



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-126115276-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-126115276-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada METOTREXATO MICROSULES / METOTREXATO SÓDICO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / METOTREXATO SÓDICO 50 mg, 500 mg y 1 g; aprobada por Certificado N° 51.087.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada METOTREXATO MICROSULES / METOTREXATO SÓDICO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / METOTREXATO SÓDICO 50 mg, 500 mg y 1 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-34856843-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-34856702-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51087, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-126115276-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.05.06 19:14:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.06 19:14:48 -03:00

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

METOTREXATO MICROSULES

METOTREXATO 50 mg – 500 mg - 1 g

Polvo liofilizado para inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver lo informado en sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Metotrexato Microsules y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Metotrexato Microsules
3. Cómo tomar Metotrexato Microsules
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Metotrexato Microsules
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Metotrexato Microsules y para qué se utiliza

Metotrexato Microsules es un medicamento que tiene las siguientes propiedades:

- Interfiere con el crecimiento de ciertas células del cuerpo que se multiplican rápidamente (agente antitumoral),
- disminuye las reacciones no deseadas del propio mecanismo de defensa

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

del organismo (inmunosupresor), y

- tiene efectos antiinflamatorios.

Metotrexato Microsules se utiliza en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, tales como:

- Leucemia linfoblástica aguda (enfermedad de la sangre o la médula ósea con un aumento del número de glóbulos blancos);
- Cáncer de mama;
- Cáncer de hueso (osteosarcoma);
- Cáncer de cabeza y cuello;
- Cáncer ginecológico (coriocarcinoma, enfermedad trofoblástica - desarrollo de tumores asociados directamente con el embarazo);
- Cáncer del sistema linfático (linfomas no Hodgkin) en adultos y en niños;
- Cáncer de vejiga.

Además se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide; de la artritis crónica juvenil cuando la respuesta a antiinflamatorios no haya sido adecuada, psoriasis y artritis psoriásica (sólo cuando la gravedad lo requiera y hayan fracasado a otros tratamientos).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Metotrexato Microsules

No use Metotrexato Microsules

- Si es alérgico al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (informados en la Complicación, sección 6),
- Si padece alguna enfermedad del riñón importante (su médico decide la gravedad de la enfermedad),
- Si padece alguna enfermedad del hígado importante (su médico decide la gravedad de la enfermedad),
- Si padece algún trastorno que afecta a la producción de células sanguíneas,
- Si ha aumentado el consumo de alcohol,
- Si tiene úlceras en la boca y garganta o gastrointestinales,
- Si está embarazada o en periodo de lactancia (ver lo informado en "Embarazo, lactancia y fertilidad"),

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

- Si presenta infección grave o preexistente, como la tuberculosis y el VIH.

No se le deben administrar vacunas de virus atenuados durante el tratamiento con Metotrexato Microsules.

Si cree que se encuentra en alguna de estas situaciones, informe a su médico antes de usar Metotrexato Microsules.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, antes de empezar a usar Metotrexato Microsules.

Tenga especial cuidado con Metotrexato Microsules si:

- Padece diabetes mellitus tratada con insulina;
- Tiene infecciones de larga duración, inactivas (p. ej., tuberculosis, hepatitis B o C, herpes);
- Presenta alguna alteración de la función pulmonar;
- Tiene o ha tenido alguna enfermedad del hígado o del riñón;
- Presenta algún signo o síntoma que indique una posible infección, p. ej. fiebre;
- Acumula líquidos de manera anormal en el abdomen o en la cavidad entre los pulmones y la pared torácica (ascitis, derrame pleural);
- Está deshidratado o padece alguna enfermedad que pueda causarle una deshidratación (vómitos, diarrea, estomatitis).

Informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones mencionadas anteriormente.

Durante el tratamiento debe evitar el solárium y la exposición directa al sol, ya que la piel es más sensible.

El metotrexato puede ser genotóxico, lo que significa que el medicamento puede producir mutaciones genéticas. El metotrexato puede afectar al esperma y a la producción de óvulos, con riesgo de producir defectos de nacimiento. Su pareja y usted deben evitar tener hijos mientras esté en tratamiento con

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

metotrexato y al menos durante los seis meses después de haber terminado el tratamiento con metotrexato. Vea también lo informado en: «Fertilidad, embarazo y lactancia».

Dado que el tratamiento con metotrexato puede provocar infertilidad, se recomienda que los hombres que usan metotrexato consideren alguna opción de conservación del espermatozoide antes de comenzar el tratamiento.

El metotrexato afecta de manera temporal a la producción de espermatozoides y de óvulos. El metotrexato puede causar abortos y defectos de nacimiento graves. Usted y su pareja deben evitar el embarazo durante el tratamiento con metotrexato y durante por lo menos 6 meses después de su finalización. Ver también lo informado en: «Embarazo, lactancia y fertilidad».

Incluso la administración de Metotrexato Microsules 25 mg/ml a dosis bajas puede provocar efectos adversos graves. Para poder diagnosticarlos cuanto antes, es necesario un seguimiento médico regular y frecuente.

Antes de comenzar el tratamiento su médico puede realizarle análisis de sangre y comprobar si los riñones y el hígado funcionan adecuadamente. También puede realizarle una radiografía del tórax. Durante o después del tratamiento puede que se le realicen más pruebas. No falte a sus citas para hacerse los análisis de sangre.

Si los resultados de cualquiera de estos análisis no son normales, el tratamiento sólo se reanudará cuando todos los valores vuelvan a la normalidad.

Se ha notificado con metotrexato hemorragia pulmonar aguda en pacientes con enfermedad reumatológica subyacente. Si observa sangre al escupir o toser, se debe poner en contacto de forma inmediata con su médico.

Uso de Metotrexato Microsules con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Recuerde informar a su médico sobre su tratamiento con Metotrexato Microsules si le recetan otro medicamento cuando todavía está en tratamiento.

Es especialmente importante que informe a su médico si está usando:

- Otros tratamientos para la artritis reumatoide o la psoriasis, como leflunomida, sulfasalazina (también utilizada para la colitis ulcerosa), salicilatos como el ácido acetilsalicílico, fenilbutazona o amidopirina;
- Vacunas atenuadas;
- Azatioprina (utilizada para evitar el rechazo después de un trasplante);
- Retinoides (utilizados para tratar la psoriasis y otras enfermedades de la piel);
- Medicamentos anticonvulsivos (para evitar las convulsiones);
- Tratamientos contra el cáncer;
- Barbitúricos (sedantes);
- Tranquilizantes;
- Anticonceptivos orales;
- Probenecid (para la gota);
- Antibióticos (como las penicilinas, tetraciclinas y cloranfenicol);
- Pirimetamina (utilizada para prevenir y tratar la malaria);
- Preparados vitamínicos que contienen ácido fólico;
- Inhibidores de la bomba de protones (utilizados para tratar el ardor de estómago grave o las úlceras);
- Teofilina (utilizada para tratar el asma);
- Radioterapia.

Uso de Metotrexato Microsules con alimentos, bebidas y alcohol

Durante el tratamiento con Metotrexato Microsules debe evitarse el consumo de alcohol, así como el consumo excesivo de café, bebidas que contengan cafeína o té negro. También debe beber gran cantidad de líquidos durante el tratamiento con Metotrexato Microsules, ya que la deshidratación (disminución de agua del organismo) puede aumentar la toxicidad de metotrexato.

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

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 utilice metotrexato durante el embarazo. El metotrexato puede causar defectos de nacimiento, dañar al feto o provocar abortos. Se asocia a malformaciones del cráneo, cara, corazón y vasos sanguíneos, cerebro y extremidades. Por ello, es muy importante que no se administre a mujeres embarazadas o que tengan previsto quedarse embarazadas, salvo que se utilice como tratamiento oncológico.

En indicaciones no oncológicas en mujeres en edad fértil, se debe excluir cualquier posibilidad de embarazo mediante, por ejemplo, una prueba de embarazo, antes de empezar el tratamiento.

