



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-015598-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015598-17-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: ERVEMIN / METOTREXATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, METOTREXATO 2,5 mg - METOTREXATO 7,5 mg - METOTREXATO 10 mg - METOTREXATO 15 mg; INYECTABLE, METOTREXATO 10 mg / 2 ml - METOTREXATO 15 mg / 2 ml - METOTREXATO 15 mg / 3 ml - METOTREXATO 20 mg / 4 ml, autorizado por el Certificado N° 44.361.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-

06938843-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-2018-06938874-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: ERVEMIN / METOTREXATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, METOTREXATO 2,5 mg - METOTREXATO 7,5 mg - METOTREXATO 10 mg - METOTREXATO 15 mg; INYECTABLE, METOTREXATO 10 mg / 2 ml - METOTREXATO 15 mg / 2 ml - METOTREXATO 15 mg / 3 ml - METOTREXATO 20 mg / 4 ml, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.361 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-015598-17-6

mb



PROYECTO DE PROSPECTO

ERVEMIN METOTREXATO INYECTABLE - COMPRIMIDOS

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULAS:

ERVEMIN® 10 inyectable: Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato (como sal sódica) 10 mg

Excipientes: cloruro de sodio, hidróxido de sodio 1 N, agua para inyectables c.s.p. 2 ml

ERVEMIN® 15 inyectable: Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato (como sal sódica) 15 mg

Excipientes: cloruro de sodio, hidróxido de sodio 1 N, agua para inyectables c.s.p. 3 ml

ERVEMIN® 15 inyectable: Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato (como sal sódica) 15 mg

Excipientes: cloruro de sodio, hidróxido de sodio 1 N, agua para inyectables c.s.p. 2 ml

ERVEMIN® 20 inyectable: Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato (como sal sódica) 20 mg

Excipientes: cloruro de sodio, hidróxido de sodio 1 N, agua para inyectables c.s.p. 4 ml

ERVEMIN® 2,5 mg comprimidos: Cada comprimido contiene: Metotrexato 2,5 mg

Excipientes: lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, amarillo oca laca alumínica c.s.

ERVEMIN® 7,5 mg comprimidos: Cada comprimido contiene: Metotrexato 7,5 mg

ERVEMIN® 10 mg comprimidos: Cada comprimido contiene: Metotrexato 10 mg

ERVEMIN® 15 mg comprimidos: Cada comprimido contiene: Metotrexato 15 mg

Excipientes: lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, laca alumínica amarillo quinolina c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Metotrexato es un antimetabolito usado en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, psoriasis severa y artritis reumatoidea del adulto.

CÓDIGO ATC: L01B A01

PROPIEDADES

Metotrexato inhibe la enzima reductasa del ácido dihidrofólico. Los dihidrofolatos deben ser reducidos a tetrahidrofolatos por su enzima antes que puedan ser utilizados como portadores de grupos de un carbono en la síntesis de nucleótidos de la purina y timidilato. Por lo tanto, metotrexato interfiere con la síntesis de ADN, reparación y replicación celular. Los tejidos activamente proliferativos como células malignas, médula ósea, células fetales, mucosa bucal e intestinal y células de la vejiga urinaria, son en general más sensibles a este efecto de metotrexato. Cuando la proliferación celular en los tejidos malignos es mayor que en la mayoría de los tejidos normales, metotrexato puede retrasar el crecimiento maligno sin daño irreversible para los tejidos normales.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

El mecanismo de acción en la artritis reumatoidea se desconoce; puede afectar la función inmune. Dos informes describen la inhibición in vitro por metotrexato de la captación del precursor del ADN por células mononucleares estimuladas y otros describen, en poliartritis en animales, la corrección parcial por metotrexato de la hiporrespuesta de células del bazo y la producción suprimida de IL-2. No obstante, otros laboratorios no han podido demostrar efectos similares. En pacientes con artritis reumatoidea, los efectos de metotrexato sobre la inflamación y la sensibilidad de las articulaciones pueden observarse desde las 3 a 6 semanas. Aunque metotrexato mejora claramente los síntomas de inflamación (dolor, hinchazón, rigidez), no hay evidencia que produzca remisión de la artritis reumatoidea ni que tenga efectos beneficiosos sobre erosiones óseas y otros cambios radiológicos que resulten en el deterioro de las articulaciones, incapacidad funcional y deformación. La mayoría de los estudios de metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea son de plazo relativamente corto (3 - 6 meses). Datos limitados sobre estudios prolongados indican que se mantiene una mejoría inicial durante 2 años como mínimo con la terapia continuada. En psoriasis, el ritmo de producción de las células epiteliales en la piel está generalmente aumentado respecto a las normales. Esta diferencia en los ritmos de proliferación es la base del uso de metotrexato para controlar los procesos psoriásicos.

Metotrexato en altas dosis, seguido de rescate con leucovorina, es utilizado como parte del tratamiento de pacientes con osteosarcoma no metastásico. La razón original para la terapia con altas dosis de metotrexato se basó en el concepto del rescate selectivo de tejidos normales por leucovorina. La evidencia más reciente sugiere que altas dosis de metotrexato pueden también vencer la resistencia de metotrexato causada por el deterioro del transporte activo, la actividad disminuida de la enzima reductasa del ácido dihidrofólico para metotrexato, los niveles aumentados de la enzima reductasa del ácido dihidrofólico resultantes de la amplificación de genes o la poliglutamación disminuida de metotrexato. El mecanismo actual de acción se desconoce.

FARMACOCINETICA

Absorción: En adultos, la absorción oral parece estar relacionada con la dosis. Los niveles pico en suero son alcanzados dentro de 1 a 2 horas. Con dosis de 30 mg/m² o menores, metotrexato es generalmente bien absorbido con una biodisponibilidad promedio de alrededor del 60%. La absorción de dosis superiores a los 80 mg/m² es significativamente menor, posiblemente a causa de un efecto de saturación. En niños leucémicos, la absorción oral ha variado ampliamente (23% al 95%). Se ha informado una diferencia de 20 veces entre los niveles pico más altos y más bajos (C_{máx}: 0,11 a 2,3 μmolar después de una dosis de 20 mg/m²). También se ha notado una significativa variación entre individuos en el tiempo para alcanzar la concentración pico (T_{máx}: 0,67 a 4 horas después de una dosis de 15 mg/m²) y la fracción de dosis absorbida. La ingesta de comida ha demostrado retrasar la absorción y reducir la concentración pico.

Distribución: Después de la administración intravenosa, el volumen inicial de distribución es de aproximadamente 0,18 l/kg (18% del peso del cuerpo) y el volumen de distribución en equilibrio estable es de aproximadamente 0,4 a 0,8 l/kg (40% al 80% del peso del cuerpo). Metotrexato compete con los folatos reducidos por el transporte activo a través de las membranas celulares por medio de un proceso simple de transporte activo mediado por el portador. Con concentraciones en suero superiores a 100 μmoles,

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



la difusión pasiva se vuelve un paso importante por el cual se logran concentraciones intracelulares efectivas.

Metotrexato en suero se une aproximadamente un 50% a las proteínas. Los estudios de laboratorio demuestran que puede ser desplazado de la albúmina del plasma por varios compuestos incluyendo sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol y fenitoína.

Metotrexato no penetra la barrera hemato-encefálica en cantidades terapéuticas cuando es administrado por vía oral o parenteral. Altas concentraciones de la droga en fluido cerebro espinal pueden ser alcanzadas por la administración intratecal. En perros, las concentraciones en fluido sinovial después de dosis orales fueron más altas en las articulaciones inflamadas que en las que no lo estaban. Aunque los salicilatos no interfieren con esta penetración, el tratamiento previo con prednisona redujo la penetración en las articulaciones inflamadas al nivel de las articulaciones normales.

Metabolismo: Después de la absorción, metotrexato sufre metabolismo hepático e intracelular a formas poliglutamadas que pueden ser nuevamente convertidas en metotrexato por enzimas hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y el timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante períodos prolongados. La retención y la acción prolongada de estos metabolitos activos varían entre las diferentes células, tejidos y tumores. Una pequeña cantidad de metabolismo a 7-hidroximetotrexato puede ocurrir a las dosis comúnmente prescritas. La acumulación de este metabolito puede volverse significativa cuando se emplean altas dosis en pacientes con sarcoma osteogénico. La solubilidad acuosa del 7-hidroximetotrexato es 3 a 5 veces inferior que la del compuesto madre. Metotrexato es parcialmente metabolizado por la flora intestinal después de la administración oral.

Vida media: La vida media terminal informada para metotrexato es de aproximadamente 3 a 10 horas para pacientes que reciben tratamiento para psoriasis o artritis reumatoidea o terapia antineoplásica de dosis bajas (menos de 30 mg/m²). Para pacientes que reciben altas dosis de metotrexato, la vida media terminal es de 8 a 15 horas.

Excreción: La excreción renal es la principal vía de eliminación y es dependiente de la dosis y la vía de administración. Con la administración intravenosa (i.v.), del 80% al 90% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina dentro de las 24 horas. Hay limitada excreción biliar que llega al 10% o menos de la dosis administrada. Se ha propuesto la recirculación enterohepática de metotrexato. La excreción renal ocurre por filtración glomerular y secreción tubular activa. Se ha observado eliminación no lineal debido a la saturación de la reabsorción tubular renal en pacientes psoriásicos que recibían dosis entre 7,5 mg y 30 mg.

La función renal deteriorada, como así también el uso concurrente de drogas tales como ácidos orgánicos débiles que también sufren secreción tubular, pueden aumentar marcadamente los niveles de metotrexato en suero. Se ha informado una excelente correlación entre la depuración de metotrexato y la depuración de creatinina endógena. Los porcentajes de depuración de metotrexato varían ampliamente y generalmente están disminuidos con dosis más elevadas.

Se ha identificado un retraso en la depuración de la droga como uno de los factores principales responsables de la toxicidad de metotrexato. Se ha postulado que la toxicidad de metotrexato para los tejidos normales depende más de la duración de la exposición a la droga que del nivel pico alcanzado. Cuando un paciente presenta

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

retraso en la eliminación de la droga debido a función renal comprometida, una efusión del tercer espacio u otras causas, las concentraciones de metotrexato en suero pueden permanecer elevadas durante períodos prolongados. El potencial de toxicidad de regímenes de altas dosis o el retraso en la excreción son reducidos por la administración de leucovorina cálcica durante la fase final de la eliminación de metotrexato del plasma.

El control farmacocinético de las concentraciones de metotrexato en suero puede ayudar a identificar a aquellos pacientes que presentan alto riesgo de toxicidad por metotrexato y a ayudar al ajuste adecuado del dosaje de leucovorina.

