los casos en los que se interrumpió el tratamiento con metotrexato antes de la concepción, se han notificado embarazos normales.

Lactancia

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

Fertilidad

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.

Los varones deberán solicitar información sobre la posibilidad de conservar el espermatozoides antes de iniciar el tratamiento.

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

La aparición y la gravedad de las reacciones adversas dependen de la dosis y de la frecuencia de administración de metotrexato. Sin embargo, como las reacciones adversas graves se pueden producir

incluso en dosis bajas, es indispensable que el médico someta a los pacientes a controles periódicos frecuentes.

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se reconocen enseguida. Si aparecen tales reacciones adversas, se deberá reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y tomar las contramedidas adecuadas (ver sección 4.9). El tratamiento con metotrexato únicamente se reanuda con precaución, después de evaluar atentamente la necesidad del tratamiento y estando alerta ante la posible reaparición de la toxicidad.

Cuando se administra metotrexato por vía intramuscular se pueden producir ocasionalmente en el lugar de inyección reacciones adversas locales (sensación de quemazón) o lesiones (formación de abscesos estériles, destrucción del tejido graso).

La aplicación de metotrexato por vía subcutánea posee una buena tolerancia local. Hasta ahora sólo se han observado reacciones cutáneas locales leves (como sensación de quemazón, eritema, hinchazón, decoloración, prurito, picor intenso, dolor) y su número disminuye durante el tratamiento.

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 disponibles

<i>Clasificación por grupos y sistemas</i>	
<i>Infecciones e infestaciones</i>	<i>Muy raras</i> Sepsis, infecciones oportunistas (pueden ser mortales en algunos casos), infecciones producidas por citomegalovirus <i>No conocida</i> Sepsis con resultado de muerte
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>	<i>Poco frecuentes</i> Linfoma maligno, que remiten en algunos casos una vez finalizado el tratamiento con metotrexato.
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Frecuentes</i> Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia <i>Poco frecuentes</i> Pancitopenia, agranulocitosis, trastornos hematopoyéticos <i>Raras</i> Anemia megaloblástica <i>Muy raras</i> Episodios graves de depresión de la médula ósea, anemia aplásica, linfadenopatías, trastornos linfoproliferativos (véase la “descripción” más adelante), eosinofilia y neutropenia
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	<i>Muy raras</i> Inmunosupresión, hipogammaglobulinemia <i>Poco frecuentes</i> reacciones alérgicas graves que progresan a shock anafiláctico
<i>Trastornos endocrinos</i>	<i>Poco frecuentes</i> Diabetes mellitus
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	<i>Poco frecuentes</i> Depresión <i>Raras</i> Cambios del estado de ánimo <i>Muy raras</i> Insomnio
<i>Trastornos del sistema</i>	<i>Frecuentes</i>

<i>nervioso</i>	<p>Dolor de cabeza, fatiga, somnolencia <i>Poco frecuentes</i> Vértigo, confusión, depresión, convulsiones, leucoencefalopatía <i>Raras</i> Paresia, trastornos del habla <i>Muy raras</i> Dolor, astenia muscular o parestesias de las extremidades, cambios en el sentido del gusto (sabor metálico), meningismo (parálisis, vómitos), meningitis aséptica aguda</p>
<i>Trastornos oculares</i>	<p><i>Raras</i> Trastornos visuales, alteración grave de la visión <i>Muy raras</i> Conjuntivitis, retinopatía</p>
<i>Trastornos cardíacos</i>	<p><i>Muy raras</i> Pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico</p>
<i>Trastornos vasculares</i>	<p><i>Raras</i> Hipotensión, episodios tromboembólicos (incluidas la trombosis arterial y cerebral, la tromboflebitis, la trombosis venosa profunda, la trombosis de las venas de la retina y la embolia pulmonar).</p>
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	<p><i>Frecuentes</i> Complicaciones pulmonares debidas a alveolitis intersticial /neumonitis y muertes relacionadas (independientemente de la dosis y de la duración del tratamiento con metotrexato). Ver sección 4.4. <i>Poco frecuentes</i> Fibrosis pulmonar <i>Raras</i> Faringitis, apnea, asma bronquial <i>Muy raras</i> Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>, dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se han observado también infecciones incluyendo neumonía. <i>No conocida</i> Epistaxis, hemorragia alveolar pulmonar</p>
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<p><i>Muy frecuentes</i> Pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceración de la membrana mucosa de la boca y la garganta (especialmente durante las primeras 24-48 horas tras la administración de Glofer), estomatitis, dispepsia <i>Frecuentes</i> Diarrea (especialmente durante las primeras 24-48 horas tras la administración de Glofer). <i>Poco frecuentes</i> Úlceras y hemorragias digestivas, pancreatitis. <i>Raras</i> Enteritis, melena, gingivitis, malabsorción <i>Muy raras</i> Hematemesis, megacolon tóxico <i>No conocida</i> Peritonitis</p>
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	<p><i>Muy frecuentes</i> Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina y bilirrubina). <i>Poco frecuentes</i> Degeneración grasa del hígado, fibrosis y cirrosis (se produce frecuentemente a pesar del control regular y con valores normales de enzimas hepáticas); descenso de la albúmina sérica <i>Raras</i> Hepatitis aguda y hepatotoxicidad <i>Muy raras</i></p>