No utilice metotrexato si está intentando quedarse embarazada. Debe evitar quedarse embarazada mientras toma metotrexato y durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento. Para ello, se debe asegurar de que está utilizando métodos anticonceptivos fiables durante todo ese tiempo (ver también lo informado en: «Advertencias y precauciones»).

Si se queda embarazada durante el tratamiento o sospecha que podría estar embarazada, consulte a su médico lo antes posible. Si se queda embarazada durante el tratamiento, debe recibir información sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el niño durante el tratamiento.

Si desea quedarse embarazada, consulte con su médico, quien puede derivarle a un especialista para que le informe antes del comienzo previsto del tratamiento.

En mujeres en edad fértil, antes de iniciar el tratamiento se debe descartar la existencia de embarazo con las medidas apropiadas, por ejemplo con un test

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

de embarazo.

Debido a que el metotrexato puede ser genotóxico, se aconseja a las mujeres que deseen tener hijos que pidan asesoramiento genético, si es posible antes de iniciar el tratamiento, y a los varones que consideren la posibilidad de conservar el esperma antes de iniciar el tratamiento.

Fertilidad masculina

Los datos disponibles no indican un riesgo mayor de malformaciones ni abortos si el padre toma una dosis de metotrexato inferior a 30 mg/semana. Sin embargo, no se puede descartar por completo este riesgo y no hay información relativa a dosis más altas de metotrexato. El metotrexato puede ser genotóxico, lo que significa que puede causar mutaciones genéticas. El metotrexato puede afectar a la producción de espermatozoides, lo que se asocia a la posibilidad de defectos de nacimiento.

Por esta razón, debe evitar engendrar un hijo o donar semen durante el tratamiento con metotrexato y durante al menos 6 meses después del final del tratamiento. Dado que el tratamiento con metotrexato en dosis más altas utilizadas habitualmente en el tratamiento del cáncer puede causar infertilidad y mutaciones genéticas, es recomendable que los hombres tratados con dosis de metotrexato superiores a 30 mg/semana consideren la conservación del semen antes de empezar el tratamiento (ver también sección «Advertencias y precauciones»).

Lactancia

El metotrexato se excreta en la leche materna en cantidades que implican un riesgo para el bebé. Por tanto, deberá suspenderse la lactancia antes y durante el tratamiento con metotrexato.

Conducción y uso de máquinas

Durante el tratamiento puede experimentar cansancio y mareos. Si esto le ocurre, no debe conducir ni utilizar maquinaria.

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

Metotrexato Microsules contiene sodio

Este medicamento contiene sodio que debe tenerse en cuenta para pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo usar Metotrexato Microsules

El tratamiento con metotrexato debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer o bajo su supervisión. Normalmente, la dosis se calcula en función de varios factores, por ejemplo el estado de salud general del paciente, la superficie corporal y el tipo de enfermedad. El médico decidirá la duración total del tratamiento y los intervalos entre las administraciones.

El metotrexato puede administrarse por vía intramuscular (en un músculo), intravenosa (en una vena), intraarterial (en una arteria) e intratecal (en la médula espinal).

Las dosis más altas generalmente se administran como infusión durante 24 horas, tanto solas como en combinación con otros medicamentos anticancerígenos.

Su médico puede indicarle que tome comprimidos de bicarbonato sódico o acetazolamida mientras se le administra este medicamento para asegurarse de que el metotrexato no se concentra en los riñones. Si recibe altas dosis de metotrexato, también se le administrará folinato cálcico para disminuir los efectos adversos del metotrexato.

Uso en niños

Este medicamento debe utilizarse con precaución en niños y conforme al tratamiento de referencia.

El metotrexato no debe ponerse en contacto con la piel o las mucosas. En caso de contacto, se debe aclarar inmediatamente la zona afectada con abundante agua.

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

Si usa más Metotrexato Microsules del que debe

Su médico decidirá la dosis, que le será administrada por personal sanitario. Por lo tanto, es poco probable que se produzca una sobredosis.

Sobredosis

El tratamiento de una sobredosis accidental se debe realizar con Folinato de calcio que disminuye la toxicidad y contrarresta la acción de Metotrexato. Folinato de calcio se debe administrar tan pronto como sea posible. Cuando más tiempo transcurra menor es el efecto de Folinato de calcio. El monitoreo de la concentración de Metotrexato plasmático es fundamental para la administración de Folinato de calcio.

En casos de sobredosis masiva puede ser necesario hidratación y alcalinización urinaria para evitar el depósito de Metotrexato y sus metabolitos en los túbulos renales. La diálisis peritoneal o la hemodiálisis no son efectivas.

Sobredosis intratecal puede requerir soportes clínicos intensivos, altas dosis de Folinato, diuréticos alcalinos, drenaje de líquido cefalorraquídeo y perfusión ventriculolumbar.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

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

Si olvidó usar o interrumpe el tratamiento con Metotrexato Microsules

No debe interrumpir o abandonar el tratamiento con Metotrexato Microsules a menos que se lo haya indicado su médico. Si olvida su cita para una dosis, llame a su médico lo antes posible para concertar una nueva cita. Si sospecha efectos adversos graves, consulte inmediatamente con su médico.

4. Posibles efectos adversos

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

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

Llame inmediatamente a su médico si nota ruidos al respirar, dificultades para respirar, hinchazón de los párpados, cara o labios o picor (especialmente si afecta a todo el cuerpo).

Efectos adversos graves:

Si aparece alguno de los siguientes efectos adversos, contacte inmediatamente con su médico:

- Molestias pulmonares (los síntomas pueden ser malestar general, tos irritante y seca, dificultad para respirar, sensación de falta de aire en reposo, dolor en el pecho o fiebre).
- Sangre al escupir o toser*.
- Formación de ampollas o descamación grave de la piel.
- Hemorragias no habituales (incluidos vómitos con sangre) o hematomas.
- Diarrea grave.
- Úlceras en la boca.
- Heces negras o como la brea.
- Sangre en orina o heces.
- Pequeñas manchas rojas en la piel.
- Fiebre.
- Coloración amarilla en la piel (ictericia).
- Dolor o dificultad para orinar.
- Sed y/o necesidad de orinar con frecuencia.
- Ataques (convulsiones).
- Pérdida de conciencia.
- Visión borrosa o disminución de la visión.

*(se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en pacientes con enfermedad reumatológica subyacente).

También se han comunicado los siguientes efectos adversos:

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

Inflamación de la boca, indigestión, pérdida del apetito, náuseas (sintiendo mareos), vómitos, dolor de tripa, inflamación y úlceras en la boca y la garganta,

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

y aumento de las enzimas hepáticas (se puede detectar mediante un análisis realizado por un médico).

Frecuentes (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

Alteración del número de células sanguíneas y de plaquetas (se puede detectar mediante un análisis realizado por un médico), dolor de cabeza, cansancio, somnolencia, diarrea, erupción parecida al sarampión (sola), enrojecimiento y picor.

Poco frecuentes (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):

Sensación de mareo, confusión, depresión, convulsiones. Linfoma, incluyendo linfoma reversible. Trastornos cerebrales (leucoencefalopatía/encefalopatía). Daño pulmonar. Úlceras y hemorragias en el tracto digestivo, trastornos hepáticos (se puede detectar mediante un análisis realizado por un médico), diabetes, disminución de proteínas en sangre (se puede detectar mediante un análisis realizado por un médico), urticaria (sola), sensibilidad a la luz, coloración marrón de la piel, caída del pelo, incremento de los nódulos reumáticos (bultos de tejidos), herpes, psoriasis dolorosa, dolor muscular o de las articulaciones, huesos frágiles, inflamación y úlceras en la vejiga (posiblemente con presencia de sangre en la orina), dolor al orinar, reacciones alérgicas graves, inflamación y úlceras en la vagina.

Raros (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes):

Inflamación de la pared del corazón, líquido alrededor del corazón. Alteración grave de la visión, alteraciones del humor.