Se ha detectado metotrexato en la leche materna. La relación más alta de la concentración leche:plasma fue de 0,08:1.

INDICACIONES

Enfermedades neoplásicas: Tratamiento de coriocarcinoma gestacional, corioadenoma destruens y mola hidatiforme. En leucemia linfocítica aguda, el producto está indicado en la profilaxis de leucemia meníngea y es usado como terapia de mantenimiento en combinación con otros agentes quimioterápicos. Metotrexato está también indicado en el tratamiento de leucemia meníngea. El producto puede ser usado solo o en combinación con otros agentes anticancerígenos en el tratamiento del cáncer de mama, cáncer epidermoide de cabeza y cuello. También se ha empleado en monoterapia en los linfomas cutáneos de células T, de bajo grado de malignidad (micosis fungoides), y cáncer de pulmón, especialmente los tipos de células escamosas y células pequeñas. También puede ser usado en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de estados avanzados de linfomas no Hodgkin. Metotrexato en altas dosis seguido de leucovorina en combinación con otros agentes quimioterápicos es efectivo en prolongar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con osteosarcoma no metastásico que han sufrido la resección o amputación de un tumor primario.

Psoriasis:

Está indicado en el control sintomático de psoriasis incapacitante, severa y recalcitrante que no responde en forma adecuada a otras terapias tales como fototerapia, PUVA y retinoides, pero solo cuando el diagnóstico ha sido establecido por biopsias y/o luego de una consulta dermatológica. Es importante asegurar que la psoriasis no se deba a una enfermedad concomitante no diagnosticada que afecte la respuesta inmune.

Artritis:

Metotrexato está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa y grave en pacientes adultos. Metotrexato está indicado en el tratamiento de formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil activa (AIJ), y grave cuando la respuesta a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ha sido inadecuada.

Síndrome de Reiter:

Metotrexato está indicado en el síndrome de Reiter en las formas crónicas activas graves que no responden al tratamiento convencional con esteroides y/o AINEs.

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Este fármaco debe administrarse una vez por semana.

El médico prescriptor puede especificar la fecha de toma en la receta.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Enfermedades neoplásicas: Administrar por vía oral siempre que se requieran dosis bajas, pues la absorción es rápida y los niveles séricos obtenidos son efectivos. El inyectable puede ser administrado por vía IM e IV, intraarterial o intratecal.

Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares: Metotrexato deberá ser administrado por vía oral o intramuscular en dosis de 15 mg a 30 mg diariamente durante un curso de 5 días. Este curso se puede repetir 3 a 5 veces como sea requerido, con períodos de descanso de una o más semanas entre cada curso de aplicación, hasta que aparezca cualquier signo de toxicidad. La efectividad de la terapia es ordinariamente evaluada por análisis cuantitativos en orina de 24 horas de gonadotrofina coriónica, la cual vuelve a ser normal o menor que 50 U.I. en 24 horas, usualmente luego del 3er. ó 4to. curso de tratamiento, y usualmente es seguida por una completa resolución de las lesiones medibles en 4 a 6 semanas. Se recomiendan 1 ó 2 ciclos más de tratamiento con metotrexato luego de la normalización de la gonadotrofina coriónica. Antes de cada ciclo de aplicación de la droga, es fundamental asegurar el estado clínico del paciente. Se ha informado como factible la combinación de terapia cíclica de metotrexato con otras drogas antitumorales. Debido a que una mola hidatiforme puede preceder a un coriocarcinoma, es recomendable quimioterapia profiláctica con metotrexato. El corioadenoma destruens es considerado una forma invasiva de la mola hidatiforme. Metotrexato debe ser administrado en este estadio de la enfermedad en dosis similares a las recomendadas para coriocarcinoma.

Leucemia: La leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes jóvenes es la que presenta mayor respuesta a la quimioterapia. En pacientes adultos, la remisión clínica es más dificultosa de obtener y es muy común una posterior recaída. Metotrexato solo o en combinación con esteroides fue usado inicialmente para inducir la remisión de leucemias agudas linfoblásticas. Las terapias con corticosteroides más recientes en combinación con otras drogas antileucémicas o en combinaciones cíclicas, incluyendo metotrexato, aparentemente producen una remisión más rápida y efectiva. Cuando fue usado para inducción en dosis de 3,3 mg/m², en combinación con prednisona 60 mg/m², en forma diaria, se produjo remisión en el 50% de los pacientes tratados, en un período de 4 a 6 semanas. Metotrexato en combinación con otros agentes es la droga de elección para mantener la seguridad de remisión inducida por drogas. Cuando se logra la remisión y se tuvieron en cuenta los cuidados de soporte que aseguraron un estado clínico general de alivio, se deberá comenzar la terapia de mantenimiento administrando metotrexato 2 veces semanalmente, tanto por vía oral como intramuscular en dosis de 30 mg/m²/semana. También se puede administrar por vía endovenosa en dosis de 2,5 mg/kg cada 14 días. Si llega a ocurrir una recaída, se puede obtener usualmente una reanudación de la remisión repitiendo el régimen de inducción inicial.

Leucemia meníngea: En el tratamiento o profilaxis de leucemia meníngea, metotrexato deberá ser administrado por vía intratecal, diluido en solución de cloruro de sodio 0,9% para obtener una concentración de 1 mg/ml. El fluido cerebro espinal es dependiente de la edad y no de la superficie corpórea. La administración de metotrexato intratecal a dosis de 12 mg/m² (máximo 15 mg) da una baja concentración de metotrexato en el fluido cerebro espinal y una reducida eficacia en niños y altas concentraciones y neurotoxicidad en adultos. El siguiente esquema da el régimen de dosificación basado en la edad en lugar de la superficie corpórea:

Edad (años)	Dosis (mg)

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 MARCELO NOCELLA
 Apoderado



menor a 1	6
1	8
2	10
3 o más	12

Debido a que el fluido cerebro espinal disminuye en pacientes ancianos, se deberá reducir la dosis en tales pacientes. Para el tratamiento de leucemia meníngea, la administración por vía intratecal de metotrexato puede ser a intervalos de 2 a 5 días. Sin embargo, la administración a intervalos de menos de una semana puede provocar incremento de toxicidad subaguda. Metotrexato se deberá administrar hasta que el recuento de células en el fluido cerebro espinal vuelva a ser normal. En este momento es recomendable la aplicación de una dosis adicional. Como profilaxis de leucemia meníngea, la dosis es la misma que para tratamiento, excepto por los intervalos de administración. Con la aplicación de cualquier inyección intratecal pueden aparecer reacciones secundarias adversas, comúnmente de carácter neurológico. Altas dosis pueden ocasionar convulsiones. Metotrexato administrado por vía intratecal aparece significativamente en el sistema circulatorio y puede ocasionar toxicidad sistémica. Por lo tanto, la terapia antileucémica con la droga deberá ser ajustada apropiadamente, reducida o discontinuada. En caso de leucemias que involucren al SNC se deberá tratar con radioterapia, pues puede no responder a la quimioterapia intratecal.

Linfomas: En los tumores de Burkitt, estadios I y II, metotrexato puede producir prolongación de la remisión en algunos casos. La dosis recomendada es de 10 a 25 mg/día por vía oral, durante 4 a 8 días. Para el estadio III, metotrexato es comúnmente dado conjuntamente con otros agentes antitumorales.

El tratamiento en todos los estadios usualmente consiste en varios cursos de aplicación de la droga interpuestos con 7 a 10 días de descanso. Linfosarcomas en estadio III pueden responder a terapias combinadas de drogas con metotrexato administrado en dosis de 0,625 a 2,5 mg/kg/día.

Micosis fungoide: La terapia con metotrexato produce remisión clínica en la mitad de los casos tratados. La dosis usual es de 2,5 mg a 10 mg diarios por vía oral durante semanas o meses. Los niveles de dosificación y ajuste de dosis (reducción o cesación) están basados por la respuesta del paciente y el monitoreo hematológico. Se pueden administrar también en forma intramuscular en dosis de 50 mg/semana ó 25 mg 2 veces por semana.

Cáncer de Mama

El Metotrexate, en dosis intravenosas de 10-60 mg/m², se incluye generalmente en tratamientos de combinación cíclicos con otras drogas citotóxicas en el tratamiento de cáncer de mama avanzado.

Los regímenes similares también han sido utilizados como terapia adyuvante en los casos tempranos, luego de una mastectomía y/o radioterapia.

Osteosarcoma: Se requiere la administración de varios agentes quimioterápicos citotóxicos para lograr un ajuste efectivo de la quimioterapia. Además de altas dosis de metotrexato junto con leucovorina, los otros agentes pueden incluir doxorubicina, cisplatino y la combinación de bleomicina, ciclofosfamida y dactinomina (BCD) en las dosis y esquemas dados en la tabla siguiente:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Droga*	Dosis*	Semana de tratamiento luego de la cirugía
Metotrexato	12 g/m ² i.v., como infusión de 4 horas (dosis de arranque)	4, 5, 6, 7, 11, 12, 15, 16, 29, 30, 44, 45
Leucovorina	15 mg por vía oral, cada 6 horas por 10 dosis iniciando a las 24 horas después de comenzada la infusión de metotrexato	
Doxorubicina** como única droga	30 mg/m ² /día i.v. x 3 días	8, 17
Doxorubicina**	50 mg/m ² i.v.	20, 23, 33, 36
Cisplatino**	100 mg/m ² i.v.	20, 23, 33, 36
Bleomicina**	15 U/m ² i.v. x 2 días	2, 13, 26, 39, 42
Ciclofosfamida**	600 mg/m ² i.v. x 2 días	2, 13, 26, 39, 42
Dactinomicina**	0,6 mg/m ² i.v. x 2 días	2, 13, 26, 39, 42

*Link MP y col. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Engl J Med 1986; 314 (Nº 25): 1600-1606.

** Ver la información correspondiente a cada producto. Modificaciones en la dosis pueden ser necesarias debidas a toxicidad inducida por las drogas.

La dosis de arranque para altas dosis de metotrexato es de 12 g/m². Si esta dosis no es suficiente para producir un pico de concentración sérica de metotrexato de 1 µmolar (10⁻³ mol/l) al final de la infusión, la dosis se deberá aumentar a 15 g/m² en tratamientos subsecuentes. Si el paciente vomita o no tolera la medicación oral, se deberá administrar leucovorina por vía IV o IM en las mismas dosis y esquemas (Ver Tabla relacionada).

Cuando se deban administrar altas dosis de metotrexato, se deberán observar cuidadosamente las siguientes indicaciones:

Guía para la terapia con metotrexato con rescate con leucovorina.