	Reactivación de hepatitis crónica, degeneración aguda del hígado. Además se han observado: herpes simple, hepatitis e insuficiencia hepática (ver las notas respecto a la biopsia hepática en la sección 4.4).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes</i> Exantema, eritema, prurito <i>Poco frecuentes</i> Urticaria, fotosensibilidad, aumento de la pigmentación de la piel, pérdida del cabello, aumento de los nódulos reumáticos, herpes zoster, lesiones dolorosas de la placa psoriásica. Reacciones tóxicas graves: vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) <i>Raras</i> Aumento de los cambios de pigmentación de las uñas, acné, petequias, equimosis, eritema multiforme, erupciones cutáneas eritematosas <i>Muy raras</i> Paroniquia aguda, forunculosis, telangiectasia, vasculitis alérgica, hidradenitis. Nocardiosis, histoplasma y micosis criptocócicas, herpes simple diseminado.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y alteraciones óseas	<i>Poco frecuentes</i> Artralgia, mialgia, osteoporosis. <i>Raras</i> Fracturas de esfuerzo <i>No conocida</i> Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes</i> Cistitis con ulceración (posiblemente con hematuria), disuria <i>Raras</i> Fallo renal, oliguria, anuria, azotemia <i>Muy raras</i> Proteinuria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	<i>No conocida</i> Aborto, daños fetales, muerte fetal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Poco frecuentes</i> Inflamación y ulceración de la vagina <i>Muy raras</i> Pérdida de la libido, impotencia, ginecomastia, alteración de la ovogénesis/espermatogénesis, alteración de la menstruación, flujo vaginal, infertilidad
Trastornos generales y alteraciones en el punto de administración	<i>Muy raras</i> Fiebre, alteración de la cicatrización de las heridas <i>No conocida</i> Necrosis en la zona de inyección

Descripción de determinadas reacciones adversas

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.

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

a) Síntomas de sobredosis

La toxicidad del metotrexato afecta principalmente a los sistemas hematopoyético y gastrointestinal.

Los síntomas incluyen leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras orales, náuseas, vómitos, úlceras gastrointestinales y hemorragia digestiva. Algunos pacientes no mostraron signos de intoxicación. Se han comunicado muertes por sepsis, choque séptico, fallo renal y anemia aplásica.

b) Medidas de tratamiento en caso de sobredosis

El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar los efectos adversos tóxicos del metotrexato. En caso 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, continuando su administración hasta que los niveles séricos de metotrexato sean inferiores a 10^{-7} mol/l.

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

En los pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica o psoriasis vulgar, la administración de ácido fólico o folínico puede reducir la toxicidad del metotrexato (síntomas gastrointestinales, inflamación de la mucosa bucal, pérdida del cabello e incremento de las enzimas hepáticas); ver la sección 4.5.

Antes de utilizar productos con ácido fólico se recomienda monitorizar los niveles de vitamina B₁₂, ya que el ácido fólico puede enmascarar un déficit existente de vitamina B₁₂, sobre todo en los adultos mayores de 50 años.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos y otros inmunosupresores, antimetabolitos, análogos del ácido fólico.

Código ATC: L01BA01.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

.

Absorción

Tras su administración oral, el metotrexato se absorbe en el tracto gastrointestinal. Cuando se administra en dosis bajas ($7,5 \text{ mg/m}^2$ a 80 mg/m^2 de superficie corporal), el metotrexato tiene una biodisponibilidad

media de aproximadamente el 70%, aunque puede haber variaciones considerables inter e intraindividuales (25-100%). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1-2 horas. Las administraciones subcutánea, intravenosa e intramuscular demostraron una biodisponibilidad similar.

Distribución

Aproximadamente el 50% del metotrexato se une a proteínas séricas. Después de su distribución por los tejidos corporales, se pueden encontrar altas concentraciones principalmente en hígado, riñones y bazo en forma de poliglutamatos, pudiéndose mantener durante semanas o meses. Cuando se administra en dosis pequeñas, el metotrexato pasa a los líquidos en cantidades mínimas; en dosis altas (300 mg/kg de peso corporal), se han medido en los líquidos concentraciones de entre 4 y 7 µg/ml.

La semivida terminal media es de 6 a 7 horas y muestra variaciones considerables (3-17 horas). La semivida se puede prolongar hasta 4 veces lo normal en los pacientes con distribución en un tercer espacio (derrame pleural, ascitis).

El metotrexato atraviesa la barrera placentaria en ratas y monos.

Metabolismo o Biotransformación

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

Eliminación

La excreción se produce principalmente en forma de producto inalterado, fundamentalmente por vía renal mediante filtración glomerular y secreción activa en el túbulo proximal. Aproximadamente, el 5-20% del metotrexato y el 1-5% del 7-hidroximetotrexato se eliminan por vía biliar. Existe una circulación enterohepática importante.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

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

Potencial mutagénico y carcinogénico

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

Toxicología de la reproducción

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico

Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No refrigerar o congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerla de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Glofer está disponible en jeringas precargadas de vidrio incoloro (tipo I), de 1 ml de capacidad, con tapón de elastómero y émbolo de elastómero (tipo I) y la aguja de inyección conectado y protector de la aguja.

0,3 ml jeringa precargada, en cajas de 1, 4, 5, 6, 10 o 12.

0,4 ml jeringa precargada, en cajas de 1, 4, 5, 6, 10 o 12.

0,6 ml jeringa precargada, en cajas de 1, 4, 5, 6, 10 o 12.

0,8 ml jeringa precargada, en cajas de 1, 4, 5, 6, 10 o 12.

1,0 ml jeringa precargada, en cajas de 1, 4, 5, 6, 10 o 12.

No todas las presentaciones pueden estar comercializadas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glofer 7,5 mg/ 0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada: 75.700

Glofer 10 mg/ 0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada: 77.220

Glofer 15 mg/ 0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada: 77.221

Glofer 20 mg/ 0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada: 77.222

Glofer 25 mg/ 1,0 ml solución inyectable en jeringa precargada: 77.223

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

Marzo 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2020