Tensión arterial baja, coágulos de sangre. Llagas en la garganta, interrupción de la respiración, asma. Inflamación del tracto digestivo, heces con sangre, inflamación de las encías, digestión anormal. Cambio de color de las uñas, acné o manchas rojas o moradas. Fracturas de huesos. Insuficiencia renal, poca o ninguna producción de orina, productos de desecho en sangre.

Muy raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 pacientes):

Infecciones, insuficiencia grave de médula ósea (se puede detectar mediante un

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

análisis realizado por un médico), glándulas inflamadas, insomnio, dolor, debilidad muscular, hormigueos, alteración del gusto (sabor metálico), inflamación del revestimiento del cerebro que produce parálisis o vómitos, ojos rojos, ceguera, daño en la retina del ojo, líquido en los pulmones, vómitos con sangre, calenturas, proteínas en la orina (se puede detectar mediante un análisis realizado por un médico), pérdida del deseo sexual, problemas de erección, infección alrededor de la uñas, complicación grave del tubo digestivo, forúnculos, vasos sanguíneos pequeños en la piel, infecciones por hongos, daño de los vasos sanguíneos de la piel, bultos en las axilas o en las ingles, retraso en la cicatrización de heridas, baja producción de esperma, menstruación anómala, flujo vaginal, infertilidad. Trastornos linfoproliferativos (aumento excesivo de glóbulos blancos).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): hemorragia pulmonar (se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en pacientes con enfermedad reumatológica subyacente). Lesión en los huesos de la mandíbula (secundaria a un aumento excesivo de glóbulos blancos).

Otros: tras la inyección en el músculo, pueden aparecer sensación de quemazón o lesiones en el lugar de la inyección. Tras la inyección bajo la piel pueden aparecer reacciones cutáneas leves.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“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>

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

5. Conservación de Metotrexato Microsules

En su envase original, a una temperatura entre 15 y 30°C y protegido de la luz.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento informada en el envase primario y secundario. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Reconstituir antes de usar y descartar la porción no utilizada.

6. Informe adicional

Composición:

METOTREXATO MICROSULES 50 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Metotrexato (como sal sódica) 50 mg

Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,5

METOTREXATO MICROSULES 500 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Metotrexato (como sal sódica) 500 mg

Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,5

METOTREXATO MICROSULES 1 g

Cada frasco ampolla contiene:

Metotrexato (como sal sódica) 1 g

Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,5

Presentación

Polvo liofilizado para inyectable:

METOTREXATO MICROSULES 50 mg: 1 frasco ampolla

METOTREXATO MICROSULES 500 mg: 1 frasco ampolla

METOTREXATO MICROSULES 1 g: 1 frasco ampolla

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

**“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° 51.087

Director Técnico: Saez, Gabriel. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (C1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar

Fecha de última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

14

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-126115276 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.11 09:27:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.11 09:27:01 -03:00

Proyecto de Prospecto para profesional
Industria Argentina

METOTREXATO MICROSULES
METOTREXATO SÓDICO 50 mg – 500 mg - 1 g

Polvo liofilizado para inyectable
Venta Bajo Receta Archivada

Composición

METOTREXATO MICROSULES 50 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Metotrexato (como sal sódica)	50 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.	pH 8,5

METOTREXATO MICROSULES 500 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Metotrexato (como sal sódica)	500 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.	pH 8,5

METOTREXATO MICROSULES 1 g

Cada frasco ampolla contiene:

Metotrexato (como sal sódica)	1 g
Hidróxido de sodio c.s.p.	pH 8,5

Acción Terapéutica

Antimetabolito. Antineoplásico e inmunomodulador. Código ATC: L01BA01.

Indicaciones

METOTREXATO está indicado para el tratamiento de:

Enfermedades neoplásicas:

Coriocarcinoma gestacional, corioadenoma invasor y mola hidatiforme.

Leucemia linfocítica aguda, como profilaxis de leucemia meníngea y como terapia de mantenimiento en asociación con otros quimioterápicos.

Tratamiento de leucemia meníngea.

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

Tratamiento de cáncer de mama, cáncer epidermoide de cabeza y cuello, micosis fungoide avanzada, cáncer de pulmón a células escamosas o a células pequeñas.

Linfoma no Hodking avanzado en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Tratamiento de carcinoma ovárico, carcinoma cervical, de vejiga y renal.

Tratamiento de osteosarcoma: está indicado en altas dosis con rescate de Leucovorina, en combinación con otros agentes, y en pacientes que ya han recibido tratamiento quirúrgico previo.

Tratamiento de casos avanzados de micosis fungoides.

Otras enfermedades:

Tratamiento de psoriasis: solamente está indicado para el tratamiento de psoriasis severas, recalcitrantes e incapacitantes, confirmadas por biopsias y/o consultas dermatológicas y que no responden a otras formas de terapias.

Tratamiento de artritis reumatoidea severa: activa, clásica con diagnóstico de certeza que no ha respondido a tratamientos convencionales. Antiinflamatorios no esteroideos y corticoides pueden administrarse concomitantemente aunque pueden aumentar la toxicidad.

Los corticoesteroides pueden suspenderse gradualmente si el Metotrexato actúa favorablemente.

Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante alogénico de médula ósea.

Acción Farmacológica

Metotrexato inhibe al ácido dihidrofólico reductasa; actúa principalmente durante la fase S de la división celular, por este mecanismo interfiere en la síntesis de ácidos nucleicos y la multiplicación celular.

Los tejidos proliferativos son más sensibles a los efectos de Metotrexato por lo cual, las células malignas, que tienen mayor capacidad de reproducción, pueden disminuir su crecimiento sin daño irreversible sobre las células normales.

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

En artritis reumatoidea el mecanismo de acción no se conoce bien pero actuaría sobre la función inmune suprimiendo la producción de Interleukina 2 y por inhibición de la captación del ADN precursor por las células mononucleares. Metotrexato mejora los síntomas de dolor, hinchazón y rigidez de la artritis reumatoidea pero no impide la evolución de la enfermedad. La mejoría clínica sintomática se obtiene en 3 a 6 semanas.

En la psoriasis actúa sobre el aumento de proliferación de las células epiteliales.

Farmacocinética

Absorción: Metotrexato es completamente absorbido por cualquier vía parenteral. Luego de una inyección intramuscular el pico de concentración plasmática se obtiene entre 30 y 60 minutos.

Distribución: luego de la administración intravenosa el volumen de distribución inicial es de 0,18 l /kg (18% del peso corporal) y el volumen de distribución constante es de aproximadamente 0,4 a 0,8 l/kg (40% a 80% del peso corporal) Metotrexato compete con el folato reducido en el transporte activo de membrana. A concentraciones séricas mayores de 100 μ moles predomina la difusión pasiva y aumenta la concentración intracelular.

La unión proteica es del 50%. Metotrexato no atraviesa la barrera hematoencefálica; para obtener concentraciones en LCR se debe administrar por vía intratecal.

Metabolismo: Metotrexato se metaboliza en el hígado y en las células, donde se almacena como poliglutamatos que pueden reconvertirse a Metotrexato por las enzimas hidrolasas. Pequeñas cantidades de Metotrexato poliglutamatos se mantienen en las células por extensos períodos. La permanencia en la célula y la duración de la acción varía entre los diferentes tejidos.

Una escasa porción de Metotrexato se metaboliza a 7 hidroximetotrexato.

La vida media de Metotrexato es de 3 a 10 horas para pacientes que reciben menos de 30 mg/m². Para altas dosis de Metotrexato la vida media es de 8 a 15 horas.

Eliminación: La eliminación se realiza principalmente por riñón, y depende de la vía de administración y de la dosis.

En la administración intravenosa del 80% al 90% de la dosis se elimina sin cambios en la orina dentro de las 24 horas. Un 10% de la dosis se elimina por vía biliar. En disfunción renal o con el uso concomitante de ácidos orgánicos que se eliminan por secreción tubular se puede producir un aumento de los niveles séricos de Metotrexato.