1) La administración de metotrexato se deberá suspender si:

- El recuento de glóbulos blancos es menor a 1.500/µl.
- El recuento de neutrófilos es menor a 200/µl.
- El recuento de plaquetas es menor a 75.000/µl.
- Los niveles de bilirrubina sérica son mayores a 1,2 mg/dl.
- Los niveles de SGPT son mayores a 450 U.
- Si se observa mucositis, hasta que exista evidencia de cura.
- En presencia de efusión pleural persistente, se deberá drenar antes de la infusión.

2) Se deberá asegurar una adecuada función renal:

- a) La creatinina sérica deberá ser normal, y la depuración de creatinina deberá ser mayor a 60 ml/min., antes de comenzar la terapia.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

- b) La creatinina sérica deberá ser determinada antes de cada curso de terapia subsecuente. Si la creatinina sérica ha presentado un incremento del 50% o más comparado con el valor anterior, la depuración de creatinina deberá ser medida y documentarse que sea mayor que 60 ml/min (aun cuando los niveles de creatinina sérica estén dentro de los rangos normales).
- 3) Los pacientes deberán estar bien hidratados, y deberán estar tratados con bicarbonato sódico para la alcalinización de la orina:
- a) Administrar 1 ml/m² de líquido i.v. durante 6 horas antes de comenzar la infusión con metotrexato. Hidratación continua a razón de 125 ml/m²/hora (3 litros/m²/día) durante la infusión de metotrexato, y durante 2 días después que la infusión ha sido completada.
- b) Alcalinizar la orina para mantener el pH arriba de 7.0 durante la infusión de metotrexato y la terapia con leucovorina cálcica. Esto se puede realizar con la administración de bicarbonato de sodio por vía oral o por incorporación en una solución i.v. separada.
- 4) Repetir creatinina sérica y metotrexato sérico a las 24 horas de comenzado el tratamiento y por lo menos diariamente hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 0,05 μmolar (5 x 10⁻⁸ mol/l).
- 5) La tabla siguiente constituye una guía para la dosis de leucovorina cálcica basada en los niveles de metotrexato sérico.

Guía para el rescate con leucovorina luego del tratamiento con altas dosis de metotrexato

Situación clínica	Hallazgos de laboratorio	Dosis de leucovorina y duración
Eliminación normal de metotrexato	Nivel de metotrexato sérico aproximadamente 10 μmolar a las 24 horas de la administración, 1 μmolar a las 48 horas y menos de 0,2 μmolar a las 72 horas.	15 mg por vía oral, intramuscular o endovenosa cada 6 horas durante 60 horas (10 dosis comenzando a las 24 horas después del inicio de la infusión con metotrexato)
Eliminación tardía retrasada de metotrexato	Nivel de metotrexato sérico por encima de 0,2 μmolar a las 72 horas y más de 0,05 μmolar a las 96 horas luego de la administración.	15 mg por vía oral, intramuscular o endovenosa cada 6 horas, hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 0,05 μmolar.
Eliminación temprana retrasada de metotrexato y/o Evidencia de injuria renal aguda	Nivel de metotrexato sérico alrededor de 50 μmolar o más a las 24 horas, o de 5 μmolar o más a las 48 horas luego de la administración, o un 100% o más de incremento en los niveles séricos de creatinina a las 24	150 mg por vía IV cada 3 horas, hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 1 μmolar, luego 15 mg IV cada 3 horas, hasta que los niveles de metotrexato sean menores a

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

horas luego de la administración de metotrexato (por ejemplo un incremento de 0,5 mg/dl a un nivel de 1.0 mg/dl o más)	0,05 μ molar.
--	-------------------

Los pacientes que experimentan eliminación temprana retrasada de metotrexato pueden desarrollar una falla renal no reversible de tipo oligúrica. Estos pacientes, además de una terapia adecuada con leucovorina, requieren una hidratación continua y una alcalinización de la orina; además se los deberá monitorear cuidadosamente para determinar el estado de los líquidos y electrolitos, hasta que los niveles de metotrexato sérico sean menores a 0,05 μ molar y se haya resuelto la falla renal.

6) Algunos pacientes presentarán anomalías en la función renal o en la eliminación de metotrexato siguiendo a la administración de metotrexato, las cuales son significativas pero menos severas que las anomalías descritas en la tabla anterior. Estas anomalías pueden o no estar asociadas con toxicidad clínica significativa. Si se observara toxicidad clínica significativa, la terapia con leucovorina deberá extenderse por un adicional de 24 horas más (total 14 dosis en 84 horas), en subsecuentes cursos de terapia. Se deberá tener en cuenta cuando los análisis de laboratorio den anormales, o cuando exista toxicidad clínica, la posibilidad de que el paciente esté tomando otra medicación que puede interactuar con metotrexato (p. ej. medicación que pueda interferir en la unión de metotrexato a la albúmina sérica o eliminación).

Psoriasis y artritis reumatoidea

Los pacientes deberán estar bien informados de los riesgos involucrados y estar bajo constante supervisión médica (ver Precauciones). Se deberá realizar al paciente antes, durante y luego de comenzar el tratamiento un historial de la función renal, hepática, hematológica y pulmonar, revisión clínica y análisis de laboratorio (ver Precauciones). Se deberán tomar precauciones para evitar la concepción durante la terapia con metotrexato (ver Precauciones y Contraindicaciones). Se podrá administrar inicialmente una dosis de prueba antes del tratamiento regular para detectar cualquier sensibilidad extrema a reacciones adversas (ver Reacciones Adversas). La máxima mielosupresión ocurre usualmente a los 7 a 10 días.

Psoriasis: Esquemas de dosis iniciales recomendados:

- 1) Esquema de dosis semanal única por vía oral, intramuscular o intravenosa: de 10 mg a 25 mg por semana, hasta que una respuesta adecuada es alcanzada.
- 2) Esquema de dosificación por vía oral dividido: tres dosis de 2,5 mg con intervalos de 12 horas entre cada una.

Las dosis a dar en cada esquema pueden ser gradualmente ajustadas hasta obtener una respuesta clínica adecuada; habitualmente no deben excederse los 30 mg/semana. Una vez obtenida la respuesta clínica óptima, la dosis puede ser reducida a la mínima efectiva y con los períodos más largos posibles de descanso. El uso de metotrexato puede permitir retornar a la terapia tópica convencional.

Artritis reumatoidea: Esquemas de dosificación inicial recomendados:

- 1) Dosis oral única de 7,5 mg, una vez por semana.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

2) Tres dosis orales de 2,5 mg, con intervalos de 12 horas entre cada una de ellas, como curso único una vez por semana.

Las dosis en cada esquema pueden ser ajustadas gradualmente hasta alcanzar una respuesta óptima, pero habitualmente no debe excederse una dosis total semanal de 20 mg. Experiencia limitada muestra un significativo incremento en la incidencia y severidad de reacciones adversas, especialmente supresión de la médula ósea, con dosis superiores a 20 mg/semana.

Una vez que la respuesta ha sido alcanzada, cada esquema debería ser reducido hasta la dosis más baja efectiva.

La respuesta terapéutica usualmente comienza dentro de las 3 a 6 semanas y el paciente puede continuar mejorando por otras doce semanas o más.

La duración óptima de la terapia es desconocida. Datos limitados disponibles de estudios a largo plazo indican que la mejoría clínica inicial es mantenida por al menos dos años con la terapia continua. Cuando metotrexato es discontinuado, la artritis usualmente empeora dentro de las 3 a 6 semanas.

Importante: Deberán considerarse procedimientos para una adecuada manipulación de este tipo de drogas.

La dosis en pacientes con artritis reumatoidea:

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana, por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y la tolerabilidad del paciente, la dosis inicial puede ser aumentada. Una dosis semanal de 25 mg no debe en general ser excedida. Sin embargo, dosis superiores a 20 mg / semana pueden ser asociadas con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea. La respuesta al tratamiento se puede esperar después de aproximadamente 4 a 8 semanas. Una vez que el resultado terapéutico deseado ha sido alcanzado, la dosis debe ser reducida gradualmente a la mínima dosis de mantenimiento eficaz posible.

Dosis en niños y adolescentes menores de 16 años con formas poliartriticas de la artritis idiopática juvenil.

La dosis recomendada es de 10-15 mg/m² de superficie corporal / semana. En los casos de terapia de refractaria la dosis semanal se puede aumentar hasta 20mg/m² de superficie corporal / semana. Sin embargo, un aumento de la frecuencia de monitoreo se indica si se aumenta la dosis.

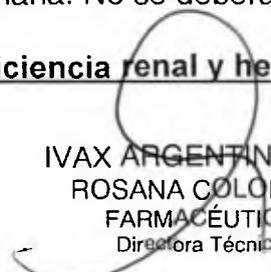
Debido a la disponibilidad limitada de datos sobre el uso intravenoso en niños y adolescentes, la administración parenteral se limita a la inyección subcutánea e intramuscular.

Los pacientes con Artritis Inflamatoria Juvenil siempre deben ser remitidos a una unidad de reumatología se especializa en el tratamiento de niños / adolescentes.

Uso en niños <3 años de edad no se recomienda por la escasez de datos sobre eficacia y seguridad disponibles para esta población.

Síndrome de Reiter: La dosis recomendada para el Síndrome de Reiter es de 7,5 mg a 20 mg una vez por semana. Dependiendo de la tolerabilidad del paciente se puede aumentar progresivamente la dosis en 2,5 mg por semana hasta un máximo de 20 mg a la semana. No se deberá exceder la dosis total de 20 mg/semana de forma habitual.

Insuficiencia renal y hepática:



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



Metotrexato deberá usarse con cuidado en pacientes con la función renal alterada. La dosis deberá ser ajustada de la siguiente manera:

Clearance de creatinina (ml/min)	% de dosis que debería administrarse
> 50	100%
20 - 50	50%
< 20	No debería administrarse Metotrexato

Metotrexato debe administrarse con gran cuidado a los pacientes con enfermedad hepática actual o previa, especialmente cuando es causada por alcohol. El Metotrexato está contraindicado si los valores de bilirrubina son mayores a 5 mg/dl.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) No deberían administrarse AINEs antes o de forma concomitante con altas dosis de metotrexato, como las usadas en el tratamiento del osteosarcoma. Se ha informado de la elevación y prolongación de los niveles séricos de metotrexato tras la administración concomitante de AINEs con altas dosis de metotrexato, provocando incluso algunos casos de muerte por su grave toxicidad hematológica (como depresión de la médula ósea y anemia aplásica) y gastrointestinal. Los AINEs y salicilatos reducen la secreción tubular de metotrexato en el modelo animal, pudiendo aumentar su toxicidad por incremento en los niveles de metotrexato. Su administración concomitante con metotrexato debe llevarse a cabo por tanto con cautela, utilizando las dosis más bajas de metotrexato. Especialmente con ketoprofeno, conviene cesar su administración al menos 12 horas antes de la administración de metotrexato. En el tratamiento de la artritis reumatoide con metotrexato, el uso de ácido acetilsalicílico, AINEs y/o dosis bajas de esteroides puede ser continuado. La posibilidad de una toxicidad incrementada con el uso concomitante de AINEs, incluyendo salicilatos, no ha sido plenamente evaluada. Los esteroides podrían disminuirse gradualmente en pacientes que respondan a metotrexato. A pesar de las posibles interacciones, los estudios llevados a cabo en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato normalmente incluyen el uso concurrente de AINEs en régimen de dosificación constante, sin que aparezcan dificultades. No obstante, las dosis de metotrexato utilizadas en la artritis reumatoide (entre 7,5 y 15 mg/semana) son algo más bajas que las utilizadas en psoriasis, por lo que dosis más altas podrían desembocar en una toxicidad inesperada.

