



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:** DI-2020-3667-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 28 de Mayo de 2020

**Referencia:** 1-0047-2000-000158-18-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000158-18-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial METOTREXATO ECZANE y nombre/s genérico/s METOTREXATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 16/05/2018 16:56:26, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 16/05/2018 16:56:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 16/05/2018 16:56:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 16/05/2018 16:56:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 16/05/2018 16:56:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF - 16/05/2018 16:56:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 16/05/2018 16:56:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 16/05/2018 16:56:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF - 16/05/2018 16:56:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF - 16/05/2018 16:56:26.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido,

archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000158-18-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.05.28 15:20:55 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.28 15:21:58 -03:00

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

# METOTREXATO ECZANE COMPRIMIDOS

Metotrexato 2,5 mg - 7,5 mg - 10 mg - 15 mg  
Comprimidos  
Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Lea esta información para el paciente que viene con METOTREXATO ECZANE antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya nueva información. Esta información no reemplaza la consulta con su médico acerca de su condición médica o su tratamiento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

### **Fórmula:**

**Cada comprimido de Metotrexato 2,5 mg contiene:**

**Principio Activo:** Metotrexato 2,5 mg

**Excipientes:** Celulosa microcristalina pH 101 62,2 mg; Almidón de maíz 25,0 mg; Tabletose 80 32,6 mg; Estearato de magnesio 1,2 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,5 mg.

**Cada comprimido de Metotrexato 7,5 mg contiene:**

**Principio Activo:** Metotrexato 7,5 mg

**Excipientes:** Celulosa microcristalina pH 101 186,6 mg; Almidón de maíz 75,0 mg; Tabletose 80 97,8 mg; Estearato de magnesio 3,6 mg; Dióxido de silicio coloidal 4,5 mg.

**Cada comprimido de Metotrexato 10 mg contiene:**

**Principio Activo:** Metotrexato 10 mg

**Excipientes:** Celulosa microcristalina pH 101 248,8 mg; Almidón de maíz 100,0 mg; Tabletose 80 130,4 mg; Estearato de magnesio 4,8 mg; Dióxido de silicio coloidal 6,0 mg.

**Cada comprimido de Metotrexato 15 mg contiene:**

**Principio Activo:** Metotrexato 15 mg

**Excipientes:** Celulosa microcristalina pH 101 373,2 mg; Almidón de maíz 150,0 mg; Tabletose 80 195,6 mg; Estearato de magnesio 7,2 mg; Dióxido de silicio coloidal 9,0 mg.

### **CONTENIDO DEL PROSPECTO:**

1. Qué es Metotrexato Eczane y para qué se utiliza

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Metotrexato Eczane
3. Cómo tomar Metotrexato Eczane
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Metotrexato Eczane
6. Contenido del envase e información adicional

## 1. Qué es METOTREXATO ECZANE y para qué se utiliza.

METOTREXATO ECZANE está indicado para el tratamiento de:

- artritis reumatoide activa
- psoriasis grave, especialmente del tipo en placas en pacientes en los que hayan fracasado otros tratamientos
- artritis psoriásica grave.

Su médico le indicará cómo METOTREXATO ECZANE comprimidos le puede ayudar en su situación particular.

METOTREXATO ECZANE comprimidos contiene el principio activo metotrexato. El metotrexato es un antimetabolito e inmunosupresor (medicamento que afecta a la reproducción de las células corporales y reduce la actividad del sistema inmune).

## 2. ¿Qué necesito saber antes de empezar a tomar METOTREXATO ECZANE?

### No tome METOTREXATO ECZANE:

- Si es alérgico (hipersensible) a metotrexato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está embarazada o en periodo de lactancia (ver sección "Embarazo, lactancia y fertilidad").
- Si tiene alteraciones graves en el funcionamiento del hígado (su médico decidirá la gravedad de su enfermedad).
- Si tiene alteraciones graves en el funcionamiento del riñón (su médico decidirá la gravedad de su enfermedad).
- Si tiene o ha tenido enfermedades relacionadas con la médula ósea o trastornos sanguíneos graves.
- Si usted tiene infecciones agudas o crónicas graves o síndrome de inmunodeficiencia.
- Si es alcohólico.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar METOTREXATO ECZANE si tiene o ha tenido alguna de las siguientes condiciones:

- Si tiene o ha tenido alguna enfermedad del hígado o riñón.
- Si está tomando algún medicamento o producto vitamínico (ver sección "Uso de METOTREXATO ECZANE con otros medicamentos").
- Si tiene ulceraciones estomacales o intestinales (úlcera péptica o colitis ulcerosa).
- Si tiene una condición general pobre.
- Si se ha vacunado recientemente o si tiene previsto vacunarse.
- Si tiene síntomas o signos de infección.
- Si tiene diabetes mellitus y se está tratando con insulina.

Metotrexato afecta de manera temporal al esperma y a la ovulación. Tanto usted como su pareja deben evitar la concepción (quedarse embarazada o tener hijos) si están recibiendo

metotrexato y durante un periodo de al menos 6 meses desde la interrupción del tratamiento con metotrexato. Ver sección "Embarazo, lactancia y fertilidad"

Antes de iniciar el tratamiento su médico le podría realizar análisis de sangre, del funcionamiento del riñón y del hígado. También podrían realizarle una radiografía de tórax. Se podrían realizar análisis adicionales durante y con posterioridad al tratamiento. No deje de acudir a las citas para los análisis de sangre.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de METOTREXATO ECZANE comprimidos en niños y adolescentes para el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis.

### **Uso de METOTREXATO ECZANE comprimidos con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos obtenidos sin receta médica.

Ciertos medicamentos pueden afectar al funcionamiento METOTREXATO ECZANE, o bien METOTREXATO ECZANE puede reducir la efectividad de otros medicamentos tomados al mismo tiempo. Estos incluyen:

- aspirina o medicamentos similares (conocidos como salicilatos);
- algunos antibióticos (cloranfenicol, penicilinas, sulfamidas, cotrimoxazol, trimetoprim y tetraciclinas);
- diuréticos (triamtereno);
- fenitoina (medicamento para el tratamiento de la epilepsia);
- probenecid (medicamento para el tratamiento de la gota);
- ácido fólico (preparado vitamínico);
- omeprazol o pantoprazol (medicamentos para la acidez de estómago);
- medicamentos que producen toxicidad hepática y renal [como sulfasalazina y leflunomida (medicamentos para el tratamiento de enfermedades reumáticas), vitamina A y sus derivados, alcohol];
- agentes anticancerígenos (ej. cisplatino, mercaptopurina);
- antiinflamatorios no esteroideos (medicamentos para el alivio del dolor) ej. ibuprofeno y pirazoles;
- medicamentos para el control del reumatismo, ej. azatioprina;
- teofilina (medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias);
- ciclosporina (un agente supresor o preventivo de la respuesta inmune)

Comuníquese a su médico el uso de METOTREXATO ECZANE en las próximas visitas.