A dosis alta el clearance de Metotrexato disminuye y es uno de los factores responsables de la toxicidad de Metotrexato sobre los tejidos normales, debido a que aumenta el tiempo de exposición de los tejidos a la droga.

La potencial toxicidad es reducida por la administración de Leucovorina cálcica durante la etapa final de eliminación de Metotrexato.

Metotrexato se elimina por leche materna.

Posología - Modo de Administración

ADVERTENCIAS

La **dosis deberá ajustarse cuidadosamente** dependiendo de la superficie corporal en caso de que se utilice metotrexato para el tratamiento de **enfermedades tumorales.**

Se han descrito casos mortales de intoxicación después de la administración de dosis **mal calculadas.** Se deberá informar detalladamente a los profesionales sanitarios y los pacientes sobre los efectos tóxicos.

A modo orientativo, se aconseja:

Enfermedades neoplásicas:

Neoplasia trofoblástica gestacional: La dosis habitual para las neoplasias no metastásicas o las metastásicas de bajo riesgo es de 15-30 mg diarios administrados por vía intramuscular durante 5 días y repetido cada 12-14 días según toxicidad. Normalmente se administran de 3 a 5 ciclos de tratamiento. El tratamiento se evalúa mediante análisis cuantitativo de la gonadotropina coriónica en orina de 24 horas que debe regresar a valores normales o

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

menores de 50 UI/día, normalmente después del tercer o cuarto ciclo. La resolución completa de las lesiones medibles, se alcanza normalmente de 4 a 6 semanas después. Normalmente se administran uno o dos ciclos de tratamiento con metotrexato después de alcanzar la total normalización de los valores de gonadotropina coriónica en orina. Para las neoplasias metastásicas de alto riesgo se han usado combinaciones de etopósido, metotrexato y actinomicina D.

Leucemia aguda: Una vez que se alcanza la remisión, durante la fase de consolidación/mantenimiento se han empleado dosis variables desde 200 mg/m² por vía intravenosa en 2 horas hasta altas dosis de 1-3 g/m² en perfusión continua de 24 horas. En general estas administraciones necesitan rescate con folínico (ver más adelante rescate con ácido folínico). La dosis de la fase de mantenimiento es de 20-30 mg/m² administrados por vía intramuscular una vez por semana asociado a 6-Mercaptopurina.

Para la profilaxis de la leucemia meníngea, se utiliza una dosis intratecal empírica de 12 mg, a menudo asociados con citarabina y dexametasona o hidrocortisona. La frecuencia de administración es variable según se combine con quimioterapia sistémica y/o radioterapia.

Para el tratamiento de la leucemia meníngea se sugiere administrar una dosis intratecal empírica de 12 mg, a menudo asociados con citarabina y dexametasona o hidrocortisona, administradas a intervalos de 2 a 5 días hasta que el recuento celular en líquido cefalorraquídeo vuelva a la normalidad. Tras ello se administrarán una o varias dosis semanales durante dos semanas.

En caso de utilizar metotrexato polvo para solución inyectable para administración intratecal, este se deberá diluir en cualquiera de las diluciones mencionadas en la sección "Forma de administración" hasta alcanzar una concentración final de 1 mg/ml en una solución estéril y libre de conservantes.

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

Dado que el volumen de líquido cefalorraquídeo está relacionado con la edad, las siguientes dosis intratecales sugeridas en función de la edad pueden ser menos neurotóxicas: 6 mg en menores de 1 año, 8 mg en niños de 1-2 años, 10 mg en niños de 2-3 años y 12 mg en niños mayores de 3 años.

Los pacientes geriátricos pueden necesitar menores dosis debido a la disminución de líquido cefalorraquídeo y a la disminución de volumen cerebral.

Téngase en cuenta que las dosis intratecales pueden dar lugar a cuadros inesperados de toxicidad sistémica.

Cáncer de mama:

Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento del cáncer de mama y se debe consultar la literatura especializada. Un esquema frecuentemente usado, el CMF, incluye metotrexato 40 mg/m² IV los días 1 y 8 de cada ciclo junto con ciclofosfamida 100 mg/ m² VO los días 1 a 14 y 5-fluorouracilo 600 mg/ m² IV los días 1 y 8 de cada ciclo. La repetición de los ciclos es generalmente mensual.

Cáncer de cabeza y cuello:

Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello y se debe consultar la literatura especializada. Como agente único la dosis estándar inicial es de 40 mg/ m²/ semana IV con escala semanal de dosis de 10 mg/ m² IV, hasta alcanzar dosis de 60 mg /m² IV o se desarrolle toxicidad dosis dependiente o se alcance una respuesta objetiva.

Cáncer de vejiga urinaria:

Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento del cáncer de vejiga urinaria y se debe consultar la literatura especializada. Un esquema frecuentemente usado, el CMV, incluye metotrexato 30 mg/ m² IV días 1 y 8, vinblastina 3 mg/m² IV días 1 y 8, y cisplatino 100 mg/m² IV el día 2 y se repite cada 21 días. Otro esquema muy usado es el MVAC que consiste

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

en metotrexato 30 mg/ m² IV los días 1, 15 y 22, vinblastina 3 mg/m² IV los días 2 ,15 y 22, cisplatino 70 mg/m² IV el día 2, doxorubicina 30 mg/m² IV el día 2, repitiéndose cada 28 días

Osteosarcoma:

Se ha usado como agente único o combinado a dosis altas de 8-12 g /m² IV el día 1 con posterior rescate con folínico, pudiendo repetirse este esquema cada 2-4 semanas. Es muy importante una hidratación adecuada, la alcalinización previa de la orina y la monitorización de niveles de metotrexato y de la función renal.

Linfomas

Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento de los linfomas de alto grado. Estos han empleado dosis variables desde 200 mg/ m² IV en dos horas hasta altas dosis de 1 – 3 g/m² en perfusión continua de 24 horas. En general estos regímenes requieren rescate con folínico para prevenir toxicidades (ver más adelante rescate con ácido folínico).

Psoriasis y artritis psoriásica:

Se administrarán de 10 a 25 mg por vía intramuscular o intravenosa **una vez por semana.**

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente se puede aumentar progresivamente la dosis de 2,5 en 2,5 mg hasta un máximo de 25 mg por semana. No se deberá exceder la dosis total de 25 mg/semanal de forma habitual.

Artritis reumatoide:

Se administrarán por vía intramuscular o intravenosa de 7,5 a 20 mg **una vez por semana.**

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente se puede aumentar progresivamente la dosis de 2,5 en 2,5 mg hasta un máximo de 20 mg por

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

semana. No se deberá exceder la dosis total de 20 mg/semanal de forma habitual.

Metotrexato puede administrarse junto con etanercept u otras terapias biológicas.

Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped:

Asociado a ciclosporina, se administrará una pauta de 15 mg/m² por vía intravenosa el día +1 del trasplante, seguido de 10 mg/m² por vía intravenosa los días +3, +6 y +11. Se entiende por día 0 el de la infusión de progenitores hemopoyéticos.

Uso pediátrico (artritis crónica juvenil):

Únicamente en quimioterapia cancerígena y en artritis crónica juvenil de curso poliarticular se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de metotrexato en pacientes pediátricos.

La seguridad en pacientes pediátricos (2-16 años) es equivalente a la de los pacientes adultos. La dosis inicial recomendada es de 10 mg/ m² **una vez por semana** por vía intramuscular.

Uso en personas de edad avanzada:

Debido a que estos pacientes pueden sufrir una disminución en la función hepática o renal y tienen un menor nivel de folatos almacenado, debería considerarse la administración de dosis relativamente bajas, debiendo ser monitorizados estrechamente con el fin de detectar los primeros síntomas de toxicidad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

En estos pacientes se hace necesario un ajuste de la dosis de acuerdo con los siguientes parámetros

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Porcentaje a administrar de dosis estándar
--	---

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

>50	Dosis completa
20-50	50
<20	Uso contraindicado

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Metotrexato deberá administrarse con gran precaución en pacientes con enfermedad hepática significativa previa o actual, especialmente si es debida al alcohol. Metotrexato está contraindicado si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl (85.5 µmol/l).