Inhibidores de la bomba de protones:

La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y metotrexato puede reducir el aclaramiento de metotrexato y provocar un aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato, con signos y síntomas clínicos de toxicidad por metotrexato. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de IBP y dosis elevadas de metotrexato, especialmente en pacientes con alteración renal.

El consumo regular de alcohol y la administración adicional de medicamentos hepatotóxicos incrementa las probabilidades de efectos hepatotóxicos de metotrexato. Los pacientes que toman medicamentos potencialmente hepatotóxicos y hematotóxicos durante tratamiento con metotrexato (por ejemplo, leflunomide, azatioprina, sulfasalazina, y retinoides) deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

incrementos en la hepatotoxicidad. El consumo de alcohol debe evitarse durante el tratamiento con metotrexate. El metotrexato en combinación con leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia y otras reacciones hematológicas así como reacciones hepáticas graves.

La administración de medicamentos adicionales hematotóxicos (por ejemplo, metamizol) podría aumentar la probabilidad de graves efectos hematotóxicos de metotrexato. Tener precaución acerca de las interacciones farmacocinéticas entre metotrexato, fármacos anticonvulsivos (reducción de los niveles sanguíneos de metotrexato), y 5 - fluorouracilo (aumento de la $t_{1/2}$ de 5-fluorouracilo).

Los salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, barbitúricos, tranquilizantes, anticonceptivos orales, tetraciclinas, sulfonamidas derivados amidopirine y ácido p-aminobenzoico pueden desplazar el metotrexato en la unión a la albúmina sérica y así incrementar su biodisponibilidad (aumentando la dosis indirectamente). El probenecid y los ácidos orgánicos suaves también pueden reducir la secreción tubular de metotrexato, y así causar elevaciones indirectas de la dosis. Los antibióticos, como penicilinas, glicopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacina y cefalotina pueden, en determinados casos, reducir el clearance renal de metotrexato, por lo que puede ocurrir aumento de la concentración sérica de metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal simultáneas.

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

En pre-tratamiento con sustancias que puedan tener efectos adversos en la médula ósea (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina) debe considerarse la posibilidad de alteraciones hematopoyéticas. La administración concomitante de medicamentos que causan deficiencia de ácido fólico (sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol) puede provocar aumento de la toxicidad de metotrexato. Se debe tener especial precaución en presencia de deficiencia de ácido fólico existente.

La administración concomitante de ácido fólico que contiene fármacos o preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o derivados, puede perjudicar la eficacia de metotrexato, disminuyendo su respuesta. Altas dosis de folinato de calcio pueden reducir la eficacia de la administración intratecal del metotrexato.

Un aumento en la toxicidad de metotrexato en general no se prevé cuando metotrexate se utiliza en forma concomitante con otros agentes antirreumáticos (por ejemplo, compuestos de oro, penicilamina, hidroxycloquina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina).

Aunque la combinación de metotrexato y sulfasalazina puede aumentar la eficacia de metotrexato debido a la relación con la inhibición de la síntesis del ácido fólico por parte de la sulfasalazina y por lo tanto puede conducir a un mayor riesgo de efectos secundarios, éstos sólo se observaron en pacientes individuales dentro de varios ensayos.

El metotrexato puede reducir el clearance de teofilina. Por lo tanto, los niveles de teofilina en sangre deben ser controlados cuando se administra concomitantemente con metotrexato.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

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

El uso combinado de metotrexato y leflunomide puede aumentar el riesgo de pancitopenia. El metotrexato conduce a niveles plasmáticos elevados de mercaptopurinas. Por lo tanto, la combinación de estos puede requerir un ajuste en la dosis.

Particularmente en el caso de la cirugía ortopédica, donde la susceptibilidad a la infección es alta, la combinación de metotrexato con agentes inmunomoduladores debe usarse con precaución.

Los anestésicos sobre base de óxido nítrico pueden potenciar el efecto de metotrexato sobre el metabolismo del ácido fólico y conducir a una mielosupresión grave e impredecible y a estomatitis. Esto se puede reducir mediante la administración de folinato cálcico.

La colestiramina puede aumentar la eliminación no renal de metotrexato interrumpiendo la circulación enterohepática.

En combinación con otros agentes citostáticos deberá considerarse el tardo del clearance del metotrexato.

La radioterapia durante el uso de metotrexato puede incrementar el riesgo de necrosis del tejido blando o hueso.

Debido a su posible efecto sobre el sistema inmunitario, el metotrexato puede falsear los resultados vacunales y tests inmunológicos (procedimientos para registrar la reacción inmune). No se debe vacunar con vacunas vivas atenuadas concomitantemente con la terapia con metotrexato.

En el tratamiento de pacientes con osteosarcoma, se deberán tomar las máximas precauciones si se administran altas dosis de metotrexato en combinación con agentes quimioterápicos potencialmente nefrotóxicos (p. ej. cisplatino).

Las preparaciones de vitaminas que contengan ácido fólico o sus derivados pueden disminuir la respuesta a la administración sistemática de metotrexato. Altas dosis de folinato de calcio pueden reducir la eficacia de la administración intratecal de metotrexato.

Los estados de deficiencia de folatos pueden incrementar la toxicidad de metotrexato.

CONTRAINDICACIONES

Ervemin está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al metotrexato o a cualquiera de los excipientes,
- Insuficiencia hepática grave, bilirrubina sérica > 5 mg / dl (85,5 mmol / L)
- Abuso de alcohol,
- Falla renal grave (clearance de creatinina inferior a <20 ml / min, o valores de creatinina sérica por encima de 2 mg / dl (valor preciso en mmol /L)
- Discrasias sanguíneas preexistentes, hipoplasia de médula ósea, hipoplasia, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativas,
- Inmunodeficiencia,
- Infecciones graves, agudas o crónicas, como tuberculosis y HIV,
- Estomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa,
- Vacunación concurrente con vacunas vivas atenuadas.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



- Mujeres embarazadas o en período de lactancia

Aplicable únicamente a pacientes con psoriasis o artritis reumatoide:

- Pacientes con hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica o en pacientes alcohólicos.
- Síndromes de inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidentes.
- Individuos con discrasias sanguíneas preexistentes tales como depresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.

Embarazo:

Metotrexate está contraindicado durante el embarazo. En estudios con animales, el metotrexato ha mostrado toxicidad reproductiva, especialmente durante el primer trimestre de embarazo. El metotrexato ha demostrado que tiene efecto teratogénico en humanos, se ha informado que causa muerte fetal y / o anomalías congénitas. La exposición de un número limitado de mujeres embarazadas (42) resultó en un aumento de la incidencia (1:14) de malformaciones (craneales, cardiovasculares y las relacionadas con las extremidades). Cuando el metotrexato se suspendió antes de la concepción, los embarazos se reportaron normales. En las mujeres en edad fértil, debe descartarse con certeza cualquier posibilidad de embarazo mediante la adopción de medidas apropiadas, por ejemplo, una prueba de embarazo, antes de iniciar la terapia. Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con metotrexato y las pacientes en edad de madurez sexual (mujeres y hombres) deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante por lo menos 6 meses después. El metotrexato afecta a la espermatogénesis. Se debe informar a los pacientes de los riesgos en el feto si la mujer quedara embarazada durante el tratamiento con metotrexato.

Como el metotrexato puede ser genotóxico, a todas las mujeres que desean quedar embarazadas se les aconseja consultar a un centro genético, si es posible, antes de la terapia, y los hombres deberían buscar asesoramiento sobre la posibilidad de conservación de espermatozoides antes de comenzar la terapia.

Metotrexato está contraindicado en embarazadas con psoriasis o artritis reumatoidea, y deberá ser usado en el tratamiento de enfermedades neoplásicas solo cuando el beneficio potencial sea superior a los riesgos en el feto.

Lactancia

El producto está contraindicado en las mujeres que amamantan ya que se excreta en la leche materna. Si surgiera la necesidad de realizar un tratamiento con metotrexato durante la lactancia, esta deberá suspenderse de manera previa al inicio.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

SE DEBE ADVERTIR A LOS PACIENTES QUE NO EXCEDAN LA DOSIS RECOMENDADA. DEBE ENFATIZARSE AL PACIENTE QUE LA DOSIS RECOMENDADA PARA ARTRITIS, PSORIASIS Y SÍNDROME DE REITER SE ADMINISTRA DE FORMA SEMANAL. SE HAN NOTIFICADO CASOS DE MUERTE RELACIONADOS CON LA ADMINISTRACIÓN DIARIA EN LUGAR DE SEMANAL, ESPECIALMENTE EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Metotrexato solo deberá ser usado por médicos que tengan conocimientos y experiencia en el uso de la terapia con antimetabolitos y conozcan las diversas características de la droga y su modo de acción. El uso de altas dosis de metotrexato recomendado en el tratamiento de osteosarcoma requiere cuidados meticulosos (ver Posología y Modo de administración). Antes de comenzar el tratamiento con metotrexato, es necesario realizar una radiografía de tórax, una evaluación de la función renal, hepática y de los elementos sanguíneos.

Se está estudiando el uso de altas dosis en otras enfermedades neoplásicas y aún no se han establecido las ventajas terapéuticas. Debido a la posibilidad de severas reacciones tóxicas, el médico deberá informar al paciente sobre los riesgos involucrados y deberá estar bajo supervisión médica constante.

Se han informado muertes por el uso de metotrexato en pacientes bajo tratamiento con este fármaco por tumor maligno, psoriasis y artritis reumatoidea. Por este motivo, se debe utilizar únicamente en casos de enfermedades neoplásicas potencialmente mortales. En artritis reumatoidea y psoriasis, el uso del producto está limitado exclusivamente a pacientes con enfermedad severa, recalcitrante, incapacitante, la cual no presenta una respuesta adecuada a otras formas de terapia, luego de realizado un diagnóstico adecuado y luego de una consulta apropiada.