### **Uso de METOTREXATO ECZANE con alimentos y bebidas**

Mientras esté tomando metotrexato debe evitar el consumo de alcohol.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

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

#### Embarazo

No debe utilizar METOTREXATO ECZANE durante el embarazo o si está tratando de quedarse embarazada. Metotrexato puede provocar defectos de nacimiento, malformaciones en el feto o abortos espontáneos, por lo que es muy importante que no se recete a mujeres embarazadas o que estén planeando quedarse embarazadas. Por ello, en mujeres en edad

fértil, se debe descartar cualquier posibilidad de embarazo tomando las medidas adecuadas, por ejemplo con una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento. Debe evitar quedarse embarazada mientras tome metotrexato y durante al menos los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Para ello debe asegurarse de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo ese periodo. (Ver sección "Advertencias y Precauciones"). Si se queda embarazada durante este periodo, deberá informarse acerca de los efectos nocivos para el niño debidos al tratamiento. Si desea quedarse embarazada pida una consulta genética antes del inicio del tratamiento, porque metotrexato puede causar daño genético, lo que significa que el medicamento puede producir mutaciones genéticas.

#### Lactancia

No amamante durante el tratamiento con metotrexato pues se ha detectado la presencia de metotrexato en la leche materna. Si su médico considera absolutamente necesaria la toma del medicamento detenga la lactancia de su bebé.

#### Fertilidad

##### Fertilidad masculina

Metotrexato puede ser genotóxico. Esto significa que el medicamento puede producir una mutación genética. Metotrexato puede afectar a la producción de esperma y de óvulos, y potencialmente causar defectos de nacimiento. Por ello, debe evitar tener hijos mientras tome metotrexato y durante al menos los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Como el tratamiento con metotrexato puede provocar infertilidad, se recomienda que los pacientes varones estudien la posibilidad de preservar su esperma antes de comenzar el tratamiento (ver sección "Advertencias y Precauciones").

Consulte a su médico o farmacéutico antes de comenzar el tratamiento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Durante el tratamiento con metotrexato puede sufrir cansancio y mareos. No conduzca ni utilice maquinaria si tiene estos síntomas.

METOTREXATO ECZANE contiene lactosa.

Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo Tomar METOTREXATO ECZANE**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- Tome METOTREXATO ECZANE una vez a la semana.
- Los pacientes con artritis reumatoide o psoriasis deberán tomar sus comprimidos oralmente una vez a la semana en el mismo día cada semana.
- No tome los comprimidos con mas frecuencia de la indicada por su médico.
- La administración diaria puede producir efectos tóxicos graves.
- Tome los comprimidos con un vaso de agua mientras se encuentra sentado o de pie.

#### **Dosis recomendada**

##### *Artritis reumatoide*

La dosis recomendada es de 7,5 a 15 mg por vía oral, una vez a la semana.

*Psoriasis*

La dosis recomendada es de 7,5 a 15 mg por vía oral, una vez a la semana.  
La dosis debe ser ajustada según su respuesta al tratamiento y los efectos adversos.

**Uso en niños**

No se recomienda la administración a niños.

**Si toma más METOTREXATO ECZANE del que debiera**

Si usted toma (o alguien ha tomado) más medicamento del que debiera, consulte inmediatamente a un médico o acuda inmediatamente al hospital más cercano.

**"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 ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7177. Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".**

Una sobredosis de metotrexato puede causar reacciones tóxicas graves. Los síntomas de la sobredosis pueden incluir: hematomas o sangrado, debilidad inusual, llagas en la boca, náuseas, vómitos, heces negras o con sangre, tos con sangre o vómitos con apariencia de posos de café, y disminución de la producción de orina.

Lleve el medicamento con usted si va al médico o al hospital.

**Si olvidó tomar METOTREXATO ECZANE**

Si olvidó tomar su dosis, tómela tan pronto como se acuerde siempre que sea en los dos siguientes días. Sin embargo, si olvidó tomar su dosis durante más de dos días, contacte a su médico para que le asesore. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si interrumpe el tratamiento con METOTREXATO ECZANE**

No interrumpa el tratamiento con METOTREXATO ECZANE a menos que su médico se lo indique. Si tiene que dejar el tratamiento su médico decidirá cuál es el mejor método para usted.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En general, la incidencia y gravedad de los efectos adversos de metotrexato están relacionados con la dosis y la frecuencia de su administración. La mayoría de los efectos adversos son reversibles si se detectan pronto.

Si sufre alguno de los siguientes efectos adversos contacte con su médico inmediatamente.

- sangrado inusual (incluyendo vómitos con sangre) o hematomas
- diarrea grave
- úlceras en la boca
- reacciones alérgicas como sarpullido en la piel o hinchazón de los labios o lengua
- fiebre
- amarilleamiento de la piel (ictericia)
- dolor y dificultad para orinar
- sed y/o aumento de la frecuencia de orinar



- dolor en el pecho
- tos seca y/o dolor o dificultad al respirar o respiraciones cortas
- visión borrosa o disminución de la visión

La mayoría de los efectos adversos siguientes solo se producirán en los pacientes que reciban dosis altas del metotrexato para el tratamiento del cáncer. No se suelen producir y no son tan graves con las dosis usadas para el tratamiento de la psoriasis o la artritis reumatoide.

**Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas)**

- leucopenia (reducción del número de glóbulos blancos)\*
- náuseas
- vómitos
- diarrea
- fatiga inusual
- dolor de cabeza
- mareos
- pérdida de apetito
- erupciones eritematosas
- estomatitis (úlceras en la boca y labios),
- incremento de las transaminasas hepáticas (enzimas)\*
- disminución de la resistencia a las infecciones
- sensación de hormigueo o entumecimiento en las manos o los pies
- alopecia

**Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas)**

- depresión de la médula espinal que se manifiesta mediante trombocitopenia y desarrollo de otras anomalías en la sangre\*,
- formación excesiva de tejido conectivo fibroso en un órgano (fibrosis),
- inflamación de los pulmones, que puede causar respiraciones cortas y dificultad para respirar,
- picor en la piel,
- anemia,
- sangrado nasal,
- enfermedad de la piel que causa ampollas dolorosas, y úlceras de la piel y las membranas mucosas,
- especialmente en la boca (Síndrome de Stevens Johnson),
- enfermedad grave con ampollas en la piel (Necrolisis epidérmica tóxica),
- reacciones anafilácticas,
- disfunción renal,
- cáncer en los ganglios linfáticos (o tejidos),
- ulceración vaginal,

\* Solo detectada por su médico.

**Raros (pueden afectar a 1 de cada 1000 personas)**

- depresión,
- confusión,
- hemiparesia (deterioro de la función motora que afecta sólo a un lado del cuerpo),
- diabetes mellitus,
- hipotensión,
- tromboembolismo,
- disnea,
- ulceración y sangrado gastrointestinal,

- daño hepático (toxicidad hepática, fibrosis periportal, cirrosis hepática, hepatitis aguda),
- reacciones alérgicas (acné, despigmentación cutánea, urticaria, fotosensibilidad, eritema multiforme,
- ardor en las lesiones psoriásicas cutáneas, úlceras cutáneas),
- herpes zoster,
- disminución de la densidad ósea mineral, un tipo de enfermedad ósea (osteoporosis),
- aumento de los nódulos reumáticos,
- dolor en articulaciones y músculos,
- alteraciones menstruales,
- impotencia,
- disminución de la libido,
- Infección letal en todo el cuerpo (sepsis).

Muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas)

- deficiencia inmune (hipogammaglobulinemia),
- irritación,
- dificultad para hablar (disartria),
- somnolencia, cansancio (letargo),
- alteración de la vista,
- enrojecimiento e irritación de la membrana delgada que cubre el ojo (conjuntivitis),
- líquidos en el saco que recubre el corazón. Puede causar taponamiento cardíaco, condición amenazante para la vida en la que el corazón no es capaz de bombear correctamente debido a la presión externa.
- Puede requerir intervención médica para drenar el líquido y eliminar la presión inflamación de los
- vasos sanguíneos, a menudo con erupción cutánea (vasculitis),
- infección pulmonar,
- tos seca,
- pérdida del deseo sexual,
- disminución del recuento de espermatozoides,
- sangrado vaginal.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

*"Ante cualquier inconveniente con el producto usted 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 al 0800-333-1234"*

Mediante la comunicación de efectos no deseados usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de METOTREXATO ECZANE**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice METOTREXATO ECZANE después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Deposite los envases y los medicamentos que no necesita en el punto SIGRE de la farmacia. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de METOTREXATO ECZANE

El principio activo es metotrexato.

Metotrexato Eczane 2,5 mg comprimidos: cada comprimido contiene 2,5 mg de metotrexato.

Metotrexato Eczane 7,5 mg comprimidos: cada comprimido contiene 7,5 mg de metotrexato.

Metotrexato Eczane 10 mg comprimidos: cada comprimido contiene 10 mg de metotrexato.

Metotrexato Eczane 15 mg comprimidos: cada comprimido contiene 15 mg de metotrexato.

Los demás componentes son: Celulosa microcristalina pH 101, Almidón de maíz, Tabletose 80, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

*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*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

[www.eczane.com.ar](http://www.eczane.com.ar)

Laprida 43

Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso



anmat

CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068



anmat

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
CUIT 30697736154  
PRESIDENCIA



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## METOTREXATO ECZANE

Metotrexato 2,5 mg - 7,5 mg - 10 mg - 15 mg  
Comprimidos  
Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

### COMPOSICIÓN

#### Cada comprimido de Metotrexato 2,5 mg contiene:

**Principio Activo:** Metotrexato 2,5 mg

**Excipientes:** Celulosa microcristalina pH 101 62,2 mg; Almidón de maiz 25,0 mg; Lactosa monohidrato CD 32,6 mg; Estearato de magnesio 1,2 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,5 mg.

#### Cada comprimido de Metotrexato 7,5 mg contiene:

**Principio Activo:** Metotrexato 7,5 mg

**Excipientes:** Celulosa microcristalina pH 101 186,6 mg; Almidón de maiz 75,0 mg; Lactosa monohidrato CD 97,8 mg; Estearato de magnesio 3,6 mg; Dióxido de silicio coloidal 4,5 mg.

#### Cada comprimido de Metotrexato 10 mg contiene:

**Principio Activo:** Metotrexato 10 mg

**Excipientes:** Celulosa microcristalina pH 101 248,8 mg; Almidón de maiz 100,0 mg; Lactosa monohidrato CD 130,4 mg; Estearato de magnesio 4,8 mg; Dióxido de silicio coloidal 6,0 mg.

#### Cada comprimido de Metotrexato 15 mg contiene:

**Principio Activo:** Metotrexato 15 mg

**Excipientes:** Celulosa microcristalina pH 101 373,2 mg; Almidón de maiz 150,0 mg; Lactosa monohidrato CD 195,6 mg; Estearato de magnesio 7,2 mg; Dióxido de silicio coloidal 9,0 mg.

**Código ATC:** L01B A01

### ACCION TERAPEUTICA:

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

### INDICACIONES.

*Enfermedades neoplásicas:* tratamiento de coriocarcinoma gestacional, corioedema destruens, y mola hidatiforme. En leucemia linfocítica aguda, el metotrexato está indicado en la profilaxis de leucemia meníngea y es usado como terapia de mantenimiento en combinación con otros agentes quimioterápicos. El metotrexato está también indicado en el tratamiento de leucemia meníngea. El metotrexato puede ser usado solo o en combinación con otros agentes anticancerígenos en el tratamiento del cáncer de mama, cáncer epimoides de cabeza y cuello, micosis avanzada, fúngica 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. El metotrexato en altas dosis seguido de leucovorina en combinación con otros agentes quimioterápicos es efectivo en prolongar la sobrevida en pacientes reincidentes con osteosarcoma 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, pero sólo 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 que afecte la respuesta inmune.

*Artritis reumatoidea:* el metotrexato está indicado en el manejo de adultos con artritis reumatoidea severa, clásica o definida (criterio ARA), que han presentado una respuesta

terapéutica insuficiente o una intolerancia a un adecuado tratamiento, incluyendo altas dosis de drogas antiinflamatorias no esteroides y usualmente un tratamiento con por lo menos una o más drogas antirreumáticas modificadoras.

#### **PROPIEDADES:**

El 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, el metotrexato interfiere con la síntesis, reparación y replicación celular del ADN. Los tejidos activamente proliferativos como las células malignas, médula ósea, células fetales, mucosa bucal e intestinal, y células de la vejiga urinaria son en general más sensibles a este efecto del metotrexato. Cuando la proliferación celular en los tejidos malignos es mayor que en la mayoría de los tejidos, el metotrexato puede deteriorar el crecimiento maligno sin daño irreversible para los tejidos normales.

El mecanismo de acción en la artritis reumatoidea se desconoce; puede afectar la función inmune.

Dos informes describen la inhibición in vitro del metotrexato de la absorción del precursor del ADN por células mononucleares estimuladas y otros describen, en poliartritis en animales, la corrección parcial por metotrexato de la hipo-respuesta 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 del metotrexato sobre la inflamación y sensibilidad de las articulaciones pueden ser observados ya desde las 3 a 6 semanas. Aunque el metotrexato mejora claramente los síntomas de inflamación (dolor, hinchazón, rigidez), no hay evidencia que produzca remisión de la artritis reumatoidea ni que tenga efecto beneficioso sobre erosiones óseas y otros cambios radiológicos que resulten en el uso deteriorado 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 sobre la piel normal. Esta diferencia en los ritmos de proliferación es la base del uso de metotrexato para controlar los procesos psoriásicos.

El 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 basa 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/m<sup>2</sup> ó menos, el metotrexato es generalmente bien absorbido con una biodisponibilidad promedio de alrededor del 60%. La absorción de dosis superiores a los 80 mg/m<sup>2</sup> 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 alto y más bajo ( $C_{max}$ : 0,11 a 2,3  $\mu$ molar después de una dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>). También se ha notado una significativa variación entre individuos en el tiempo para alcanzar la concentración pico ( $T_{max}$ : 0,67 a 4 horas después de una dosis de 15 mg/m<sup>2</sup>) y fracción de dosis absorbida. La ingesta de comida ha demostrado retrasar la absorción y reducir la concentración pico.

*Distribución:* El metotrexato compite 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  $\mu$ moles, la difusión pasiva se vuelve un paso importante por el cual se logran concentraciones intracelulares efectivas.

El 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.

El 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 a nivel de las articulaciones normales.

**Metabolismo:** después de la absorción, el 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 la timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante períodos prolongados. La retención y prolongada duración de acción de estos metabolitos activos varían entre las diferentes células, tejidos y tumores. Una pequeña cantidad de metabolismo de 7-hidroxi metotrexato puede ocurrir a las dosis comúnmente prescritas. La acumulación de este metabolito puede volverse significativa a las altas dosis empleadas en pacientes con sarcoma osteogénico. La solubilidad acuosa de 7-hidroxi metotrexato es 3 a 5 veces inferior que la del compuesto madre. El metotrexato es parcialmente metabolizado por la flora intestinal después de la administración oral.