Rescate con ácido folínico

El folínico se administra 24 horas después del metotrexato a dosis de 15-25 mg cada 6 horas IV, IM o VO hasta que las concentraciones sanguíneas de metotrexato descendan por debajo de 5×10^{-7} M. Para los pacientes que reciben dosis intermedias altas, los niveles de metotrexato y creatinina séricos deben monitorizarse cada 24 horas. Si a las 48 horas de la finalización del metotrexato los niveles sanguíneos de este son mayores de 5×10^{-7} M y menores de 1×10^{-6} M se administrarán 8 dosis de folínico 25 mg/ m² /6h; si los niveles están entre $1-2 \times 10^{-6}$ M se administrarán 8 dosis de 100 mg/m² /6h de folínico; y si los niveles son mayores de 2×10^{-6} M, se administrarán 8 dosis de 200 mg/ m² /6h.

Forma de administración

Si necesita ser diluido, puede hacerse en cloruro sódico al 0.9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 10%, lactato de Ringer, solución de Ringer.

Metotrexato puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular e intratecal. En la administración intratecal debe evitarse el uso de conservantes

Preparación de la solución: Reconstituir el polvo liofilizado, inmediatamente antes de usar, con un volumen adecuado de diluyente.

- Uso intratecal: diluir en un medio estéril, libre de conservador, como cloruro de sodio para inyección al 0,9% o solución de Eliott, para obtener una concentración de 1 mg/ml
- Uso intramuscular: diluir en agua estéril para inyección, cloruro de sodio 0,9% o dextrosa al 5% para obtener una concentración de 25 a 50 mg/ml
- Uso intravenoso: utilizar dextrosa al 5% para preparar la solución.

Es conveniente reconstituir el liofilizado antes de cada administración y descartar la solución sobrante.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al Metotrexato o a cualquier componente declarado en su composición.
- Insuficiencia hepática severa, si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl (85.5 μ mol/l).
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 20 ml/min)
- Embarazo - Lactancia
- Pacientes que padecen alcoholismo u otra enfermedad hepática crónica.
- Pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea que tienen evidencia de síndrome de inmunodeficiencia por laboratorio o que tienen discrasias sanguíneas previas tales como hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, anemia significativa.
- Infecciones graves, agudas y crónicas, como la tuberculosis y el sida. Úlceras de la cavidad bucal y enfermedad ulcerosa digestiva activa conocida.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha descrito toxicidad mortal en relación con la administración intravenosa e intratecal debido a un error de cálculo de la dosis. Deberá extremarse la cautela al calcular la dosis.

Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves (que pueden ser mortales), el metotrexato deberá utilizarse únicamente en enfermedades neoplásicas potencialmente mortales. Se han descrito muertes durante el tratamiento de

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

neoplasias malignas con metotrexato. El médico deberá informar al paciente de los riesgos del tratamiento y deberá supervisarlo constantemente.

Se ha descrito que el metotrexato ha causado muerte fetal o malformaciones congénitas. El tratamiento de enfermedades neoplásicas no está recomendado en mujeres en edad fértil a menos que haya indicaciones médicas claras de que el beneficio que cabe esperar supera los posibles riesgos. El metotrexato afecta a la espermatogénesis y ovogénesis durante el período de administración, lo que puede reducir la fertilidad. Estos efectos pueden ser reversibles al suspender el tratamiento. Como sucede con otros citotóxicos, el metotrexato puede inducir el **síndrome de lisis tumoral** en pacientes con tumores de rápido crecimiento. El tratamiento complementario y las medidas farmacológicas adecuadas pueden evitar o aliviar dichas complicaciones.

Se han descrito mielosupresión, anemia aplásica y toxicidad digestiva graves (incluso mortal) inesperadas en relación con el tratamiento concomitante con metotrexato (normalmente en una dosis alta) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

El tratamiento con metotrexato y la radioterapia concomitantes pueden aumentar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis.

La administración intratecal e intravenosa de metotrexato puede dar lugar a encefalitis y encefalopatía agudas, posiblemente con un desenlace mortal. Se ha descrito que pacientes con linfoma periventricular del SNC que reciben metotrexato por vía intratecal han desarrollado hernia cerebral.

El metotrexato se elimina lentamente a partir de acumulaciones de líquido (p. ej., derrame pleural, ascitis), lo que da lugar a una supervivencia terminal prolongada y a una toxicidad inesperada. En pacientes con acúmulos importantes de líquido, se recomienda iniciar el drenaje del líquido antes del tratamiento y supervisar la concentración plasmática de metotrexato.

En caso de estomatitis, diarrea, hematemesis o heces negras, deberá suspenderse el tratamiento con metotrexato debido al riesgo de enteritis hemorrágica o muerte por perforación intestinal o deshidratación.

Las afecciones con deficiencia de ácido fólico pueden incrementar el riesgo de toxicidad por metotrexato.

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

En relación con la administración intratecal o en el tratamiento con dosis altas, el metotrexato no deberá mezclarse con soluciones que contengan conservantes.

No se recomienda el uso de soluciones de metotrexato con el conservante alcohol bencílico para su uso en lactantes. Se han descrito casos de síndrome de jadeo con desenlace mortal en lactantes después del tratamiento intravenoso con soluciones que contenían el conservante alcohol bencílico. Los síntomas incluyen la aparición rápida de problemas respiratorios, hipotensión, bradicardia y fracaso cardiovascular.

Infección o enfermedades inmunológicas

El metotrexato deberá utilizarse con gran cautela en relación con las infecciones activas y suele estar contraindicado en los pacientes con inhibición clara de la respuesta inmunitaria o en los casos en los que se ha demostrado inmunodeficiencia en pruebas analíticas. Puede producirse neumonía (que en algunos casos puede dar lugar a insuficiencia respiratoria). Pueden producirse infecciones oportunistas mortales, como la neumonía por *Pneumocystis carinii*, asociadas al tratamiento con metotrexato. Cuando un paciente presenta síntomas pulmonares, deberá considerarse la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Inmunización

La inmunización después de la aplicación de una vacuna y la interferencia con resultados de pruebas inmunológicas puede ser menos eficaz con el tratamiento con metotrexato. Deberá tenerse un cuidado especial en presencia de infecciones crónicas inactivas (p. ej., herpes zóster, tuberculosis, hepatitis B o C), debido a la posible activación. Por lo general, no se recomienda la inmunización con virus atenuados. Toxicidad cutánea: debido al riesgo de fototoxicidad, el paciente deberá evitar la luz solar y las lámparas solares.

Supervisión del tratamiento

Los pacientes tratados con metotrexato deberán someterse a una supervisión estricta para poder detectar los efectos tóxicos inmediatamente. Los análisis previos al tratamiento deberán incluir un hemograma completo con fórmula leucocítica y recuentos de plaquetas, enzimas hepáticas, análisis de infecciones

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

por hepatitis B y C, pruebas funcionales renales y radiografías torácicas. El metotrexato puede producir efectos tóxicos incluso en dosis bajas, por lo que es importante la supervisión estricta de los pacientes tratados. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan de forma temprana.

Tras el inicio del tratamiento o cuando se modifica la dosis, o durante períodos en los que hay un mayor riesgo de aumento de la concentración de metotrexato (p. ej., en caso de deshidratación), deberá realizarse un control.

Deberán realizarse biopsias de la médula ósea según necesidad.

El control de la concentración sérica de metotrexato puede reducir significativamente la toxicidad de este fármaco. Es necesario un control periódico de la concentración sérica de metotrexato en función de la posología o el protocolo del tratamiento.