Se ha informado que metotrexato causa muerte fetal y/o anomalías congénitas. Por lo tanto, su uso no está recomendado en mujeres con potencial de concepción a menos que existan claras evidencias que los beneficios esperados superan ampliamente los riesgos. Las pacientes embarazadas con psoriasis o artritis reumatoidea no deberán recibir metotrexato (ver Contraindicaciones).

Se deberá monitorear periódicamente la toxicidad, incluyendo el recuento hematológico y diferencial y el recuento de plaquetas, así como la función renal y hepática. Se podrán indicar en algunos casos biopsias periódicas de hígado. Los pacientes con incremento de riesgos debido a una mala eliminación de metotrexato (p. ej. disfunción renal, efusión pleural o ascitis) deberán ser monitoreados más frecuentemente.

Metotrexato puede causar hepatotoxicidad, fibrosis hepática y cirrosis pero, por lo general, esto sucede luego del uso prolongado. El tratamiento no se debe iniciar o se debe discontinuar si se comprueba alguna anomalía en los análisis de la función renal o si se desarrolla alguna anomalía durante el tratamiento. Se observa frecuentemente elevación de las enzimas hepáticas, usualmente en forma transitoria y sintomática y generalmente no es predictivo de subsecuentes enfermedades hepáticas; usualmente se realizarán biopsias hepáticas para sustentar posibles cambios histológicos, fibrosis y cirrosis. Estas lesiones tardías no siempre están precedidas por síntomas de la función hepática anormales.

Metotrexato induce enfermedades pulmonares, con lesiones peligrosas potenciales, las cuales pueden ocurrir espontáneamente en cualquier momento del tratamiento y las cuales se han informado a dosis tan bajas como 7,5 mg/semana. No siempre son totalmente reversibles. Los síntomas pulmonares (especialmente tos seca, no productiva) pueden requerir interrupción del tratamiento y cuidadosa investigación. Se pueden producir infecciones oportunistas potencialmente fatales, incluida la neumonía por pneumocitis carinii, en el tratamiento con metotrexato. Si un paciente presenta síntomas pulmonares, se debe considerar la posibilidad de neumonía por pneumocitis carinii.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



Metotrexato puede producir marcada depresión de la médula ósea, resultante en anemia, leucopenia y/o trombocitopenia.

La aparición de diarrea y estomatitis ulcerativa requiere la interrupción de la terapia; de otra manera puede ocurrir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal.

En pacientes con la función renal disminuida se deberá reducir la dosis y tomar extremas precauciones durante el tratamiento, debido a que la disfunción renal prolonga la eliminación de la droga.

Se ha informado que el uso concomitante de metotrexato (usualmente a altas dosis) con algunas drogas antiinflamatorias no esteroideas puede producir supresión medular severa inesperada (algunas veces fatal) y toxicidad gastrointestinal.

Los pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato pueden padecer linfomas malignos; en esos casos, se debe discontinuar el tratamiento. Si el linfoma no muestra signos de regresión espontánea, se deberá iniciar otra terapia citotóxica.

Precauciones generales: Es indispensable monitorear cuidadosamente a aquellos pacientes bajo tratamiento con metotrexato ya que esta droga presenta toxicidades serias potenciales. Los efectos tóxicos pueden estar relacionados en frecuencia y severidad a la dosis o la frecuencia de administración, pero se han visto a todas las dosis. Debido a que éstos pueden aparecer en cualquier momento de la terapia, es necesario seguir cuidadosamente al paciente. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se las detecta tempranamente.

Cuando tales reacciones ocurren, la droga deberá ser reducida en dosis o discontinuada y se deberán tomar medidas correctivas apropiadas. Si fuera necesario, éstas pueden incluir el uso de leucovorina cálcica (ver Sobredosificación). Si se restituye la terapia con metotrexato, se deberá realizar con suma precaución, con una adecuada consideración de posteriores necesidades para la droga, y con un mayor cuidado para alertar ante la recurrencia de la toxicidad.

La farmacología clínica de metotrexato no ha sido bien estudiada en individuos ancianos. Debido a que en esta población existe disminución de las funciones hepática y renal así como la concentración de folatos, se deberá considerar una disminución de la dosis, y estos pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados por tempranos signos de toxicidad.

Se le deberá informar al paciente sobre los signos tempranos y síntomas de toxicidad, de la necesidad de ver a su médico rápidamente si ellos ocurren, y de la necesidad de un seguimiento profundo, incluyendo ensayos de laboratorio periódicos para monitorear la posible aparición de toxicidad. El médico deberá poner énfasis en explicar al paciente que las dosis se deberán tomar semanalmente en artritis reumatoidea y psoriasis, y que por si error lo hacen diariamente puede provocarse una toxicidad fatal. Los pacientes deberán ser informados de los potenciales riesgos y beneficios en el uso de metotrexato. Los riesgos de efectos sobre la reproducción deberán ser discutidos con los pacientes de ambos sexos.

Al administrar altas dosis, es fundamental realizar los siguientes análisis como parte del monitoreo de pacientes que reciben metotrexato: análisis de sangre completo, urinálisis, estudios de la función renal y hepática, y determinación de los niveles de plasma de metotrexato.

Se puede disminuir la respuesta inmunológica a la vacunación concurrente ya que metotrexato presenta actividad inmunosupresora. Debido a que se puede producir una reacción grave por el uso concomitante de una vacuna atenuada, el uso de metotrexato

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



no está recomendado. Se han reportado casos de infecciones vaccinales diseminadas luego de la inmunización contra la viruela en pacientes bajo tratamiento con metotrexato.

Niveles plasmáticos de metotrexato y rescate con ácido folínico: La monitorización rutinaria de los niveles séricos de metotrexato puede ser beneficiosa. La monitorización de niveles plasmáticos de metotrexato estaría indicada de forma preferente en dosis intermedias-altas de metotrexato, superiores a 250 mg/m². El metotrexato se libera lentamente desde terceros espacios. Esto da lugar a una prolongación del tiempo de semivida terminal y a una toxicidad inesperada. En pacientes con acumulaciones significativas en dichos terceros espacios se aconseja la evacuación de los fluidos antes de iniciar el tratamiento con metotrexato. Algunos pacientes pueden sufrir un retraso en el aclaramiento de metotrexato aunque no presenten ninguna de estas condiciones. Es importante identificar estos pacientes en un periodo de tiempo máximo de 48 horas, ya que la toxicidad del metotrexato podría ser irreversible si el rescate adecuado con ácido folínico se retrasa más de 42-48 horas. La monitorización de las concentraciones de metotrexato deberá incluir determinación de los niveles de metotrexato a las 24, 48 y 72 horas. Asimismo deberá incluir la evaluación de la tasa de disminución de las concentraciones de metotrexato con el fin de determinar cuánto tiempo continuar con el rescate con ácido folínico.

Ensayos de laboratorio: Los pacientes bajo tratamiento con metotrexato deberán ser monitoreados cuidadosamente para poder detectar los efectos tóxicos rápidamente.

Los estudios básicos a realizar incluyen un hemograma completo con recuento diferencial de leucocitos y recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, ensayos funcionales renales, y chequeo por rayos X.

Durante la terapia de artritis y psoriasis, se recomienda el monitoreo de los siguientes parámetros: hematología por lo menos mensualmente, función renal y hepática cada mes ó 3 meses. Se indica usualmente con mayor frecuencia durante la terapia antineoplásica. Durante la dosis inicial o de cambio o durante períodos de incremento de riesgos de elevación de metotrexato en sangre (p. ej. deshidratación), se deberá indicar un monitoreo más intenso. No se ha establecido una relación entre los ensayos de la función hepática anormales y fibrosis o cirrosis hepática.

Se han observado ensayos de función hepática anormales transitorios frecuentemente luego de la administración de metotrexato y usualmente no son causa para modificar el tratamiento con el producto.

Los ensayos de la función hepática anormales persistentes justo antes de la dosificación y/o depresión de la albúmina sérica pueden ser indicadores de toxicidad hepática seria y requieren evaluación.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad: No existen datos controlados de los riesgos de neoplasias con metotrexato. No se concluyeron estudios en animales. Existe evidencia de que metotrexato causa daño en cromosomas de células somáticas animales y en las células de la médula ósea humana. La significancia clínica es incierta.

Asegurar el potencial carcinogénico de metotrexato es complicado debido a evidencias conflictivas del incremento de los riesgos de ciertos tumores en artritis reumatoidea. Los beneficios se deberán sopesar contra estos riesgos potenciales antes del uso de metotrexato solo o en combinación con otras drogas, especialmente en niños y adultos jóvenes.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



Metotrexato causa embriotoxicidad, abortos y defectos fetales en humanos. También causó dificultad en la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en humanos durante y luego de un corto período de terminada la terapia.

Uso durante el embarazo y la lactancia: En psoriasis y artritis reumatoidea, metotrexato está en categoría X en relación a embarazo (ver Contraindicaciones).

Uso en pediatría: Se ha establecido su seguridad y efectividad sólo en el caso de quimioterapia para el cáncer.

Uso geriátrico:

Se han notificado toxicidades de carácter mortal relacionadas con la administración involuntaria diaria en lugar de semanal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Debe insistirse a los pacientes en que la dosis recomendada se toma de forma semanal en el caso de la artritis reumatoide y la psoriasis.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Toxicidad orgánica sistémica

Gastrointestinal: Si ocurren vómitos, diarrea o estomatitis, las cuales pueden resultar en deshidratación, se deberá discontinuar el tratamiento hasta la recuperación.

Metotrexato se deberá utilizar con suma precaución en pacientes con insuficiencia renal, úlcera péptica, colitis ulcerativa, estomatitis ulcerativa y diarrea, al igual que en los niños y los ancianos. Los síntomas de toxicidad gastrointestinal que, generalmente, primero se manifiestan en forma de diarrea o de estomatitis ulcerativa, exigen la interrupción del tratamiento. De lo contrario, se puede producir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal.

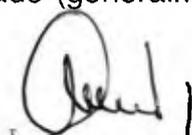
Hematológica: Metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y causar anemia, leucopenia y/o trombocitopenia. En pacientes con enfermedad maligna y disminución hematopoyética preexistente, la droga debe ser usada con precaución. En el tratamiento con metotrexato de la psoriasis y artritis reumatoidea se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de cambios en el recuento sanguíneo. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas se deberá continuar sólo si los beneficios potenciales son mayores que los riesgos de una severa mielosupresión. Los pacientes con profunda granulocitopenia y fiebre deberán ser evaluados inmediatamente, y usualmente requieren la aplicación parenteral de un antibiótico de amplio espectro.

En pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato, pueden aparecer linfomas que pueden sufrir una regresión tras la retirada del metotrexato, sin que sea necesario comenzar con un tratamiento citotóxico. La pauta a seguir podría consistir en discontinuar en primer lugar el metotrexato y, en caso de que el linfoma no remita, debería instaurarse el tratamiento adecuado.

La administración concomitante de metotrexato con radioterapia puede incrementar el riesgo de necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis.

Hepática: Metotrexato posee una potencial hepatotoxicidad aguda (elevación de transaminasas) y crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente fatal; esto ocurre generalmente luego del uso prolongado (generalmente 2 años o más) y luego de una dosis total de por lo menos 1,5 g.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEÚTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCE, LA
Apoderado

En estudios en pacientes psoriásicos, la hepatotoxicidad hallada es función de la dosis total acumulativa y aparentemente se ve aumentada por alcoholismo, obesidad, diabetes y edad avanzada. El rango de progresión y reversibilidad de las lesiones es desconocido. Se aconseja un cuidado especial en aquellos pacientes con lesiones hepáticas conocidas o función hepática disminuida. Se deberán realizar tests de la función hepática tales como albúmina sérica, en forma periódica antes de la dosificación. Fibrosis y cirrosis solo se detectan por biopsia. En psoriasis se aconseja una biopsia hepática a una dosis acumulada de 1,5 g. La aparición de una fibrosis moderada o de cualquier cirrosis indica que se debe discontinuar la medicación; en caso de hallarse una fibrosis media se aconseja repetir la biopsia a los 6 meses. La aparición de cambios en el tejido graso y un pequeño grado de inflamación portal son relativamente comunes antes de la terapia. Aunque estos cambios son usuales, no existe una razón para discontinuar la terapia pero sí para usar la medicación con precaución.

La experiencia clínica con las enfermedades hepáticas en artritis reumatoidea es limitada, pero los mismos factores de riesgo pueden ser anticipados. Los análisis de la función hepática son usualmente no predictivos de los cambios histológicos. No se ha establecido en qué momento realizar una biopsia hepática en artritis reumatoidea tanto en dosis acumulativa como en duración de la terapia.

Infecciones o estados inmunitarios: Metotrexato se deberá usar con extrema precaución en presencia de infecciones activas y está usualmente contraindicado en pacientes con evidencia de síndromes de inmunodeficiencia. La inmunización puede ser inefectiva cuando está dada durante la terapia con metotrexato.

No se recomienda generalmente la administración de vacunas de virus vivos durante la terapia. Se ha informado raramente hipogammaglobulinemia.

Hay reportes de infecciones por varicela diseminada en pacientes que recibieron inmunización para la misma durante la terapia con metotrexato.

Neurológicas: Se han informado en pacientes tratados con altas dosis, síndromes agudos neurológicos transitorios. Las manifestaciones de estos desórdenes neurológicos pueden incluir anormalidades de comportamiento, signos focales sensoriomotores y reflejos anormales. La causa exacta es desconocida.

Pulmonares: Los signos y síntomas pulmonares (p. ej. tos seca no productiva, fiebre, tos, dolor en el pecho, disnea, hipoxemia, e infiltrado en rayos x del pecho) o neumonitis no específica que ocurren durante el tratamiento pueden indicar una lesión dañina potencial y requieren de la interrupción del tratamiento y de una cuidadosa investigación. Es necesario descartar infección (incluida neumonía). Estas lesiones pueden ocurrir a todas las dosis. Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato pueden ocurrir con agudeza en cualquier momento del tratamiento y suceden a dosis tan bajas como 7,5 mg/semana. No siempre se puede revertir por completo.

Los pacientes con artritis reumatoide corren el riesgo de presentar enfermedad pulmonar, reumatoide, que se asocia a menudo con la enfermedad pulmonar intersticial. Metotrexato puede empeorar esta enfermedad pulmonar subyacente. Los síntomas pulmonares (especialmente la tos seca no productiva) pueden requerir la interrupción del tratamiento y exploraciones complementarias minuciosas.

Renales: En el tratamiento de osteosarcoma, la administración de altas dosis de metotrexato puede provocar daño renal, llegando a una aguda disminución en la función

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



renal. La nefrotoxicidad se debe primariamente a una precipitación de metotrexato y hidroximetotrexato en los túbulos renales.

Se deberá tener en cuenta una cuidadosa atención de la función renal incluyendo una adecuada hidratación, alcalinización de la orina y medición de metotrexato sérico y niveles de creatinina para una administración segura.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Algunos de los efectos como mareos y cansancio pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Se deberá advertir al paciente de que tenga precaución y espere a ver cómo le afecta el tratamiento antes de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Otras precauciones: En caso de debilidad, utilizar la medicación con suma precaución. El producto se elimina muy lentamente del tercer espacio pleural (efusión pleural o ascitis). Esto provoca una prolongación de la vida media terminal plasmática y una toxicidad no esperada. En pacientes con acumulación significativa en el tercer espacio, es necesario eliminar el fluido antes del tratamiento y monitorear los niveles plasmáticos de metotrexato.

Las lesiones de psoriasis pueden ser agravadas por la exposición concomitante con rayos U.V. La dermatitis por radiación y la exposición al sol se deben tener en cuenta durante el tratamiento con el producto.

REACCIONES ADVERSAS

En general, la incidencia y severidad de las reacciones adversas agudas están relacionadas con la dosis y la frecuencia de la administración.

Según datos obtenidos, la frecuencia de eventos adversos se define según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raros ($< 1/10.000$) y desconocidos (no se pueden estimar con la información disponible).

Infecciones e infestación	
Frecuentes:	Neumonía, herpes zoster
Poco frecuentes:	Infección oportunista (a veces fatal), cistitis, vaginitis, aumento de la susceptibilidad a infecciones
Raros:	Sepsis, faringitis
Muy raros:	Neumonía por pneumocystis carinii, nocardosis, histoplasmosis, criptococosis, hepatitis por herpes simple, herpes simple diseminado y forunculosis
Tumores benignos, malignos y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)	
Poco frecuente:	Linfoma
Muy raros:	Síndrome de lisis tumoral, síndrome linfoproliferativo
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	
Muy frecuentes:	Trombocitopenia, leucopenia
Frecuentes:	Depresión de la médula ósea, anemia, pancitopenia
Raro:	Anemia megaloblástica

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLI
Apoderado



Muy raros:	Anemia aplásctica, neutropenia y linfadenopatía
Trastornos del sistema inmune	
Poco frecuente:	Reacción anafiláctica
Muy raro:	Hipogammaglobulinemia
Trastorno del sistema metabólico y nutricional	
Poco frecuente:	Diabetes mellitus precipitada
Trastornos psiquiátricos	
Raro:	Alteración del estado anímico
Muy raro:	Pérdida de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareos, hemiparesia, convulsiones, leucoencefalopatía (luego de altas dosis intravenosas o a bajas dosis de metotrexato luego de radiación craneoespinal)
Raros:	Trastornos cognitivos (temporario), paresia, impedimento del habla, disartria y afasia.
Muy raro:	Trastornos sensoriales (sensaciones craneales inusuales)
Trastornos visuales	
Raros:	Irritación de ojos, trastornos visuales, visión borrosa
Muy raros:	Conjuntivitis, ceguera transitoria, pérdida de la visión
Trastornos cardíacos	
Muy raros:	Pericarditis, derrame pericárdico
Trastornos vasculares	
Raros:	Episodio tromboembólico (incluidos trombosis arterial, trombosis cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)
Poco frecuente:	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente:	Neumonitis intersticial (en ocasiones puede ser fatal)
Poco frecuente:	Fibrosis pulmonar
Muy raro:	Enfermedad pulmonar intersticial crónica
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, estomatitis, náusea, anorexia, vómitos
Poco frecuentes:	Úlcera intestinal, hemorragia gastrointestinal, diarrea
Raros:	Gingivitis, enteritis, melena
Muy raro:	Hematemesis
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Esteatosis hepática, fibrosis hepática, cirrosis hepática
Raros:	Hepatotoxicidad, hepatitis aguda
Muy raros:	Atrofia hepática, necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Sarpullido eritematoso, prurito
Poco	Síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, fotosensibilidad,

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACEUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 MARCELO NOCELLA
 Apoderado

frecuentes:	pigmentación anormal, alopecia
Raros:	Nodulosis, equimosis, acné, eritema multiforme, úlceras de la piel, exacerbación de psoriasis
Muy raro:	Telangiectasias
<i>Las lesiones por psoriasis se pueden agravar por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta. El fenómeno de evocación ha sido reportado en la piel dañada tanto por radiación como de manera solar.</i>	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Poco frecuentes:	Artralgia, mialgia, osteoporosis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal, disuria, nefropatía
Muy raros:	Azotemia, hematuria
Condiciones de embarazo, puerperio y perinatal	
Raro:	Aborto
Trastornos del sistema reproductor y del pecho	
Poco frecuente:	Úlcera vaginal
Muy raros:	Impotencia, infertilidad, oligospermia, trastornos menstruales, flujo vaginal
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	
Poco frecuente:	Malformación del feto
Trastornos en general y condiciones en el lugar de la administración	
Muy frecuente:	Mucositis
Frecuentes:	Malestar, fatiga
Poco frecuente:	Fiebre
Muy raro:	Muerte
Investigaciones	
Muy frecuentes:	Enzimas hepáticas elevadas
Poco frecuente:	Disminución de la albúmina sérica
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento	
Raro:	Fractura por sobrecarga

Descripción de determinadas reacciones adversas

La **forma aguda** es aracnoiditis aguda que se manifiesta por cefaleas, dolor de espalda o de hombro, rigidez de nuca y fiebre.

La **forma semiaguda** puede incluir paresia, generalmente transitoria, paraparesia asociada con una o más raíces del nervio espinal, parálisis del nervio y disfunción cerebral.

La **forma crónica** es leucoencefalopatía que se manifiesta por irritabilidad, confusión, ataxia, espasticidad, convulsiones ocasionales, demencia, somnolencia, coma y, rara vez, la muerte.

La toxicidad del sistema nervioso central puede ser progresiva. Hay evidencia que el uso combinado de radiación craneal y metotrexato intratecal aumentó la incidencia de leucoencefalopatía. Se deben monitorear los signos de neurotoxicidad (irritación

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



meníngea, paresia pasajera o permanente, encefalopatía) según la administración intratecal de metotrexato.

SOBREDOSIFICACIÓN

La leucovorina está indicada para disminuir la toxicidad y contrarrestar los efectos de una sobredosis accidental en la administración de metotrexato. La administración de leucovorina deberá realizarse lo más rápido posible. A medida que se aumenten los tiempos entre la administración de leucovorina y metotrexato, la efectividad del primero decrece. Es necesario monitorear la concentración sérica de metotrexato para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con leucovorina.