**Vida media:** la vida media terminal informada para el metotrexato es de aproximadamente 3 a 10 horas para pacientes que reciben tratamiento para la psoriasis o artritis reumatoidea o terapia antineoplásica de dosis bajas (menos de 30 mg/m<sup>2</sup>). 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 vía de administración. 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 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 marcadamente aumentar 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 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.

## **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.**

**Enfermedades neoplásicas:** administrar por vía oral siempre que se requieran dosis bajas, pues la absorción es rápida y los niveles séricos obtenidos son efectivos

**Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares:** el metotrexato deberá ser administrado por vía oral o intramuscular en dosis de 15 a 30 mg diariamente durante 5 días. Esta dosis 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. o 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. Luego de cada ciclo de aplicación de la droga, es fundamental asegurar el estado clínico del paciente. Se han informado como factibles 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 puede ser considerado una forma invasiva de la mola hidatiforme. El 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 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. El 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/m<sup>2</sup>, en combinación con prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>, en forma diaria, se produjo remisión en el 50% de los pacientes tratados, en un período de 4 a 6 semanas. El 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/m<sup>2</sup>/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, el 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 cerebroespinal es dependiente de la edad y no de la superficie corpórea. La administración de metotrexato intratecal a dosis de 12 mg/m<sup>2</sup> (máximo 15 mg) da 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)
menor a 1	6
1	8
2	10
3 ó más	12

Debido a que el fluido cerebro espinal disminuye en pacientes ancianos, se deberá reducir la dosis en tales pacientes. El 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 el tratamiento, excepto por los intervalos de administración. 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 la quimioterapia intratecal puede no responder.

**Linfomas:** en los tumores de Burkitt, estadios I y II, el 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, el 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 requerir 0,625 a 2,5 mg/kg/día.

**Micosis fúngica:** la terapia con metotrexato produce remisión clínica en la mitad de los casos tratados. La dosis usual es de 2,5 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.

**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, se deberá administrar doxorubicina, cisplatino y la combinación de bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina (BCD) en las dosis y esquema dados en la tabla siguiente. La dosis de arranque para altas dosis de metotrexato es de 12 g/m<sup>2</sup>. Si esta dosis no es suficiente para producir un pico de concentración sérica de metotrexato de 1 μmolar al final de la infusión, la dosis se deberá aumentar a 15 g/m<sup>2</sup> en tratamientos subsecuentes. Si el paciente vomita o no tolera la medicación oral, se deberá administrar leucovorina por vía I.V. o I.M.

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

1. La medicación 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.
2. Se deberá asegurar una adecuada función renal: la creatinina sérica deberá ser normal, y la depuración deberá ser mayor a 60 ml/min, antes de comenzar la terapia.

<u>Droga</u>	<u>Dosis</u>	<u>Semanas de trat. luego de la cirugía</u>
Metotrexato	12g/m <sup>2</sup> infusión de 4 hs (dosis de arranque)	4, 5, 6, 7, 11, 12, 15, 16, 29, 30, 44, 45
Leucovorina	15 mg/6 hs para 10 dosis de arranque a las 24 hs de comenzar la infusión de metotrexato	
Doxorubicina como única droga	30 mg/m <sup>2</sup> /día I.V. x 3 días	8,17
Doxorubicina	50 mg/m <sup>2</sup> I.V.	20, 23, 33, 36
Cisplatino	100 mg/m <sup>2</sup> I.V.	20, 23, 33, 36
Bleomicina	15 U/m <sup>2</sup> I.V. x 2 días	2, 13, 26, 39, 42
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup> I.V. x 2 días	2, 13, 26, 39, 42
Dactinomicina	0,6 mg/m <sup>2</sup> I.V. x 2 días	2, 13, 26, 39, 42

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 mayor que 60 ml/min (siempre que los niveles de creatinina sérica estén dentro de los rangos normales).

1. Los pacientes deberán estar bien hidratados, y deberán estar tratados con bicarbonato sódico para la alcalinización de la orina: administrar 1 ml/m<sup>2</sup> de líquido I.V. durante 6 horas antes de comenzar la infusión con metotrexato. Continuar la hidratación a razón de 125 ml/m<sup>2</sup>/hora (3 litros/m<sup>2</sup>/día) durante la infusión de metotrexato y completar durante 2 días luego de la infusión. Alcalinizar la orina para mantener el pH alrededor de 7 durante la terapia con metotrexato y 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.
2. Repetir la creatinina sérica y el 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.



3. Ver tabla de guía para el dosaje de leucovorina cálcica basada en los niveles de metotrexato. Los pacientes con antecedentes de eliminación temprana 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 sean menores a 0,05  $\mu$ molar y se haya resuelto la falla renal.

*Guía para la dosificación de leucovorina luego del tratamiento con altas dosis de metotrexato:*

Situación clínica	Estudios de laboratorio	Dosis de leucovorina y duración
Eliminación normal de metotrexato	Nivel de metotrexato aproximadamente 10 $\mu$ molar a las 24 hs de la administración, 1 $\mu$ molar a las 48 hs y menos de 0,2 $\mu$ molar a las 72 hs.	15 mg por vía oral, muscular o endovenosa cada 6 hs durante 60 hs (10 dosis comenzando a las 24 hs de comenzar la infusión de metotrexato).
Eliminación tardía de metotrexato	Nivel de metotrexato sérico alrededor de 0,2 $\mu$ molar a las 72 hs y más de 0,05 $\mu$ molar a las 96 hs luego de la administración.	15 mg por vía oral, muscular o endovenosa continua hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 0,05 $\mu$ mol con metotrexato.
Eliminación temprana de metotrexato o injuria renal aguda	Nivel de metotrexato sérico alrededor de 50 $\mu$ molar o más a las 24 hs o de 5 $\mu$ molar o más a las 48 hs luego de la administración, un 100% o más de incremento en los niveles séricos de creatinina luego de la administración de metotrexato (por ejemplo un incremento de 0,5 mg/dl a 1 mg/dl ó más).	150 mg por vía I.V. cada 3 hs, hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 1 $\mu$ molar, luego 15 mg cada 3 hs, hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 0,05 $\mu$ molar.

1. Algunos pacientes presentan anomalías en la función renal luego de la administración de metotrexato, lo cual es significativo pero menos severo que la anomalía anterior. Esta anomalía puede o no estar asociada con toxicidad clínica significativa. Si se observara, la terapia con leucovorina deberá extenderse 24 horas más (total 14 dosis en 84 horas), en subsecuentes cursos de la 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 (por ej., medicación que pueda interferir en la unión de metotrexato a la albúmina sérica o eliminación).

2. *Psoriasis y artritis reumatoidea*: los pacientes deberán estar bien informados de los riesgos involucrados y estar bajo constante supervisión 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 deberá administrar inicialmente una dosis de prueba antes del tratamiento regular para minimizar los efectos de sensibilidad y reacciones adversas (ver Reacciones Adversas). La máxima mielosupresión ocurre usualmente a los 7 a 10 días.