Por lo general, la leucopenia y la trombocitopenia se producen 4-14 días después de la administración de metotrexato. En casos aislados puede producirse recidiva de la leucopenia 12-21 días después de la administración de metotrexato. El tratamiento con metotrexato únicamente deberá continuarse cuando el beneficio supere el riesgo de mielosupresión grave.

Supresión hematopoyética: puede producirse inhibición hematopoyética inducida por el metotrexato de forma repentina y con dosis aparentemente seguras. En caso de disminución significativa de los leucocitos o las plaquetas, el tratamiento deberá suspenderse inmediatamente y deberá instaurarse un tratamiento sintomático adecuado. Deberá informarse a los pacientes de que deben comunicar todos los signos y síntomas indicativos de infección. En los pacientes que tomen medicación hematotóxica (p. ej., leflunomida) de forma concomitante, deberá controlarse estrictamente el hemograma completo y el recuento de plaquetas.

Pruebas funcionales hepáticas: deberá prestarse especial atención a la aparición de toxicidad hepática. No deberá iniciarse el tratamiento o deberá suspenderse en caso de cualquier anomalía en las pruebas funcionales hepáticas o las biopsias hepáticas, o en caso de que estas aparezcan durante el tratamiento. Estas anomalías deberán recuperar la normalidad en dos semanas, después de las cuales podrá reanudarse el tratamiento a discreción

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

del médico. Se precisan más investigaciones para establecer si las pruebas de química hepática en serie o los propéptidos del colágeno de tipo III pueden detectar hepatotoxicidad de forma suficiente. Esta evaluación debería diferenciar entre los pacientes sin ningún factor de riesgo y los pacientes con factores de riesgo, como consumo previo excesivo de alcohol, aumento persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de hepatopatía, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y contacto previo con fármacos u otras sustancias químicas hepatotóxicos y tratamiento prolongado con metotrexato o dosis acumuladas de 1,5 g o más.

Detección sistemática de enzimas hepáticas en el suero: con una frecuencia del 13%-20%, se ha descrito un aumento transitorio en la actividad de las transaminasas de hasta dos o tres veces el límite superior de la normalidad. En caso de aumento constante de las enzimas hepáticas, deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Los pacientes con diabetes insulino dependiente deberán someterse a un control estricto debido al riesgo de aparición de cirrosis hepática y al posible aumento de las transaminasas.

Debido al posible efecto tóxico sobre el hígado, no deberán administrarse medicamentos hepatotóxicos adicionales durante el tratamiento con metotrexato a menos que sea claramente necesario, y el consumo de alcohol deberá evitarse o reducirse en gran medida. Deberá realizarse un control más estricto de las enzimas hepáticas en los pacientes que tomen medicación hepatotóxica de forma concomitante (p. ej., leflunomida). Lo mismo sucede si se administran de forma concomitante medicamentos hematotóxicos.

Pueden aparecer linfomas malignos en los pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato, en cuyo caso deberá suspenderse el metotrexato. En caso de que los linfomas no remitan de forma espontánea, se precisa iniciar un tratamiento citotóxico.

Actividad renal: el tratamiento con metotrexato en los pacientes con alteración de la actividad renal deberá controlarse mediante la realización de pruebas funcionales renales y análisis de orina, puesto que la alteración de la

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

actividad renal reduce la eliminación del metotrexato, lo que puede dar lugar a reacciones adversas graves.

En casos de posible insuficiencia renal (p. ej., en pacientes ancianos), se precisa un control estricto de la actividad renal. Esto se aplica especialmente en caso de administración concomitante de fármacos que afecten a la excreción de metotrexato, causen daño renal (p. ej., antiinflamatorios no esteroides) o que puedan dar lugar a trastornos hematopoyéticos. La deshidratación también puede potenciar la toxicidad del metotrexato. Se recomienda la alcalinización de la orina y el aumento de la diuresis.

Sistema respiratorio: puede producirse neumonía atípica aguda o crónica, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han notificado muertes. Los síntomas suelen incluir disnea, tos (especialmente una tos seca y no productiva) y fiebre, por lo que los pacientes deberán controlarse en todas las visitas de seguimiento. Deberá informarse a los pacientes sobre el riesgo de neumonitis y se les deberá aconsejar que se pongan en contacto con su médico inmediatamente en caso de tos o disnea persistentes.

Deberá retirarse el metotrexato a los pacientes con síntomas pulmonares y deberá llevarse a cabo un estudio minucioso (incluidas radiografías torácicas) para excluir la infección. Si se sospecha de enfermedad pulmonar inducida por el metotrexato, deberá iniciarse tratamiento con corticosteroides y no deberá reanudarse el tratamiento con metotrexato.

Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con metotrexato. Puede producirse neumonitis con todas las dosis. Los preparados vitamínicos u otros productos con ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden reducir la eficacia del metotrexato.

Neurotoxicidad: En pacientes tratados en un régimen de dosis elevadas se ha observado la aparición de un síndrome neurológico agudo transitorio. Las manifestaciones de este síndrome neurológico pueden incluir anomalías en el comportamiento, signos focales sensitivo-motores, incluyendo ceguera transitoria y reflejos anormales. La causa exacta se desconoce.

La toxicidad a nivel del sistema nervioso central que puede aparecer tras la administración intratecal de metotrexato puede clasificarse de la siguiente forma: *aracnoiditis química aguda*, manifestada por ejemplo con dolor de cabeza, dolor de espalda, rigidez en la nuca y fiebre; *mielopatía sub-aguda* caracterizada por paraparesis/paraplejía en la que pueden estar implicadas una o más raíces de los nervios motores; *leucoencefalopatía crónica* manifestada por confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, demencia, convulsiones y coma. Esta toxicidad a nivel del sistema nervioso central puede ser progresiva o incluso letal. Existe evidencia de que la utilización combinada de radiación craneal y metotrexato intratecal incrementa la incidencia de leucoencefalopatía. La leucoencefalopatía crónica se ha registrado también en pacientes que recibían altas dosis repetidas de metotrexato con rescate de ácido fólico incluso sin irradiación craneal. También se han registrado casos de leucoencefalopatía en pacientes que recibieron metotrexato oral. Los signos de neurotoxicidad (irritación meníngea, paresia transitoria o permanente, encefalopatía) deberían ser monitorizados tras la administración intratecal de metotrexato.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con metotrexato, principalmente en combinación con otros medicamentos inmunosupresores. La LMP puede ser mortal y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con aparición o empeoramiento de síntomas neurológicos.

La administración intratecal e intravenosa de metotrexato puede desencadenar en encefalitis aguda y encefalopatía aguda con un posible desenlace fatal.

Se han comunicado casos de pacientes con linfoma periventricular del SNC que desarrollaron hernia cerebral con la administración de metotrexato intratecal.

Se han notificado casos de reacciones adversas neurológicas severas que se extendieron desde dolor de cabeza a parálisis, coma y episodios similares a infartos, sobre todo en jóvenes y adolescentes que reciben metotrexato en combinación con citarabina.

Toxicidad dérmica: Se han comunicado algunas reacciones dermatológicas

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

graves y ocasionalmente mortales entre las que se incluyen la necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, de aparición tras días de la administración oral, intramuscular, intravenosa o intratecal de metotrexato.

Asimismo, algunas lesiones de psoriasis pueden agravarse por la exposición simultánea de radiación ultravioleta. Las lesiones de radiodermatitis y las quemaduras solares anteriores al uso de metotrexato pueden reaparecer con el uso de metotrexato (fenómeno "recalled").

Niños

El metotrexato debe utilizarse con precaución en los pacientes pediátricos. El tratamiento deberá seguir los protocolos de tratamiento publicados actualmente para niños. Se ha descrito neurotoxicidad grave, frecuentemente manifestada como convulsiones generalizadas o focales con un aumento inesperado de la frecuencia entre los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que recibieron tratamiento con metotrexato intravenoso en dosis intermedia (1 g/m²). Se observó que los pacientes sintomáticos presentaron leucoencefalopatía o calcificaciones microangiopáticas en los estudios de imagen diagnósticos.