Según la experiencia de postcomercialización, la sobredosis con metotrexato ha ocurrido, por lo general, mediante la administración oral e intratecal, aunque también se han reportado casos de sobredosis por vía intravenosa e intramuscular.

Los síntomas asociados a una sobredosis intratecal son generalmente síntomas del sistema nervioso central, entre los que se incluyen: cefalea, náuseas y vómitos, crisis epilépticas o convulsiones y encefalopatía tóxica aguda. En algunos casos no se han reportado síntomas. Se informaron casos de muerte luego de una sobredosis intratecal. En estos casos, se reportó hernia cerebral asociada con un aumento de la presión intracraneal y encefalopatía tóxica aguda.

Se han reportado casos de sobredosis, a veces fatales, debido a la toma diaria, en lugar de semanal, de metotrexato oral. En estos casos, los síntomas comúnmente informados son las reacciones hematológicas y gastrointestinales.

El antídoto para neutralizar los efectos tóxicos inmediatos de metotrexato es el folinato cálcico. A medida que aumenta el tiempo entre la administración de metotrexato y el inicio de folinato cálcico, la efectividad de éste en contrarrestar la toxicidad disminuye. Es fundamental monitorear la concentración de metotrexato sérico para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con folinato cálcico.

En casos de sobredosis masivas, la hidratación y la alcalinización de la orina pueden ser necesarias para prevenir la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. No se ha demostrado que la hemodiálisis o diálisis peritoneal mejoren la eliminación de metotrexato. Se ha reportado la eliminación eficaz de metotrexato con hemodiálisis intermitente aguda mediante el uso de un dializador de alto flujo.

Luego de una sobredosis intratecal, tal vez sea necesaria una dosis alta sistémica de folinato de calcio o diuresis alcalina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los **Centros de Toxicología**:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Ervemin (2,5 mg): Envases que contienen 20, 50 y 100 comprimidos.

Ervemin (7.5 mg): Envases que contienen 10, 100 y 500 comprimidos siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Ervemin (10 mg): Envases que contienen 10, 100 y 500 comprimidos siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



Ervemin (15 mg): Envases que contienen 4, 100 y 500 comprimidos siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Ervemin solución inyectable de 10 mg/2 ml y 15 mg/2 ml y 15mg/3 ml: Envases que contienen 1, 5 y 50 frascos-ampollas, siendo éste último de Uso Exclusivo Hospitalario.

Ervemin solución inyectable de 20 mg/4 ml: Envases que contienen 1, 4, 5 y 50 frascos-ampollas, siendo éste último de Uso Exclusivo Hospitalario.

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30° C y protegido de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 44.361

IVAX ARGENTINA S.A. - Suipacha 1111 - Piso 18 – (1008)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

***ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA MÉDICA.***

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

[LOGO]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

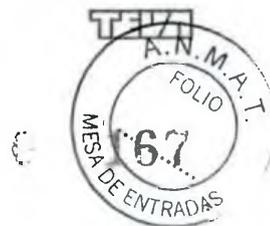
Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 15598-17-6 PROSPECTO ERVEMIN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE



ERVEMIN METOTREXATO

Inyectable - Comprimidos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULAS:

ERVEMIN® 10 inyectable: Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato (como sal sódica) 10 mg

Excipientes: cloruro de sodio, hidróxido de sodio 1 N, agua para inyectables c.s.p. 2 ml

ERVEMIN® 15 inyectable: Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato (como sal sódica) 15 mg

Excipientes: cloruro de sodio, hidróxido de sodio 1 N, agua para inyectables c.s.p. 3 ml

ERVEMIN® 15 inyectable: Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato (como sal sódica) 15 mg

Excipientes: cloruro de sodio, hidróxido de sodio 1 N, agua para inyectables c.s.p. 2 ml

ERVEMIN® 20 inyectable: Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato (como sal sódica) 20 mg

Excipientes: cloruro de sodio, hidróxido de sodio 1 N, agua para inyectables c.s.p. 4 ml

ERVEMIN® 2,5 mg comprimidos: Cada comprimido contiene: Metotrexato 2,5 mg

Excipientes: lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, amarillo oca o laca aluminica c.s.

ERVEMIN® 7,5 mg comprimidos: Cada comprimido contiene: Metotrexato 7,5 mg

ERVEMIN® 10 mg comprimidos: Cada comprimido contiene: Metotrexato 10 mg

ERVEMIN® 15 mg comprimidos: Cada comprimido contiene: Metotrexato 15 mg

Excipientes: lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, laca aluminica amarillo quinolina c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento. Conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORME A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

El principio activo de ERVEMIN es Metotrexato.

Metotrexato inhibe la enzima reductasa del ácido dihidrofólico. Por lo tanto, metotrexato interfiere con la síntesis de ADN, reparación y replicación celular. Este medicamento está indicado en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, psoriasis severa y artritis reumatoidea del adulto.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR ERVEMIN Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

No debe exceder la dosis indicada por su médico.

¿Quiénes no deben tomar ERVEMIN?

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



Usted no debe utilizar este medicamento si:

- Presenta hipersensibilidad al metotrexato o a cualquiera de los excipientes,
- Padece insuficiencia hepática grave, la bilirrubina sérica es $> 5 \text{ mg / dl}$ ($85,5 \text{ mmol /L}$)
- Realiza un consumo de alcohol elevado,
- Sufre falla renal grave (clearance de creatinina inferior a $<20 \text{ ml / min}$, o valores de creatinina sérica por encima de 2 mg / dl (valor preciso en mmol /L)
- Padece discrasias sanguíneas preexistentes, hipoplasia de médula ósea, hipoplasia, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativas,
- Es Inmunodeficiente,
- Sufre infecciones graves, agudas o crónicas, como tuberculosis y HIV,
- Padece stomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa,
- Ha sido vacunado de forma concurrente con cualquier vacuna con microorganismos vivos atenuados.
- Está embarazada, planea quedar embarazada o está amamantando y sufre de psoriasis o artritis reumatoidea: **Metotrexato está contraindicado en embarazadas con psoriasis o artritis reumatoidea, y deberá ser usado en el tratamiento de enfermedades neoplásicas solo cuando el beneficio potencial sea superior a los riesgos en el feto.**
- Posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa: **Este medicamento contiene lactosa**, consulte a su médico antes de utilizar ERVEMIN.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar ERVEMIN?

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar ERVEMIN:

- Si alguna vez ha sufrido alguna reacción alérgica inusual al Metotrexato o a cualquier otro medicamento.
- **Si está embarazada, planea quedar embarazada o está amamantando y sufre de psoriasis o artritis reumatoidea.**
- Si necesita vacunarse con alguna vacuna de virus vivos atenuados.

Si tiene cualquier duda sobre esto, consulte con su médico o farmacéutico.

¿Puedo utilizar ERVEMIN con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar ERVEMIN con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está siendo medicado con :

- AINEs (incluido el ácido salicílico).
- Medicamentos potencialmente hepatotóxicos y/o hematotóxicos durante tratamiento con metotrexato (por ejemplo, leflunomide, azatioprina, sulfasalazina, retinoides y metamizol).
- Fármacos anticonvulsivos y 5 - fluorouracilo.
- Salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, barbitúricos, tranquilizantes, anticonceptivos orales, tetraciclinas, sulfonamidas derivados amidopirine y ácido p-aminobenzoico.
- Probenecid y ácidos orgánicos.
- Antibióticos, como penicilinas, glicopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacina y cefalotina.
- Cafeína; teofilina (evite el exceso de café, té negro y/o refrescos con cafeína).
- Colestiramina.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

- Antiácidos inhibidores de la bomba de protones (como por ejemplo pantoprazol, omeprazol y lanzoprazol)
- Vacunas con microorganismos vivos atenuados (como por ejemplo vacunas contra sarampión, paperas, gripe y fiebre amarilla).

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

¿CÓMO DEBO UTILIZAR ERVEMIN?

Use ERVEMIN exactamente como se lo indicó el médico, a la hora del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.

Durante el tratamiento con ERVEMIN debe evitar el consumo excesivo de alcohol, café, refrescos que contengan cafeína y té negro. Asimismo, asegúrese de beber líquidos en abundancia, ya que la deshidratación podría aumentar la toxicidad de ERVEMIN.

Este fármaco debe administrarse una vez por semana.

El médico prescriptor puede especificar la fecha de toma en la receta.

No debe exceder la dosis indicada por su médico.

Enfermedades neoplásicas: Administrar por vía oral siempre que se requieran dosis bajas. El inyectable puede ser administrado por vía IM e IV, intraarterial o intratecal. **Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares:** Metotrexato deberá ser administrado por vía oral o intramuscular en dosis de 15 mg a 30 mg diariamente durante un curso de 5 días. Este curso se puede repetir 3 a 5 veces como sea requerido, con períodos de descanso de una o más semanas entre cada curso de aplicación, hasta que aparezca cualquier signo de toxicidad.

Leucemia: La leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes jóvenes es la que presenta mayor respuesta a la quimioterapia. En pacientes adultos, la remisión clínica es más difícil de obtener y es muy común una posterior recaída. **Leucemia meníngea:** En el tratamiento o profilaxis de leucemia meníngea, metotrexato deberá ser administrado por vía intratecal, diluido en solución de cloruro de sodio 0,9% para obtener una concentración de 1 mg/ml. El fluido cerebro espinal es dependiente de la edad y no de la superficie corpórea. **Linfomas:** En los tumores de Burkitt, estadios I y II, metotrexato puede producir prolongación de la remisión en algunos casos. La dosis recomendada es de 10 a 25 mg/día por vía oral, durante 4 a 8 días. Para el estadio III, metotrexato es comúnmente dado conjuntamente con otros agentes antitumorales.

Micosis fungoide: La terapia con metotrexato produce remisión clínica en la mitad de los casos tratados. La dosis usual es de 2,5 mg a 10 mg diarios por vía oral durante semanas o meses. Los niveles de dosificación y ajuste de dosis (reducción o cesación) están basados por la respuesta del paciente y el monitoreo hematológico. Se pueden administrar también en forma intramuscular en dosis de 50 mg/semana ó 25 mg 2 veces por semana.

Cáncer de Mama: El Metotrexate, en dosis intravenosas de 10-60 mg/m², se incluye generalmente en tratamientos de combinación cíclicos con otras drogas citotóxicas en el tratamiento de cáncer de mama avanzado. **Osteosarcoma:** Se requiere la administración de varios agentes quimioterápicos citotóxicos para lograr un ajuste efectivo de la quimioterapia.

Psoriasis y artritis reumatoidea: Los pacientes deberán estar bien informados de los riesgos involucrados y estar bajo constante supervisión médica: Psoriasis: Esquemas de dosis iniciales recomendados:

- 1) Esquema de dosis semanal única por vía oral, intramuscular o intravenosa: de 10 mg a 25 mg por semana, hasta que una respuesta adecuada es alcanzada.
- 2) Esquema de dosificación por vía oral dividido: tres dosis de 2,5 mg con intervalos de 12 horas entre cada una.

Artritis reumatoidea: Esquemas de dosificación inicial recomendados:

- 1) Dosis oral única de 7,5 mg, una vez por semana.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

2) Tres dosis orales de 2,5 mg, con intervalos de 12 horas entre cada una de ellas, como curso único una vez por semana.

Las dosis en cada esquema pueden ser ajustadas gradualmente hasta alcanzar una respuesta óptima, pero habitualmente no debe excederse una dosis total semanal de 20 mg.

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana, por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Dosis en niños y adolescentes menores de 16 años con formas poliartéricas de la artritis idiopática juvenil.

La dosis recomendada es de 10-15 mg/m² de superficie corporal / semana. En los casos de terapia de refractaria la dosis semanal se puede aumentar hasta 20mg/m² de superficie corporal / semana. Sin embargo, un aumento de la frecuencia de monitoreo se indica si se aumenta la dosis.

Síndrome de Reiter: La dosis recomendada para el Síndrome de Reiter es de 3 comprimidos (7,5 mg) a 8 comprimidos (20 mg) una vez por semana. Dependiendo de la tolerabilidad del paciente se puede aumentar progresivamente la dosis en 2,5 por semana hasta un máximo de 8 comprimidos (20 mg) a la semana. No se deberá exceder la dosis total de 20 mg/semana de forma habitual.

Ante cualquier duda consulte a su médico o farmacéutico.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si ha olvidado una sola dosis: tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si es casi el momento de tomar su próxima dosis, no tome la dosis olvidada y tome su próxima dosis de la forma prescrita. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si no está seguro o ha olvidado varias dosis informe a su médico.

Si interrumpe el tratamiento: No deje de tomar su medicamento, a menos que su médico se lo indique.

Ante cualquier duda consulte a su médico.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si ha tomado ERVEMIN en cantidades superiores a las recomendadas por error, consulte con su médico en forma inmediata.

Concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Lea atentamente toda la información para el paciente, ya que se describen las precauciones a tener en cuenta antes del inicio y durante el tratamiento.

Es importante que esté atento a la aparición de algún efecto indeseable y consulte a su médico a la brevedad.

Embarazo, lactancia y fertilidad:

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo: No utilice ERVEMIN durante el embarazo o si está intentando quedar embarazada.

El metotrexato puede causar anomalías congénitas, perjudicar al feto o producir abortos, por lo que es muy importante que no se administre a mujeres embarazadas o que tengan previsto quedar embarazadas. En las mujeres en edad fértil, debe excluirse cualquier posibilidad de embarazo con las medidas adecuadas, por ejemplo, una prueba de embarazo, antes de iniciar el tratamiento. Debe evitar quedarse embarazada mientras toma metotrexato y durante al

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

menos 6 meses después de finalizar el tratamiento mediante el uso de métodos anticonceptivos fiables durante este tiempo.

Si se queda embarazada durante el tratamiento, deben informarle sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el feto durante el tratamiento.

Si desea quedarse embarazada debe consultar a su médico, quien le remitirá a un especialista antes del inicio previsto de tratamiento, porque el metotrexato puede ser genotóxico, lo que significa que el medicamento puede causar mutaciones genéticas.

Lactancia: No dé el pecho durante el tratamiento, porque el metotrexato pasa a la leche materna. Si el médico considera que el tratamiento con metotrexato es absolutamente necesario durante el período de lactancia, debe dejar de dar el pecho.

Fertilidad masculina: El metotrexato puede ser genotóxico. Esto significa que el medicamento puede causar mutaciones genéticas. El metotrexato puede afectar a la producción de espermatozoides y causar anomalías congénitas. Por esta razón, debe evitar engendrar un hijo mientras toma metotrexato y durante al menos 6 meses después de la finalización del tratamiento. El tratamiento con metotrexato puede producir infertilidad, por lo que se aconseja obtener asesoramiento sobre conservar el espermatozoides antes de iniciar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Pueden producirse efectos adversos que afecten al sistema nervioso central, como fatiga y mareos, durante el tratamiento con Nordimet. En algunos casos, la capacidad para conducir vehículos y/o utilizar máquinas puede verse reducida. Si siente fatiga o mareos no debe conducir ni usar máquinas.

Uso en pediatría: Se ha establecido su seguridad y efectividad sólo en el caso de quimioterapia para el cáncer.

Uso geriátrico:

Se han notificado toxicidades de carácter mortal relacionadas con la administración involuntaria diaria en lugar de semanal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Debe insistirse a los pacientes en que la dosis recomendada se toma de forma semanal en el caso de la artritis reumatoide y la psoriasis.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER ERVEMIN?

Al igual que todos los medicamentos, ERVEMIN puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los efectos adversos más comúnmente observados son:

Efectos adversos graves

Si desarrolla alguno de los efectos adversos siguientes, póngase inmediatamente en contacto con su médico:

- Inflamación de los pulmones (los síntomas pueden ser enfermedad general, tos seca e irritante, dificultad para respirar, falta de aliento en reposo, dolor en el pecho o fiebre).
- Descamación grave o ampollas en la piel.
- Hemorragias (incluida sangre en los vómitos) o formación de hematomas inusuales.
- Diarrea grave.
- Úlceras en la boca.
- Heces negras o alquitranadas.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



- Sangre en la orina o las heces.
- Puntitos rojos en la piel.
- Fiebre.
- Coloración amarilla de la piel (ictericia).
- Dolor y dificultad para orinar.
- Sed y/o micción frecuente.
- Ataques (convulsiones).
- Pérdida del conocimiento.
- Pérdida de la visión o visión borrosa.

Se han comunicado los efectos adversos siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Pérdida de apetito, náuseas (ganas de vomitar), vómitos, dolor de estómago, inflamación y úlceras en la boca y la garganta, y aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

Menor formación de glóbulos rojos (hematíes) con disminución de los glóbulos blancos (leucocitos) y/o hematíes y/o plaquetas (trombocitos) (leucopenia, anemia, trombocitopenia), dolor de cabeza, fatiga, somnolencia, inflamación de los pulmones (neumonía) con tos seca e improductiva, dificultad para respirar y fiebre, diarrea, erupción cutánea, enrojecimiento de la piel y picazón.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Disminución del número de hematíes y trombocitos, mareos, confusión, depresión, convulsiones, inflamación de los vasos sanguíneos, daños pulmonares, úlceras y hemorragias en el tracto digestivo, trastornos hepáticos, diabetes, disminución de las proteínas sanguíneas, sarpullidos, leve sensibilidad, oscurecimiento de la piel, pérdida de cabello, aumento de los nódulos reumatoides, herpes zóster, psoriasis dolorosa, dolor articular o muscular, osteoporosis (reducción de la masa ósea), inflamación y úlceras de la vejiga (posiblemente con sangre en la orina), micción dolorosa, reacciones alérgicas graves, inflamación y úlceras en la vagina, cicatrización lenta de las heridas.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

Inflamación del pericardio, líquido en el pericardio, trastornos visuales graves, fluctuaciones del estado de ánimo, baja presión arterial, coágulos sanguíneos, dolor de garganta, interrupción de la respiración, asma, inflamación del tracto digestivo, heces con sangre, inflamación de las encías, digestión anómala, hepatitis aguda (inflamación del hígado), cambio de color de las uñas, acné, puntos rojos o morados debido a hemorragias en los vasos, fractura ósea, insuficiencia renal, disminución o ausencia de orina, trastornos electrolíticos, formación defectuosa de esperma, trastornos menstruales.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

Infecciones, insuficiencia grave de la médula ósea, insuficiencia hepática, inflamación de las glándulas, insomnio, dolor, debilidad muscular, hormigueo, cambios en el sentido del gusto (sabor metálico), inflamación del revestimiento del cerebro con parálisis o vómitos, enrojecimiento de los ojos, daños en la retina, líquido en los pulmones, vómitos con sangre, herpes labiales, proteínas en la orina, fiebre, pérdida de la libido, problemas para tener una erección, infección alrededor de las uñas, complicaciones graves del tracto digestivo como, por ejemplo, forúnculos, pequeños vasos sanguíneos en la piel, infecciones fúngicas, daños en los vasos sanguíneos de la piel, secreción vaginal, infertilidad, agrandamiento de las glándulas mamarias en los hombres (ginecomastia) e inflamación cerebral.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

Sólo se observaron reacciones cutáneas locales leves con Metotrexato, las cuales disminuyeron durante el tratamiento.

Metotrexato puede causar una disminución del número de leucocitos y tal vez disminuya su resistencia a las infecciones. Si sufre una infección con síntomas como fiebre y deterioro grave de su estado de salud general, o fiebre con síntomas de infección local como dolor de garganta/faringe/boca, o problemas urinarios, debe consultar inmediatamente a su médico. Le harán un análisis de sangre para examinar la posible disminución de leucocitos (agranulocitosis).

Es importante que informe a su médico si está tomando Metotrexato.

Se sabe que el metotrexato causa trastornos óseos como dolor articular y muscular y osteoporosis. Se desconoce la frecuencia de estos riesgos en niños.

Metotrexato puede causar efectos adversos graves (en ocasiones, potencialmente mortales). Su médico le realizará pruebas para verificar las anomalías que se desarrollen en la sangre (por ejemplo, bajo recuento de leucocitos, bajo recuento de trombocitos, linfoma) y cambios en los riñones y el hígado.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR BIORGAN AP?

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la luz.

PRESENTACIONES:

Ervemin (2,5 mg): Envases que contienen 20, 50 y 100 comprimidos.

Ervemin (7,5 mg): Envases que contienen 10, 100 y 500 comprimidos siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Ervemin (10 mg): Envases que contienen 10, 100 y 500 comprimidos siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Ervemin (15 mg): Envases que contienen 4, 100 y 500 comprimidos siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Ervemin solución inyectable de 10 mg/2 ml y 15 mg/2 ml y 15mg/3 ml: Envases que contienen 1, 5 y 50 frascos-ampollas, siendo éste último de Uso Exclusivo Hospitalario.

Ervemin solución inyectable de 20 mg/4 ml: Envases que contienen 1, 4, 5 y 50 frascos-ampollas, siendo éste último de Uso Exclusivo Hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado No 44.361

IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111, piso 18

(C1008AAW) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Fecha de última revisión:

[LOGO]

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 15598-17-6 INFORMACIÓN PACIENTE ERVEMIN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.