3. *Psoriasis*: la dosis de comienzo recomendada es 10 a 25 mg/semana como única dosis por vía oral y, hasta que se logre una adecuada respuesta, 2,5 mg/12 horas (3 dosis). Las dosis a dar en cada una de las opciones pueden ser gradualmente ajustadas hasta obtener una respuesta clínica adecuada; puede llegar hasta 30 mg/semana. Una vez obtenida la respuesta clínica óptima, puede ser reducida hasta la mínima cantidad de droga a administrar con los períodos más largos posibles de descanso. El uso de metotrexato permite retornar a la terapia tópica.

4. *Artritis reumatoidea*: la dosis inicial de arranque puede ser una única dosis semanal de 7,5 mg ó 2,5 mg/12 horas (3 dosis) por semana. La dosis a dar en cada una de las dos opciones puede ser gradualmente ajustada hasta obtener una respuesta clínica adecuada, pudiendo llegar hasta 20 mg/semana. Una vez obtenida la respuesta clínica óptima, cada una de las dos opciones de administración puede ser reducida hasta la mínima cantidad de droga a administrar con los períodos más largos posibles de descanso.

La respuesta terapéutica usualmente comienza entre las 3 a 6 semanas y el paciente puede continuar con 12 semanas más. La duración óptima del tratamiento no es conocida.

Los estudios realizados a largo plazo determinaron que el tratamiento deberá mantenerse en forma continua por lo menos dos años. Cuando el tratamiento con metotrexato es discontinuado, la artritis usualmente empeora entre las 3 a 6 semanas.

#### **CONTRAINDICACIONES.**

Cuando se lo administra a embarazadas puede ocasionar muerte fetal o efectos teratogénicos. El metotrexato está contraindicado en embarazadas con psoriasis o artritis reumatoidea, y deberá ser usado en el tratamiento de enfermedades neoplásicas sólo cuando el beneficio potencial sea superior a los riesgos en el feto. Las mujeres con potencial de embarazo no deben comenzar el tratamiento con Metotrexato hasta tanto no se tenga la seguridad de que no exista el mismo, y se le informe cuidadosamente de los riesgos en el feto si ella se embaraza durante el tratamiento. Se deberá evitar el embarazo si cualquiera de los padres está en tratamiento con metotrexato y hasta por lo menos después de 3 meses de terminado el tratamiento en el hombre y durante por lo menos después de un ciclo ovulatorio en la mujer (ver Advertencias).

El producto está contraindicado en las mujeres que amamantan debido al potencial de serias reacciones adversas en el niño que la ingiera por el pasaje a la leche materna de metotrexato. Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea, alcohólicos, con enfermedades hepáticas alcohólicas u otras enfermedades hepáticas no deberán recibir metotrexato.

Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea que presenten evidencia concreta o de laboratorio de síndrome de inmunodeficiencia no deberán recibir metotrexato.

Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea que presenten discrasias sanguíneas, tales como hipoplasia medular, leucopenia, trombocitopenia, o anemia significativa no deberán recibir metotrexato.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a metotrexato no deberán recibir la droga.

#### **PRECAUCIONES.**

*Generales*: el metotrexato presenta potencialmente toxicidades serias (ver Advertencias). Los efectos tóxicos pueden estar relacionados en frecuencia y severidad a la dosis o 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 ocurran, 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 la 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 del 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 de 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.

Tanto el médico como el farmacéutico deberán poner énfasis en explicar al paciente que las dosis se deberán tomar semanalmente en artritis reumatoidea y psoriasis, y que si por 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.

*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 diferenciación y recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, ensayos funcionales renales, y chequeo por rayos X.

Durante la terapia de artritis reumatoidea 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 (por 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 no son causa usualmente para modificar la terapia con el producto.

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. Existe evidencia de que el metotrexato causa daño en cromosomas de células somáticas animales y en las células de la médula ósea humana. La significancia clínica es aún incierta.

Asegurar el potencial carcinogénico del 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.

El metotrexato causa embriotoxicidad, abortos, y defectos fetales en humanos. También causa 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:* para psoriasis y artritis reumatoidea el metotrexato está en embarazo categoría X.

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

*Toxicidad orgánica sistémica: Gastrointestinal:* si ocurren vómitos, diarrea o estomatitis, las cuales pueden resultar en deshidratación, se deberá discontinuar el tratamiento hasta la recuperación.

El metotrexato se deberá utilizar con suma precaución en pacientes con úlcera péptica o colitis ulcerativa.

*Hematológica:* el metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y causar anemia, leucopenia y/o trombocitopenia. En pacientes enfermos y con disminución hematopoyética preexistentes, 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.

*Hepática:* el 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. En estudios en pacientes psoriásicos, la hepatotoxicidad hallada es en 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 sólo 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 seis 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:* el metotrexato se deberá usar con extrema precaución en presencia de infecciones activas y está usualmente contraindicado en pacientes con evidencias de síndromes de inmunodeficiencia. La inmunización puede ser inactiva cuando está dada durante la terapia con metotrexato.

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

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

*Pulmonares:* los signos pulmonares (especialmente tos seca) 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. Aunque clínicamente variable, los pacientes con lesiones pulmonares relacionadas con el tratamiento con metotrexato presentan fiebre, tos, disnea, hipoxemia, y la aparición de filtrado cuando es observado por rayos X. Estas lesiones pueden ocurrir a todas las dosis.

*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 renal. La nefrotoxicidad se debe primariamente a una precipitación de metotrexato y 7-hidroxi metotrexato 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 del metotrexato sérico y niveles de creatinina para una administración segura.

*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 necesaria una eliminación del 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

#### **ADVERTENCIAS.**

Deberá ser usado sólo por médicos que tengan conocimientos y experiencia en el uso de terapia con antimetabolitos. El uso de altas dosis de metotrexato recomendado en el tratamiento de osteosarcoma requiere cuidados meticulosos (ver Dosificación y Administración).

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 de los riesgos involucrados y deberá estar bajo supervisión médica constante.

Se han informado decesos con el uso de metotrexato en pacientes tratados con metotrexato para cura de psoriasis y artritis reumatoidea malignas. En artritis reumatoidea y psoriasis, el producto será usado en forma restricta en 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.

1. Se ha informado que el metotrexato causa muerte fetal y/o anomalías congénitas. Por lo tanto no está recomendado en mujeres con potencial de concepción hasta tanto existan claras evidencias que los beneficios esperados sean mucho mayores que los riesgos. Las pacientes embarazadas con psoriasis o artritis reumatoidea no deberán recibir metotrexato (ver Contraindicaciones).

2. Se deberá monitorear periódicamente la toxicidad, incluyendo hemograma con diferenciación y recuento de plaquetas, así como 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 (por ejemplo disfunción renal, efusión pleural, o ascitis) deberán ser monitoreados más frecuentemente (ver Precauciones).

3. El metotrexato causa hepatotoxicidad, fibrosis y cirrosis pero sólo generalmente luego del uso prolongado. 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 posteriores no siempre están precedidas por síntomas o ensayos de la función hepática anormales (ver Precauciones).

4. El metotrexato induce enfermedades pulmonares, con lesiones peligrosas potenciales, las cuales pueden ocurrir espontáneamente en cualquier momento de la terapia, y las cuales se han informado a dosis menores de 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.