Personas de edad avanzada

Debido al deterioro de las actividades hepática y renal, así como a la reducción de las reservas de ácido fólico, deberán considerarse dosis relativamente bajas en los pacientes ancianos. Estos pacientes deberán someterse a un control estricto para la detección de signos tempranos de toxicidad.

Sodio

El medicamento contiene sodio y esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacciones Medicamentosas

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): el uso conjunto con Metotrexato a dosis altas eleva los niveles séricos de Metotrexato provocando un aumento

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

de la toxicidad. Se han reportado casos graves de depresión medular y toxicidad gastrointestinal.

El uso de Metotrexato a bajas dosis con AINEs y salicilatos debe realizarse con precaución igualmente.

Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas

Metotrexato se une parcialmente a la albúmina plasmática. Las drogas que pueden desplazarlo de su unión como salicilatos, fenilbutazona, fenitoínas y sulfonamidas pueden incrementar su toxicidad.

Probenecid disminuye el transporte tubular de Metotrexato por lo cual se debe utilizar con precaución.

Otros quimioterápicos

En pacientes con osteosarcoma al combinar altas dosis de Metotrexato con otros quimioterápicos como cisplatino se aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.

Penicilinas: el uso conjunto reduce el clearance de Metotrexato con riesgo de toxicidad hemática y gastroenterológica.

Etretinato y otros retinoides aumentan el riesgo de hepatotoxicidad de Metotrexato.

Metotrexato aumenta los niveles séricos de teofilina

Vitaminas que contengan ácido fólico contrarrestan la acción de Metotrexato.

Asparaginasa: el uso junto a Metotrexato, puede bloquear los efectos del Metotrexato por inhibición de la replicación celular; esta inhibición de la acción del Metotrexato aparentemente se correlaciona con la supresión de las concentraciones de asparaginasa. Algunos estudios indican que la administración de Asparaginasa 9 a 10 días antes o durante 24 hs después de la dosis de Metotrexato no produce tal inhibición del efecto antineoplásico y puede reducir los efectos gastrointestinales y hematológicos del Metotrexato.

Medicamentos que causan discrasias sanguíneas: los efectos leucopénicos y/o trombocitopénicos del Metotrexato pueden incrementarse con la terapia concurrente o reciente si estos medicamentos causan los mismos efectos; el ajuste de la dosis de Metotrexato, si es necesario, debe estar basado sobre el recuento sanguíneo.

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

Otros depresores de la médula ósea o radioterapia: puede producirse depresión medular aditiva, cuando dos o más depresores de la médula ósea son usados concurrentemente o consecutivamente, debe requerirse reducción de la dosis. Se ha reportado leucoencefalopatía luego de la administración IV de Metotrexato a pacientes que han recibido irradiación craneoespinal.

Citarabina: la administración de citarabina 48 hs antes o 10 minutos después de la iniciación de la terapia con Metotrexato puede provocar un efecto citotóxico sinérgico, no obstante, la evidencia es inconclusa y se recomienda el ajuste de la dosis basado en el monitoreo hematológico de rutina.

Vacunas a virus muertos: debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos con la terapia con Metotrexato, la respuesta anticuerpo a la vacuna puede estar disminuida. El intervalo entre la interrupción de los medicamentos que causan inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y del tipo de medicamento inmunosupresor usado, la enfermedad subyacente, y otros factores y se estima que varía de 3 meses a 1 año.

Vacunas a virus vivos: debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con Metotrexato, su uso junto a una vacuna a virus vivos, puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, incrementar los efectos colaterales/adversos del virus de la vacuna y/o disminuir la respuesta anticuerpo del paciente a la vacuna; la inmunización de estos pacientes se debe efectuar sólo con extrema precaución después de una cuidadosa revisión del estado hematológico del paciente y sólo con el conocimiento y consentimiento del médico que maneja la terapia. El intervalo entre la interrupción de los medicamentos que causan inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y del tipo de medicamento inmunosupresor usado, la enfermedad subyacente, y otros factores y se estima que varía de 3 meses a 1 año. Los pacientes con leucemia en remisión no deberían recibir vacunas a virus vivos hasta al menos 3 meses después de su última quimioterapia. La inmunización con la vacuna oral contra polio, también debe ser postergada en

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

personas en estrecho contacto con el paciente, especialmente miembros familiares.

Aciclovir parenteral: la administración junto a Metotrexato intratecal, puede provocar anormalidades neurológicas, se debe usar con mucha precaución.

Alcohol u otros medicamentos hepatotóxicos: su combinación puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad.

Alopurinol, colchicina o sulfinpirazona: el Metotrexato puede aumentar la concentración de ácido úrico en sangre, es necesario ajustar la dosis de los agentes antigotosos para el control de hiperuricemia y de gota, para prevenir o revertir la hiperuricemia inducida por Metotrexato, se prefiere el alopurinol, debido al riesgo de nefropatía por ácido úrico con los agentes antigotosos uricosúricos.

Anticoagulantes, cumarínicos o derivados de la indadiona: Metotrexato puede incrementar la actividad anticoagulante y/o incrementar el riesgo de hemorragias como resultado de la disminución de la síntesis hepática de los factores de la coagulación e interferencia con la formación de plaquetas.

- La deficiencia de folato incrementa la toxicidad de Metotrexato. Trimetoprima-sulfametaxazol rara vez aumentan la toxicidad probablemente por un efecto antifolato.

Leflunomida

El metotrexato combinado con leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia.

Antibióticos orales

Los antibióticos orales como la tetraciclina, el cloranfenicol y los antibióticos no absorbibles de amplio espectro pueden reducir la absorción intestinal del metotrexato o interferir en la circulación enterohepática mediante la inhibición de la flora intestinal y, por tanto, la metabolización del metotrexato por parte de las bacterias. En casos aislados, se ha descrito un aumento de la mielosupresión con trimetoprima/sulfametoxazol en los pacientes tratados con metotrexato, probablemente debido a la reducción de la secreción tubular o a un efecto antifolato aditivo.

Productos antineoplásicos

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

Puede observarse un aumento en la toxicidad renal cuando se administran dosis altas de metotrexato en combinación con fármacos antineoplásicos potencialmente nefrotóxicos (p. ej., el cisplatino).

Radioterapia

El tratamiento con metotrexato y la radioterapia concomitantes pueden aumentar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis.

Teofilina

El metotrexato puede reducir la eliminación de la teofilina. Por tanto, la concentración de teofilina deberá controlarse durante el tratamiento concomitante con metotrexato.

Mercaptopurina

El metotrexato aumenta el contenido plasmático de mercaptopurina. Por tanto, la combinación de metotrexato y mercaptopurina puede precisar un ajuste de la dosis.

Furosemida

La administración concomitante de furosemida y metotrexato puede dar lugar al aumento de la concentración de metotrexato debido a la inhibición competitiva de la secreción tubular.

Anestesia por óxido nitroso

El uso del óxido nitroso potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, lo que da lugar a toxicidad aumentada en forma de mielosupresión grave e impredecible, estomatitis y, en caso de administración intratecal, aumenta la neurotoxicidad grave e impredecible. Si bien este efecto se puede reducir con la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante de óxido nitroso y metotrexato.

Interacción e influencia sobre pruebas de laboratorio:

Para detectar en forma temprana efectos tóxicos se debe realizar un estudio completo de laboratorio antes de comenzar el tratamiento con Metotrexato.

Durante el tratamiento de artritis reumatoidea se debe monitorear mensualmente valores hematológicos, renales y hepáticos.

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

El monitoreo deberá ser más frecuente en caso de neoplasias.

Aumento transitorio de las enzimas hepáticas son frecuentes. El aumento persistente de los test de función hepáticas indica toxicidad hepática.

Ensayo para folato: el Metotrexato puede inhibir el organismo usado en el ensayo e interfiere con la detección de deficiencia de ácido fólico.

Fertilidad Embarazo y lactancia

Metotrexato está contrindicado en Embarazo y la Lactancia.

El metotrexato puede provocar muerte fetal, toxicidad embrionaria, aborto y efectos teratógenos cuando se administra a mujeres embarazadas. Durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, únicamente deben administrarse fármacos citotóxicos cuando esté estrictamente indicado, para lo que deberán sopesarse las necesidades de la madre frente a los riesgos para el feto. El tratamiento con metotrexato durante el primer trimestre comporta un riesgo alto de malformaciones (en especial, malformaciones craneales y de las extremidades).

Las mujeres en edad fértil no deberán recibir tratamiento con metotrexato hasta descartar un embarazo y deberá informárselas detalladamente sobre el grave riesgo para el feto si se quedaran embarazadas durante el tratamiento. Puesto que en los hombres la espermatogénia puede verse afectada por el metotrexato, deberá evitarse el embarazo si cualquiera de los miembros de la pareja está recibiendo metotrexato. No se ha establecido el intervalo de tiempo adecuado entre la suspensión del tratamiento con metotrexato de cualquiera de los miembros de la pareja y el embarazo. El intervalo recomendado en los estudios publicados varía entre tres meses y un año.

El metotrexato pasa a la leche materna en cantidades que implican un riesgo para el niño incluso en dosis terapéuticas. Por tanto, deberá suspenderse la lactancia durante el tratamiento con metotrexato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puesto que pueden producirse fatiga y mareos como efectos secundarios, la capacidad para reaccionar y el criterio pueden verse alterados, lo que debe

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

tenerse en cuenta, por ejemplo, al conducir o llevar a cabo trabajos que requieran una gran precisión.

Reacciones adversas

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas agudas está relacionada, por lo general, con la dosis y frecuencia de administración.

Los más descritos son: estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Otros efectos adversos descritos frecuentemente son malestar, cansancio no justificado, escalofríos y fiebre, mareos, y un descenso en la resistencia a las infecciones.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$ Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ Muy raras: $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e Infestaciones

Poco frecuentes: Infecciones oportunistas, incluyendo infecciones letales.

Raras: Sepsis

Muy raras: Infecciones incluída neumonía, neumonía por *Pneumocystis carinii*, nocardiosis, histoplasmosis, Criptococosis, *Herpes zoster*, hepatitis por *Herpes simplex*, *H. simplex* diseminado, sepsis mortales, infección por citomegalovirus, incluyendo neumonía citomegaloviral, reactivación de la infección por hepatitis B, empeoramiento de la infección por hepatitis C.

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

Neoplasias Benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Poco frecuentes: Linfoma, incluyendo linfoma reversible

Muy raras: Síndrome de lisis tumoral

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Anemia, supresión de la hematopoyesis, trombocitopenia.

Muy rara: Anemia aplásica, linfadenopatía y alteraciones linfoproliferativas (incluyendo reversibles), pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis, eosinofilia, trastornos linfoproliferativos.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones anafilactoides

Muy raras: Hipogammaglobulinemia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Diabetes

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Parestesia

Poco frecuentes: Convulsiones, encefalopatía/ leucoencefalopatía, cefaleas, hemiparesia

Raras: Somnolencia, paresia, deterioro del habla, incluyendo disartria, afasia, alteración del humor, disfunción cognoscitiva transitoria

Muy raras: Sensaciones craneales inusuales, parestesia/hipoestesia

Trastornos oculares

Raras: Visión borrosa, cambios visuales de etiología desconocida

Muy raras: Conjuntivitis, pérdida de visión /ceguera transitoria

Trastornos cardiacos y vasculares

Raras: Hipotensión, episodios tromboembólicos (incluyendo

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

tromboflebitis, trombosis arterial, trombosis cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis venosa de retina y embolia pulmonar)

Muy raras: Derrame pericárdico, pericarditis, vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Neumonitis intersticial, incluyendo neumonitis mortales, derrame pleural

Raras: Faringitis, fibrosis respiratoria

Muy raras: Enfermedad obstructiva pulmonar crónica, alveolitis

No conocida Hemorragia alveolar pulmonar (se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas).

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Anorexia, diarrea, estomatitis, vómitos, incremento de las enzimas hepáticas, pancreatitis

Raras: Enteritis, sangrado y ulceración gastrointestinal, gingivitis, melena, hepatitis aguda, cirrosis y fibrosis crónicas, hepatotoxicidad

Muy raras: Hematemesis, disminución de la albúmina sérica, insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Alopecia, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

Raras: Acné, equimosis, eritema multiforme, erupciones eritematosas nodulosis, erosión dolorosa de las placas psoriásicas, fotosensibilidad, cambios en la pigmentación de la piel, prurito, ulceración de la piel, urticaria

Muy raras: Forúnculos, telangiectasia

No conocida: Exfoliación de la piel/dermatitis exfoliativa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

Raras: Artralgia/mialgia, osteoporosis, fracturas por sobrecarga
No conocida: Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Nefropatía grave, insuficiencia renal Raras:
Raras: Disuria
Muy raras: Azotemia, cistitis, hematuria, proteinuria

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Poco frecuentes: Anormalidades fetales
Raras: Aborto
Muy raras: Muerte fetal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Alteraciones menstruales
Muy raras: Alteraciones de la ovogénesis u espermatogénesis, impotencia, infertilidad, pérdida de la libido, oligospermia transitoria, secreciones vaginales

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: Muerte súbita
No conocida: Edema

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Metotrexato a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

La experiencia de sobredosis con el producto se ha asociado generalmente al tratamiento oral e intratecal, aunque también se han descrito casos de sobredosis con la administración intravenosa e intramuscular.

Las notificaciones de sobredosis oral a menudo se han debido a la ingestión accidental diaria en lugar de semanal. Los síntomas descritos con frecuencia después de la sobredosis oral incluyen síntomas y signos observados con dosis farmacológicas, especialmente reacciones hematológicas y digestivas como leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielosupresión, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, úlceras gastrointestinales y hemorragia gastrointestinal. En algunos casos no se describieron síntomas. Se han descrito muertes asociadas a sobredosis. En estos casos también ha habido notificaciones de enfermedades con septicemia o choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Los síntomas más frecuentes de la sobredosis intratecal son síntomas del SNC como cefalea, náuseas y vómitos, crisis y convulsiones y encefalopatía tóxica aguda. En algunos casos no se describieron síntomas. Ha habido muertes tras la sobredosis intratecal. En estos casos, también ha habido notificaciones de hernia cerebelosa acompañada de aumento de la presión intracraneal y encefalopatía tóxica.

Tratamiento recomendado

El tratamiento de una sobredosis accidental se debe realizar con Folinato de calcio que disminuye la toxicidad y contrarresta la acción de Metotrexato. Folinato de calcio se debe administrar tan pronto como sea posible. Cuando más tiempo transcurra menor es el efecto de Folinato de calcio. El monitoreo de la concentración de Metotrexato plasmático es fundamental para la administración de Folinato de calcio.

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT

En casos de sobredosis masiva puede ser necesario hidratación y alcalinización urinaria para evitar el depósito de Metotrexato y sus metabolitos en los túbulos renales. La diálisis peritoneal o la hemodiálisis no son efectivas.

Sobredosis intratecal puede requerir soportes clínicos intensivos, altas dosis de Leucovorina, diuréticos alcalinos, drenaje de líquido cefalorraquídeo y perfusión ventriculolumbar.

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"
**"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica"**

Conservar a una temperatura entre 15 y 30°C y protegido de la luz

Reconstituir antes de usar y descartar la porción no utilizada.

Presentación

Polvo liofilizado para inyectable:

METOTREXATO MICROSULES 50 mg: 1 frasco ampolla

METOTREXATO MICROSULES 500 mg: 1 frasco ampolla

METOTREXATO MICROSULES 1 g: 1 frasco ampolla

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 51.087

Director Técnico: Saez, Gabriel. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (C1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar

Fecha última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

IF-2022-01404442-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-126115276 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.11 09:27:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.11 09:27:15 -03:00