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

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

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

8. Se ha informado que el uso concomitante de metotrexato (usualmente a altas dosis) con algunas drogas antiinflamatorias no esteroides produce supresión medular severa inesperada (algunas veces fatal) y toxicidad gastrointestinal (ver Precauciones, Interacciones medicamentosas).

## **REACCIONES ADVERSAS.**

### Resumen del perfil de seguridad

En general, la incidencia y la intensidad de las reacciones adversas se consideran relacionadas con la dosis.

En el tratamiento antineoplásico, la mielosupresión y la mucositis son los efectos tóxicos limitantes de la dosis que predominan con metotrexato. La intensidad de estas reacciones depende de la dosis, la forma y la duración de la administración de metotrexato. La mucositis generalmente aparece entre 3 y 7 días después de la administración de metotrexato, seguida unos días después por leucopenia y trombocitopenia. En pacientes con mecanismos de eliminación intactos, la mielosupresión y la mucositis son generalmente reversibles en un plazo de 14 a 28 días.

Las reacciones adversas más graves del metotrexato son supresión de la médula ósea, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, toxicidad renal, neurotoxicidad, acontecimientos tromboembólicos, choque anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson.

Las reacciones adversas del metotrexato observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) son trastornos gastrointestinales (por ejemplo, estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida del apetito) y anomalías en las pruebas de la función hepática (por ejemplo, aumento de alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), bilirrubina, fosfatasa alcalina). Otras reacciones adversas que se producen con frecuencia (frecuentes) son leucopenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, cansancio, somnolencia, neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial asociadas con frecuencia a eosinofilia, úlceras bucales, diarrea, exantema, eritema y prurito.

La aparición y el grado de intensidad de las reacciones adversas dependen del nivel de dosis y la frecuencia de administración de metotrexato. Sin embargo, puesto que se pueden producir efectos adversos graves incluso a dosis bajas, es imprescindible que el médico vigile estrechamente a los pacientes.

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan pronto. Si se producen estas reacciones adversas, se debe reducir la dosis o suspender el tratamiento y adoptar las medidas oportunas para contrarrestarlas. El tratamiento con metotrexato se debe reanudar con especial precaución, después de considerar con cuidado la necesidad de tratamiento y con una mayor vigilancia por la posible reaparición de toxicidad.

**Tabla de reacciones adversas**

Las frecuencias en la tabla se definen a partir de la convención MedDRA:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )
- Muy raras ( $< 1/10,000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente.

Clasificación del sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones	Infecciones oportunistas (en ocasiones, mortales)	Herpes zóster	Septicemia Infecciones inducidas por citomegalovirus.	Neocardiosis, histoplasmosis y micosis por <i>Cryptococcus</i> , herpes simple diseminado
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Linfoma <sup>1</sup>			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia, agranulocitosis, trastornos hematopoyéticos	Anemia megaloblástica	Mielosupresión (evolución grave), anemia aplásica; trastorno linfoproliferativo (parcialmente reversible), eosinofilia, neutropenia, linfadenopatía	Hemorragias
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas, choque anafiláctico, fiebre, escalofríos		Inmunodepresión; vasculitis alérgica (síntoma tóxico grave), hipogammaglobulinemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Diabetes mellitus			
Trastornos psiquiátricos			Depresión	Alteraciones del estado de ánimo	Insomnio	

Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, cansancio, somnolencia	Convulsiones, vértigo, confusión	Hemiparesia, paresia	Edema cerebral, meningitis aséptica aguda con meningismo (parálisis, vómitos), letargo, disfunción cognitiva leve transitoria, psicosis, afasia, dolor, astenia muscular o parestesia de las extremidades, cambios en el sentido del gusto (sabor metálico), irritación, disartria, sensaciones craneales inusuales, acúfenos	Encefalopatía, leucoencefalopatía
Trastornos oculares				Alteraciones visuales graves	Retinopatía, conjuntivitis	
Trastornos cardiacos				Pericarditis; derrame pericárdico, taponamiento o pericárdico		
Trastornos vasculares				Reacciones tromboembólicas (incluye trombosis arterial y cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda en las piernas, trombosis venosa retiniana, embolia pulmonar), hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Alveolitis/neumonía intersticial (puede ser mortal)	Fibrosis pulmonar	Parálisis respiratoria, reacciones de tipo asma bronquial, como tos, disnea y cambios patológicos en las pruebas de la función pulmonar,	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> y otras infecciones pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, derrame pleural	

				faringitis		
Trastornos gastrointestinales	Pérdida del apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceración de la mucosa de la boca y la garganta, estomatitis, dispepsia	Diarrea	Úlceras y hemorragias gastrointestinales	Pancreatitis, enteritis, malabsorción, melena, gingivitis	Megacolon tóxico, hematemesis	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fosfatasa alcalina y bilirrubina)		Esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis, disminución de la albúmina sérica	Hepatitis aguda y hepatotóxica	Degeneración hepática aguda, insuficiencia hepática, reactivación de una hepatitis crónica,	Hepatitis e insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, exantema, prurito	Manifestaciones tóxicas intensas: vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), aumento de los nódulos reumatoideos, erosiones dolorosas de placas psoriásicas, fotosensibilización, aumento de la pigmentación, caída del cabello, problemas de cicatrización, urticaria	Aumento de los cambios pigmentarios de las uñas, onicólisis, acné, petequias, hematomas, eritema multiforme, erupciones eritematosas cutáneas, posible empeoramiento de las lesiones psoriásicas con tratamiento UV concomitante, posible «recuerdo» de dermatitis por radiación y quemaduras solares	Paroniquia aguda, furunculosis, telangiectasia, hidradenitis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoporosis, artralgia, mialgia,	Fractura por sobrecarga		
Trastornos renales y			Nefropatía, inflamación y	Insuficiencia renal,	Proteinuria	



urinarios			ulceración de la vejiga (posiblemente con hematuria), disuria	oliguria, anuria, azoemia			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Inflamación y ulceración de la vagina	Oligospermia, alteraciones de la menstruación	Infertilidad, pérdida de la libido, impotencia, secreción vaginal, ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					Fiebre		

<sup>1</sup>puede ser reversible

**Población pediátrica**

La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son semejantes a los observados en adultos.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

*Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento*

*"Ante cualquier inconveniente con el producto 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"*

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.**

No se deberá administrar antes o en forma conjunta antiinflamatorios no esteroideos con altas dosis de metotrexato usado en el tratamiento de osteosarcoma. Se ha informado la elevación y prolongación sérica de los niveles de metotrexato, provocando muertes debido a serias toxicidades hematológicas y gastrointestinales, en terapias con la administración concomitante de algunos antiinflamatorios no esteroideos con altas dosis de metotrexato. Se deberá tener precaución en el uso de salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos con bajas dosis de metotrexato.

En estudios realizados con modelos animales se observó que estas drogas reducen la secreción tubular de metotrexato aumentando su toxicidad. Estudios de metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea que no han tenido en cuenta la potencial interacción, generalmente han usado en forma conjunta antiinflamatorios no esteroideos, sin problemas aparentes. Hay que tener en cuenta que la dosis usual en este tipo de tratamiento (7,5 mg a 15 mg/semana) es mucho menor que la usada en psoriasis y que la administración de largas dosis puede conducir a una toxicidad no esperada.

El metotrexato se une parcialmente a albúminas séricas y la toxicidad se puede incrementar debido a un desplazamiento de ciertas drogas tales como salicilatos, fenilbutazona, fenitoina y sulfonamidas.

El transporte tubular renal está también disminuido por probenecid; el uso de metotrexato con estas drogas deberá ser cuidadosamente monitoreado.

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 nefrotóxicos (por ej., cisplatino). Los antibióticos orales tales como tetraciclinas, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro, pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato o interferir con la circulación enterohepática por inhibición de la flora intestinal y supresión del metabolismo de la droga por bacterias.

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

Los estados de deficiencia de folatos pueden incrementar la toxicidad de metotrexato. Se ha informado en pocas ocasiones la supresión de la médula ósea por la asociación sulfametoxazol/trimetoprima en pacientes que recibían metotrexato, probablemente por un efecto antifolato aditivo.

### **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 ser realizada 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.

En caso de sobredosis masiva, serán necesarias, para prevenir la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en el túbulo renal, hidratación y alcalinización urinaria. Se ha observado que tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal aumentan la eliminación de metotrexato.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología **HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247 - HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777. Opativamente otros Centros de Intoxicaciones.**

### **PRESENTACIONES**

Metotrexato Eczane 2,5 mg: Envases con 20, 50 y 100 comprimidos.

Metotrexato Eczane 7,5 mg: Envases con 10, 100 y 500 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario.

Metotrexato Eczane 10 mg: Envases con 10, 100 y 500 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario.

Metotrexato Eczane 15 mg: Envases con 4, 100 y 500 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original para protegerlo de la luz.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43

Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068



LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
CUIT 30697736154  
PRESIDENCIA



METOTREXATO ECZANE 2,5 mg COMPRIMIDOS  
Proyecto de rotulo primario

## METOTREXATO ECZANE

Metotrexato 2,5 mg

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**



anmat

CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068



anmat

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
CUIT 30697736154  
PRESIDENCIA



anmat

LIMERES Manuel Rodolf  
CUIL 20047031932

Página 1 de 1

Página 1 de 1

METOTREXATO ECZANE 7,5 mg COMPRIMIDOS  
Proyecto de rotulo primario

## METOTREXATO ECZANE

Metotrexato 7,5 mg  
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**



anmat

CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068



anmat

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
CUIT 30697736154  
PRESIDENCIA



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Página 1 de 1

Página 1 de 1

METOTREXATO ECZANE 10 mg COMPRIMIDOS  
Proyecto de rotulo primario

## METOTREXATO ECZANE

Metotrexato 10 mg  
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**



CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068



LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
CUIT 30697736154  
PRESIDENCIA



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Página 1 de 1

Página 1 de 1

METOTREXATO ECZANE 15.mg COMPRIMIDOS  
Proyecto de rotulo primario

## METOTREXATO ECZANE

Metotrexato 15 mg

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**



anmat

CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068



anmat

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
CUIT 30697736154  
PRESIDENCIA



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Página 1 de 1

Página 1 de 1

METOTREXATO ECZANE 2,5 mg COMPRIMIDOS  
Proyecto de rotulo secundario

## METOTREXATO ECZANE

Metotrexato 2,5 mg  
Comprimidos  
Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**Cada comprimido de Metotrexato 2,5 mg contiene:**

**Principio Activo:** Metotrexato 2,5 mg

**Excipientes:** Celulosa microcristalina pH 101 62,2 mg; Almidón de maiz 25,0 mg;  
Tabletose 80 32,6 mg; Estearato de magnesio 1,2 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,5 mg.

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto

### PRESENTACIÓN

Envases con 20, 50 y 100 comprimidos.

### CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original para protegerlo de la luz.

**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.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

[www.eczane.com.ar](http://www.eczane.com.ar)

Laprida 43

Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



anmat

CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068



anmat

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
CUIT 30697736154  
PRESIDENCIA



anmat

Página 1 de 1

Página 1 de 1

METOTREXATO ECZANE 7,5 mg COMPRIMIDOS  
Proyecto de rotulo secundario

## METOTREXATO ECZANE

Metotrexato 7,5 mg  
Comprimidos  
Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**Cada comprimido de Metotrexato 7,5 mg contiene:**

**Principio Activo:** Metotrexato 7,5 mg

**Excipientes:** Celulosa microcristalina pH 101 186,6 mg; Almidón de maíz 75,0 mg;  
Tabletose 80 97,8 mg; Estearato de magnesio 3,6 mg; ; Dióxido de silicio coloidal 4,5  
mg.

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto

### PRESENTACIÓN

Envases con 10, 100 y 500 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario.

### CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original para protegerlo de la luz.

**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.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43

Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

LIMÉRES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



anmat

CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068



anmat

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
CUIT 30697736154  
PRESIDENCIA



anmat

Página 1 de 1

Página 1 de 1



METOTREXATO ECZANE 10 mg COMPRIMIDOS  
Proyecto de rotulo secundario

## METOTREXATO ECZANE

Metotrexato 10 mg  
Comprimidos  
Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**Cada comprimido de Metotrexato 10 mg contiene:**

**Principio Activo:** Metotrexato 10 mg

**Excipientes:** Celulosa microcristalina pH 101 248,8 mg; Almidón de maíz 100,0 mg;  
Tabletose 80 130,4 mg; Estearato de magnesio 4,8 mg; ; Dióxido de silicio coloidal 6,0 mg.

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto

### PRESENTACIÓN

Envases con 10, 100 y 500 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario.

### CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original para protegerlo de la luz.

**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.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43

Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



anmat

CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068



anmat

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
CUIT 30697736154  
PRESIDENCIA



anmat

Página 1 de 1

Página 1 de 1

METOTREXATO ECZANE 15 mg COMPRIMIDOS  
Proyecto de rotulo secundario

## METOTREXATO ECZANE

Metotrexato 15 mg  
Comprimidos  
Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**Cada comprimido de Metotrexato 15 mg contiene:**

**Principio Activo:** Metotrexato 15 mg

**Excipientes:** Celulosa microcristalina pH 101 373,2 mg; Almidón de maiz 150,0 mg; Tabletose 80 195,6 mg; Estearato de magnesio 7,2 mg; ; Dióxido de silicio coloidal 9,0 mg.

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto

### PRESENTACIÓN

Envases con 4, 100 y 500 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario.

### CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original para protegerlo de la luz.

**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.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43

Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



anmat

CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068



anmat

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
CUIT 30697736154  
PRESIDENCIA



anmat

Página 1 de 1

Página 1 de 1



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

4 de Junio de 20

**DISPOSICIÓN N° 3667**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59207**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000158-18-3**

**Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troqueles
METOTREXATO 2,5 mg - COMPRIMIDO	66
METOTREXATO 15 mg - COMPRIMIDO	66
METOTREXATO 7,5 mg - COMPRIMIDO	66
METOTREXATO 10 mg - COMPRIMIDO	66



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 04 DE JUNIO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 3667

ANEXO

## CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59207

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

### 1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A

N° de Legajo de la empresa: 7143

### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: METOTREXATO ECZANE

Nombre Genérico (IFA/s): METOTREXATO

Concentración: 2,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
METOTREXATO 2,5 mg

<b>Excipiente (s)</b>
CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 101) 62,2 mg NÚCLEO 1 ALMIDON DE MAIZ 25 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO CD 32,6 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 1,2 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,5 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC Y FILTRO UV

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE DE 20 COMP, CONTIENE 2 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS

ENVASE DE 50 COMP, CONTIENE 5 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS

ENVASE DE 100 COMP, CONTIENE 10 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 20, 50, 100

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BA01

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

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Enfermedades neoplásicas: tratamiento de coriocarcinoma gestacional, corioedema destruens, y mola hidatiforme. En leucemia linfocítica aguda, el metotrexato está indicado en la profilaxis de leucemia meníngea y es usado como terapia de mantenimiento en combinación con otros agentes quimioterápicos. El metotrexato está también indicado en el tratamiento de leucemia meníngea. El metotrexato puede ser usado solo o en combinación con otros agentes anticancerígenos en el tratamiento del cáncer de mama, cáncer epimoides de cabeza y cuello, micosis avanzada, fúngica 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. El metotrexato en altas dosis seguido de leucovorina en combinación con otros agentes quimioterápicos es efectivo en prolongar la sobrevida en pacientes reincidentes con osteosarcoma 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, pero sólo 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 que afecte la respuesta inmune. Artritis reumatoidea: el metotrexato está indicado en el manejo de adultos con artritis reumatoidea severa clásica o definida (criterio ARA), que han presentado una respuesta terapéutica insuficiente o una intolerancia a un adecuado tratamiento, incluyendo altas dosis de drogas antiinflamatorias no esteroideas y usualmente un tratamiento con por lo menos una o más drogas antirreumáticas modificadoras.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: METOTREXATO ECZANE

Nombre Genérico (IFA/s): METOTREXATO

Concentración: 7,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

METOTREXATO 7,5 mg

**Excipiente (s)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 101) 186,6 mg NÚCLEO 1  
ALMIDON DE MAIZ 75 mg NÚCLEO 1  
LACTOSA MONOHIDRATO CD 97,8 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,6 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4,5 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC Y FILTRO UV

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE DE 10 COMP, CONTIENE 1 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS

ENVASE DE 100 COMP, CONTIENE 10 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS

ENVASE DE 500 COMP, CONTIENE 50 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 10, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BA01

Acción terapéutica: El Metotrexato es un antimetabolito usado en el tratamiento

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



ciertas enfermedades neoplásicas, psoriasis severa y artritis reumatoidea del adulto.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Enfermedades neoplásicas: tratamiento de coriocarcinoma gestacional, corioedema destruens, y mola hidatiforme. En leucemia linfocítica aguda, el metotrexato está indicado en la profilaxis de leucemia meníngea y es usado como terapia de mantenimiento en combinación con otros agentes quimioterápicos. El metotrexato está también indicado en el tratamiento de leucemia meníngea. El metotrexato puede ser usado solo o en combinación con otros agentes anticancerígenos en el tratamiento del cáncer de mama, cáncer epimoides de cabeza y cuello, micosis avanzada, fúngica 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. El metotrexato en altas dosis seguido de leucovorina en combinación con otros agentes quimioterápicos es efectivo en prolongar la sobrevida en pacientes reincidentes con osteosarcoma metastásico 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, pero sólo 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 que afecte la respuesta inmune. Artritis reumatoidea: metotrexato está indicado en el manejo de adultos con artritis reumatoidea severa clásica o definida (criterio ARA), que han presentado una respuesta terapéutica insuficiente o una intolerancia a un adecuado tratamiento, incluyendo altas dosis de drogas antiinflamatorias no esteroides y usualmente un tratamiento con por lo menos una o más drogas antirreumáticas modificadoras.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	JAVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: METOTREXATO ECZANE

Nombre Genérico (IFA/s): METOTREXATO

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

METOTREXATO 15 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 101) 373,2 mg NÚCLEO 1  
ALMIDON DE MAIZ 150 mg NÚCLEO 1  
LACTOSA MONOHIDRATO CD 195,6 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 7,2 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 9 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC Y FILTRO UV

Contenido por envase primario: 4 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE DE 4 COMP, CONTIENE 1 BLISTER POR 4 COMPRIMIDOS

ENVASE DE 100 COMP, CONTIENE 25 BLISTERS POR 4 COMPRIMIDOS

ENVASE DE 500 COMP, CONTIENE 125 BLISTERS POR 4 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 4, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BA01

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

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Enfermedades neoplásicas: tratamiento de coriocarcinoma gestacional, corioedema destruens, y mola hidatiforme. En leucemia linfocítica

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

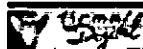
Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



aguda, el metotrexato está indicado en la profilaxis de leucemia meníngea y es usado como terapia de mantenimiento en combinación con otros agentes quimioterápicos. El metotrexato está también indicado en el tratamiento de leucemia meníngea. El metotrexato puede ser usado solo o en combinación con otros agentes anticancerígenos en el tratamiento del cáncer de mama, cáncer epimoides de cabeza y cuello, micosis avanzada, fúngica 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. El metotrexato en altas dosis seguido de leucovorina en combinación con otros agentes quimioterápicos es efectivo en prolongar la sobrevida en pacientes reincidentes con osteosarcoma 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, pero sólo 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 que afecte la respuesta inmune. Artritis reumatoidea: metotrexato está indicado en el manejo de adultos con artritis reumatoidea severa clásica o definida (criterio ARA), que han presentado una respuesta terapéutica insuficiente o una intolerancia a un adecuado tratamiento, incluyendo altas dosis de drogas antiinflamatorias no esteroides y usualmente un tratamiento con por lo menos una o más drogas antirreumáticas modificadoras.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: METOTREXATO ECZANE

Nombre Genérico (IFA/s): METOTREXATO

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
METOTREXATO 10 mg

<b>Excipiente (s)</b>
CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 101) 248,8 mg NÚCLEO 1 ALMIDON DE MAIZ 100 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO CD 130,4 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 4,8 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC Y FILTRO UV

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE DE 10 COMP, CONTIENE 1 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS

ENVASE DE 100 COMP, CONTIENE 10 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS

ENVASE DE 500 COMP, CONTIENE 50 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 10, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BA01

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

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Enfermedades neoplásicas: tratamiento de coriocarcinoma gestacional, corioedema destruens, y mola hidatiforme. En leucemia linfocítica aguda, el metotrexato está indicado en la profilaxis de leucemia meníngea y es usado como terapia de mantenimiento en combinación con otros agentes quimioterápicos. El metotrexato está también indicado en el tratamiento de leucemia meníngea. El metotrexato puede ser usado solo o en combinación con otros agentes anticancerígenos en el tratamiento del cáncer de mama, cáncer

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



epimoides de cabeza y cuello, micosis avanzada, fúngica 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. El metotrexato en altas dosis seguido de leucovorina en combinación con otros agentes quimioterápicos es efectivo en prolongar la sobrevida en pacientes reincidentes con osteosarcoma 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, pero sólo 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 que afecte la respuesta inmune. Artritis reumatoidea: metotrexato está indicado en el manejo de adultos con artritis reumatoidea severa clásica o definida (criterio ARA), que han presentado una respuesta terapéutica insuficiente o una intolerancia a un adecuado tratamiento, incluyendo altas dosis de drogas antiinflamatorias no esteroides y usualmente un tratamiento con por lo menos una o más drogas antirreumáticas modificadoras.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000158-18-3



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA