



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº **14145**

BUENOS AIRES, **27 DIC 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006159-15-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TRB PHARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ARTRAIT / METOTREXATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, METOTREXATO 15 mg - 20 mg - 25 mg y ARTRAIT SC / METOTREXATO, SOLUCION INYECTABLE, METOTREXATO 15 mg/0,6 ml - METOTREXATO 20 mg/0,8 ml, aprobada por Certificado Nº 48.412.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un

UP

↓



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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 Nº 1490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ARTRAIT / METOTREXATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, METOTREXATO 15 mg - 20 mg - 25 mg y ARTRAIT SC / METOTREXATO, SOLUCION INYECTABLE, METOTREXATO 15 mg/0,6 ml - METOTREXATO 20 mg/0,8 ml, aprobada por Certificado Nº 48.412 y Disposición Nº 7345/99, propiedad de la

UP
d



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.*

DISPOSICIÓN N° - 14145

firma TRB PHARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 152 a 157, para los rótulos, de fojas 91 a 120, 158 a 196, para los prospectos y de fojas 121 a 147, 197 a 220, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7345/99 los rótulos autorizados por las fojas 152 y 153, los prospectos autorizados por las fojas 91 a 100 y 158 a 170 y la información para el paciente autorizada por las fojas 121 a 129 y 197 a 204, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.412 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº - 14145

Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido,
archivese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006159-15-0

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

14145


Dr. ROBERTO LEÓN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

48

d



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A. N. M. A. T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **14145** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.412 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TRB PHARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ARTRAIT / METOTREXATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, METOTREXATO 15 mg - 20 mg - 25 mg y ARTRAIT SC / METOTREXATO, SOLUCION INYECTABLE, METOTREXATO 15 mg/0,6 ml - METOTREXATO 20 mg/0,8 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7345/99.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010876-98-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7345/99 y 1106/14.	Rótulos de fs. 152 a 157, corresponde desglosar de fs. 152 y 153. Prospectos de fs. 91 a 120, 158 a 196, corresponde desglosar de fs. 91 a 100 y 158 a 170. Información para el paciente de fs.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

		121 a 147, 197 a 220, corresponde desglosar de fs. 121 a 129 y 197 a 204.-
--	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TRB PHARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.412 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

27 DIC 2016

Expediente N° 1-0047-0000-006159-15-0

DISPOSICIÓN N°

74145

Jfs

UP

[Handwritten Signature]
Dr. ROBERTO LEDE
 Subadministrador Nacional
 A.N.M.A.T.

2

Proyecto de prospecto

-14145
27 DIC 2016



**ARTRAIT®
(METOTREXATO 15 - 20 Y 25 MG)
SOLUCION INYECTABLE**

**ARTRAIT® SC
(METOTREXATO 15 - 20 MG)
SOLUCION INYECTABLE**

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

**ARTRAIT® 15 MG/2ML:
FRASCO AMPOLLA**

Cada frasco-ampolla contiene: Metotrexato 15 mg, excipientes: Cloruro de Sodio, Agua para inyectables, c.s.p, 2,00 ml

**ARTRAIT® 20 MG/2,67 ML:
FRASCO AMPOLLA**

Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato 20 mg, excipientes Cloruro de Sodio, Agua para Inyectables, c.s.p. 2,67 ml

**ARTRAIT® 25 MG/1 ML :
FRASCO AMPOLLA**

Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato 25 mg, excipientes Cloruro de Sodio, Hidróxido de Sodio c.s.p pH 8,9, Agua para Inyectables c.s.p 1,00 ml.

**ARTRAIT® SC 15 MG/ 0,6 ML:
FRASCO AMPOLLA**

Cada frasco-ampolla contiene: Metotrexato 15 mg, excipientes: Cloruro de Sodio, Agua para inyectables, c.s.p 0,60 ml

**ARTRAIT® SC 20 MG/0,8 ML:
FRASCO AMPOLLA**

Cada frasco-ampolla contiene: Metotrexato 20 mg, excipientes: Cloruro de Sodio, Agua para inyectables, c.s.p 0,80 ml

trb pharma s.a.
Julietta Romaneschi
JULIETA ROMANESCHI
APODERADA

trb pharma s.a.
Telma M. Fiandrino
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

Página 1 de 10

14145



Acción terapéutica.
Antimetabolito

Clasificación ATC L01 BA01

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, 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, 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 de 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 hiporespuesta de células del bazo y la producción suprimida de IL-2. No obstante, otros laboratorios no han podido demostrar efectos similares. En pacientes con artritis reumatoidea, los efectos de metotrexato sobre la inflamación y sensibilidad de las articulaciones pueden ser observados ya desde las 3 a 6 semanas. Aunque metotrexato mejora claramente los síntomas de inflamación (dolor, hinchazón, rigidez), no hay evidencia que produzca remisión de la artritis reumatoidea ni que tenga 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.

Farmacocinética.

Distribución. Después de la administración intravenosa, el volumen inicial de distribución es de aproximadamente 0,18 l/kg (18 % del peso del cuerpo) y el volumen estable de distribución es de aproximadamente 0,4 a 0,8 l/kg (40 % al 80 % del peso del cuerpo). 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 μ moles/litro, 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.

Metotrexato no penetra la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas cuando es administrado por vía parenteral. Altas concentraciones de la droga en fluido cerebro espinal pueden ser alcanzadas por la administración intratecal. 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. El metotrexato sufre metabolismo hepático e intracelular a formas poliglutamadas que pueden ser nuevamente convertidas en metotrexato por enzimas

trb pharma s.a.
[Signature]
JULIETA ROMANENSHI
APODERADA

trb pharma s.a.
[Signature]
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

d

- 14145



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.

Vida media. La vida media terminal informada para 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/m²).

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

Indicaciones.

Psoriasis

El Metotrexato está indicado en el control sintomático de la Psoriasis avanzada, recalcitrante, resistente a otras terapias, pero únicamente si se ha llegado al diagnóstico mediante biopsia. Es fundamental tener en claro que la aparición de psoriasis no se debe a una enfermedad concomitante que afecte la respuesta inmune.

trb pharma s.a.
Jouanelli
JULIETA ROMANENGHI
APODERADA

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

4145



Artritis reumatoidea

El Metotrexato está indicado en el manejo de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa y severa, o en niños con artritis reumatoidea juvenil poliarticular, siempre y cuando estos últimos no hayan presentado mejorías en respuesta al tratamiento con AINES.

Se pueden utilizar concomitantemente con Metotrexato, algunos AINES o bajas dosis de esteroides, aunque la posibilidad de toxicidad resultante de la combinación no ha sido estudiada en profundidad.

Se puede discontinuar la terapia con esteroides en aquellos pacientes que responden al tratamiento con Metotrexato. El uso simultáneo de Metotrexato con Oro, Penicilamina, Hidroxicloroquina, Sulfasalazina u otros agentes citotóxicos, no ha sido estudiado en profundidad, y puede aumentar la posibilidad de efectos adversos.

Dosificación y Administración.

Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares. 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 ha 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/m², en combinación con prednisona 60 mg/m², en forma diaria, se produjo remisión en el 50 % de los pacientes tratados, en un período de 4 a 6 semanas. 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/m²/semana. También se puede administrar por vía endovenosa en dosis de 2,5 mg/kg cada 14 días. Si llega a ocurrir una recaída, se puede obtener usualmente una reanudación de la remisión repitiendo el régimen de inducción inicial.

Leucemia meníngea. En el tratamiento o profilaxis de leucemia meníngea, 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/m² (máximo 15 mg) Provoca en niños una baja concentración de metotrexato en el fluido cerebro espinal y una reducida eficacia. En

trb pharma s.a.

JULIETA ROMANENGHI
APODERADA

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

14945



adultos provoca altas concentraciones y neurotoxicidad. El siguiente esquema da el régimen de dosificación basado en la edad en lugar de la superficie corpórea:

<u>Edad (años)</u>	<u>Dosis (mg)</u>
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. Para el tratamiento de leucemia meníngea, la administración por vía intratecal de metotrexato deberá ser por intervalos de 2 a 5 días. Sin embargo, la administración a intervalos de menos de una semana puede provocar incremento de toxicidad subaguda. 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. Con la aplicación de cualquier inyección intratecal puede ocurrir la aparición de reacciones secundarias adversas, comúnmente de carácter neurológico. Altas dosis pueden ocasionar convulsiones. El metotrexato administrado por vía intratecal aparece significativamente en el sistema circulatorio y puede ocasionar toxicidad sistémica. Por lo tanto, la terapia antileucémica con la droga deberá ser ajustada apropiadamente, reducida o discontinuada. En caso de leucemias que involucren al SNC se deberá tratar con radioterapia, pues 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. Se pueden administrar también en forma intramuscular en dosis de 50 mg/semana ó 25 mg 2 veces por semana.

1.- *Psoriasis y artritis reumatoidea.* Los pacientes deberán estar bien informados de los riesgos involucrados y estar bajo constante supervisión médica (ver Precauciones). Se deberá realizar al paciente antes, durante y luego de comenzar el tratamiento un historial de la función renal, hepática, hematológica y pulmonar, revisión clínica y análisis de laboratorio (ver Precauciones). Se deberán tomar precauciones para evitar la concepción durante la terapia con metotrexato (ver Precauciones y Contraindicaciones). Se 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.

2.- *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

trb pharma s.a.

 JULIETA ROMANENGI
 APODERADA

trb pharma s.a.

 Farm. TELMA M. FIANDRINO
 DIRECTORA TÉCNICA
 GERENTE CONTROL DE CALIDAD

d

4145



mínima cantidad de droga a administrar con los períodos más largos posibles de descanso. El uso de metotrexato permite retornar a la terapia tópica.

3.- *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 15 -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. Metotrexato está contraindicado en embarazadas. 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. 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 de metotrexato no ha sido bien estudiada en individuos ancianos. Debido a que en esta población existe disminución de las funciones hepática y renal así como 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.

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGI
APODERADA

trb pharma s.a.
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

14145



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. 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. 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.

No se concluyeron los estudios en animales. Existe evidencia de que metotrexato causa daño en cromosomas de células somáticas animales y en las células de la médula ósea humana. La significancia clínica es aún incierta.

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

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

Uso durante el embarazo y la lactancia. Para psoriasis y artritis reumatoidea, el metotrexato está comprendido en la categoría X.

Advertencias.

Este medicamento deberá ser prescripto únicamente por profesionales médicos con conocimiento y experiencia en terapias antimetabolito.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas tóxicas (y eventualmente fatales):

Metotrexato deberá utilizarse únicamente en pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea severa, recalcitrante, que no ha respondido a otros tratamientos.

Se han reportado muertes en pacientes que han utilizado Artrait en casos de psoriasis y artritis reumatoidea.

Los pacientes deberán ser monitoreados de cerca, a fines de detectar toxicidad hepática, renal y de la médula ósea.

Los pacientes deberán ser informados de los riesgos que conlleva este tratamiento por parte de su médico, quien además deberá estar al cuidado y servicio de cada paciente.

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGI
APODERADA

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



Se han reportado casos de muerte fetal y/o anomalías congénitas al utilizar Metotrexato. Por lo tanto, no es recomendable utilizar este medicamento en pacientes embarazadas o con posibilidad de embarazo, salvo que haya evidencia clínica suficiente que demuestre que el beneficio supera al riesgo. Mujeres embarazadas con psoriasis o artritis reumatoidea, no deben recibir Metotrexato.

La eliminación de Metotrexato está disminuída en pacientes con función renal anormal, ascitis y/o efusión pleural. Estos pacientes deben ser monitoreados ante la eventual aparición de toxicidad. Pueden también necesitar reducir la dosis de Metotrexato o en algunos casos, suspender el tratamiento.

Se ha observado supresión de la actividad de la médula ósea, anemia aplásica y toxicidad gastrointestinal en pacientes que han recibido concomitantemente Metotrexato y AINES.

El Metotrexato es causal de hepatotoxicidad, cirrosis y fibrosis, pero generalmente luego de un uso prolongado. Se ha observado un aumento agudo de las transaminasas hepáticas. Estas suelen ser transitorias y asintomáticas, y no parecen tener relación con una eventual enfermedad hepática.

Una biopsia hepática luego de un uso prolongado de Metotrexato, puede mostrar cambios histológicos, habiéndose reportado casos de cirrosis y/o fibrosis. En pacientes con psoriasis, estas lesiones pueden aparecer sin síntomas o signos de función hepática deteriorada. Es por ello que es recomendable realizar biopsias periódicas en pacientes con psoriasis que se encuentran bajo un tratamiento prolongado con Metotrexato.

En pacientes con artritis reumatoidea, previo a una cirrosis y/o fibrosis, suelen observarse síntomas y signos de función hepática comprometida.

Metotrexato puede causar lesiones pulmonares, dentro de la cuales se encuentra la neumonitis intersticial crónica, que puede aparecer bruscamente en cualquier etapa del tratamiento, incluso a bajas dosis. No es siempre reversible, habiéndose reportado muertes.

Síntomas de enfermedad pulmonar, como tos seca persistente, no productiva, pueden requerir interrupción del tratamiento y una subsiguiente investigación.

Se han reportado casos de diarrea severa y estomatitis ulcerosa, que han obligado a suspender el tratamiento; de lo contrario puede evolucionar a enteritis hemorrágica y posterior muerte por perforación intestinal.

Se han observado casos de linfomas malignos, que han entrado en remisión una vez suspendido el tratamiento con Metotrexato, particularmente si se trataba de dosis bajas.

En caso de que no se produzca la remisión luego de interrumpir el tratamiento, se deberá consultar con un oncólogo para determinar el tratamiento adecuado.

Como otras drogas citotóxicas, el Metotrexato puede inducir un Síndrome de Lisis Tumoral en pacientes con tumores de alto índice de crecimiento.

Se han reportado severas reacciones dérmicas al tratamiento con Metotrexato, incluso fatales en algunos casos, sea cual fuere la vía de administración.

Pueden presentarse casos de infecciones oportunistas fatales, especialmente Neumonitis por Pneumocystis carinii.

Administración de Metotrexato junto a un régimen de radioterapia, puede aumentar el riesgo de osteonecrosis y/o necrosis de tejidos blandos.

Reacciones Adversas.

En general la incidencia y severidad de las reacciones adversas agudas están relacionadas con la dosis y frecuencia de la administración. Las reacciones más serias están descritas más adelante, divididas según cada sistema orgánico.

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas incluyen estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas, y dolor abdominal. Otras reacciones frecuentemente informadas fueron malestares, fatiga, fiebre intermitente, vértigos y disminución de la resistencia a las infecciones.

trb pharma s.a.
[Signature]
JULIETA ROMANENSHI
APODERADA

trb pharma s.a.
[Signature]
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

-74145



Otras reacciones adversas son las que se describen a continuación.

Sistema gastrointestinal. Gingivitis, faringitis, estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, hematemesis, melena, sangrado y ulceración gastrointestinal, enteritis.

Sistema pulmonar. Muerte por neumonitis intersticial, enfermedades crónicas obstructivas pulmonares.

Piel. Rash eritematoso, prurito, urticaria, fotosensibilidad, cambios pigmentarios, alopecia, equimosis, telangiectasias, acné, forunculosis.

Sistema urogenital. Nefropatías severas o fallas renales, azotemia, cistitis, hematuria, ovogénesis o espermatogénesis defectiva, oligospermia transitoria, disfunción menstrual, descarga vaginal, infertilidad, abortos, defectos fetales.

Otras reacciones raras relacionadas o atribuidas al uso de metotrexato.

Artralgia/mialgia, diabetes, osteoporosis y muerte repentina. Se han informado pocos casos de reacciones anafilactoideas.

Reacciones adversas en el tratamiento de artritis reumatoidea.

- De mayor incidencia: tests de la función hepática elevados, náuseas, vómitos.
- De incidencia menor: estomatitis, trombocitopenia (recuento de plaquetas menor de 100.000/mm³).
- De incidencia rara: rash, prurito, dermatitis, diarrea, alopecia, leucopenia, pancitopenia, vértigos.

Otras reacciones menos comunes incluyen disminución del hematocrito, infección del tracto superior respiratorio, anorexia, artralgia, dolor torácico, tos, disuria, molestia visual, epistaxis, fiebre, infección, tinnitus, descarga vaginal.

Reacciones adversas en el tratamiento de psoriasis. Son similares a las informadas en artritis reumatoidea salvo la aparición de alopecia, fotosensibilización, quemaduras en las lesiones de la piel.

Interacciones medicamentosas.

Se deberá tener precaución en el uso de salicilatos y antiinflamatorios no esteroides 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 esteroides, 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 por períodos prolongados 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.

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 de 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.

Sobredosis.

trb pharma s.a.
JULIETA PO...
APODE...

trb pharma s.a.
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

24145



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.

En caso de sobredosis, comunicarse inmediatamente con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / (011) 4962-2247

Unidad de Toxicología del Hospital Posadas: (011) 4658-7777.

Presentaciones.

Artrait 15 mg: Envases x 5 frascos ampolla.

Artrait 20 mg: Envases x 4 frascos ampolla.

Artrait 25 mg Envases x 4 frascos ampolla.

Artrait 15 mg SC: Envases x 5 frascos ampolla

Artrait 20 mg SC: Envases x 5 frascos ampolla

CONSERVAR ENTRE 15 Y 30°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.412

Inyectable: Elaborado en E. de las Carreras 2469. Beccar (B1643AVK) - Buenos Aires - Argentina.

Directora Técnica: Telma Fiandrino, Farmacéutica.

T.R.B. PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Capital Federal.

trb pharma s.a.
[Signature]
JULIETA ROMANENCHI
APODERADA

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

d



14145

ARTRAIT®

(METOTREXATO 15 - 20 Y 25 MG)

SOLUCION INYECTABLE

ARTRAIT® SC

(METOTREXATO 15 - 20 MG)

SOLUCION INYECTABLE

ARTRAIT® 15 MG/2ML:

FRASCO AMPOLLA

Cada frasco-ampolla contiene: Metotrexato 15 mg, excipientes: Cloruro de Sodio, Agua para Inyectables, c.s.p, 2,00 ml

ARTRAIT® 20 MG/2,67 ML:

FRASCO AMPOLLA

Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato 20 mg, excipientes Cloruro de Sodio, Agua para Inyectables, c.s.p. 2,67 ml

ARTRAIT® 25 MG/1 ML :

FRASCO AMPOLLA

Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato 25 mg, excipientes Cloruro de Sodio, Hidróxido de Sodio c.s.p pH 8,9, Agua para Inyectables c.s.p 1,00 ml.

ARTRAIT® SC 15 MG/ 0,6 ML:

FRASCO AMPOLLA

Cada frasco-ampolla contiene: Metotrexato 15 mg, excipientes: Cloruro de Sodio, Agua para inyectables, c.s.p 0,60 ml

ARTRAIT® SC 20 MG/0,8 ML:

FRASCO AMPOLLA

Cada frasco-ampolla contiene: Metotrexato 20 mg, excipientes: Cloruro de Sodio, Agua para inyectables, c.s.p 0,80 ml

trb pharma s.a.
Julietta Romanenchi
JULIETA ROMANENCHI
APODERADA

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el 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.
- Este medicamento se le ha recetado solamente 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 o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

14145



Contenido del prospecto:

- 1 Qué es Artrait y para qué se utiliza
- 2 Qué necesita saber antes de usar Artrait
- 3 Cómo usar Artrait
- 4 Posibles efectos adversos
- 5 Conservación de Artrait

1. Qué es Artrait y para qué se utiliza

Artrait es un medicamento que tiene las siguientes propiedades:

- interfiere con el crecimiento de ciertas células del cuerpo que se multiplican rápidamente (agente antitumoral).
- reduce las reacciones indeseadas del propio mecanismo de defensa del organismo (inmunosupresor)
- tiene efectos antiinflamatorios

Artrait se utiliza en pacientes con:

- artritis reumatoide activa (AR) en pacientes adultos.
- formas poliartríticas (cuando están implicadas cinco o más articulaciones) de artritis idiopática juvenil activa y grave (AIJ) cuando la respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ha sido inadecuada.
- psoriasis incapacitante recalcitrante grave, que no responde adecuadamente a otras formas de tratamiento como fototerapia, PUVA y retinoides, y psoriasis grave que afecte a las articulaciones (artritis psoriásica) en pacientes adultos.

2. Qué necesita saber antes de usar Artrait

No use Artrait

- si es alérgico (hipersensible) al metotrexato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6.1),
- si tiene alguna enfermedad renal importante (su médico decide la gravedad de la enfermedad),
- si tiene alguna enfermedad hepática importante (su médico decide la gravedad de su enfermedad),
- si tiene trastornos del sistema que forma los componentes de la sangre, -si ha aumentado el consumo de alcohol, -si tiene el sistema inmunitario alterado,
- si tiene infecciones existentes graves, por ej. tuberculosis y VIH -si tiene úlceras digestivas,
- si está embarazada o en periodo de lactancia (ver sección "Embarazo y lactancia),
- si recibe al mismo tiempo vacunas con organismos vivos.

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANEGLI
APODERADA

trb pharma s.a.
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

e



Advertencias y precauciones:

Consulte con su médico o farmacéutico antes de usar Artrait si usted

14145

- tiene diabetes mellitus tratada con insulina
- tiene infecciones crónicas inactivas (p. ej., tuberculosis, hepatitis B ó C, herpes (herpes zoster))
- tiene o ha tenido alguna enfermedad del hígado o riñón
- tiene problemas con la función pulmonar
- tiene sobrepeso grave -tiene acumulación anormal de líquidos en el abdomen o en la cavidad situada entre los pulmones y la pared torácica (ascitis, derrame pleural)
- está deshidratado o padece alguna afección que pueda producir deshidratación (vómitos, diarrea, estomatitis).

El tratamiento se administra una vez a la semana. La administración incorrecta de metotrexato puede producir efectos adversos graves, incluyendo efectos adversos potencialmente letales. Lea el apartado 3 de este prospecto con mucha atención.

Si ha tenido problemas de piel después de una radioterapia (dermatitis inducida por radiación) y quemaduras solares, estas afecciones pueden reaparecer durante el tratamiento con metotrexato (reacción de memoria).

Niños, adolescentes y pacientes de edad avanzada

Las instrucciones de administración dependen del peso corporal del paciente. No se recomienda el uso en niños menores de 3 años debido a que la experiencia con este grupo de edad es insuficiente.

Los niños y pacientes de edad avanzada en tratamiento con Artrait deben seguir un control médico particularmente frecuente, para identificar los posibles efectos adversos lo más pronto posible.

La dosis para los pacientes de edad avanzada debe ser relativamente baja, debido a una función hepática y renal reducidas por la edad y reservas bajas de folatos.

Medidas de precaución especiales durante el tratamiento con Artrait

Artrait solo debe ser recetado por médicos con experiencia suficiente en el tratamiento con Artrait de la enfermedad que padece.

Las alteraciones cutáneas producidas por psoriasis pueden empeorar durante el tratamiento con Artrait si al mismo tiempo se expone a radiación UV.

Exploraciones de seguimiento y precauciones recomendadas:

Aunque Artrait se administre a dosis bajas, se pueden producir efectos adversos graves. Para diagnosticarlos lo antes posible, su médico debe realizarle controles regulares y pruebas de laboratorio.

Antes de comenzar el tratamiento: Antes de iniciar el tratamiento, su médico puede realizarle análisis de sangre y comprobar el buen funcionamiento de los riñones y el hígado. También puede realizarse una radiografía de tórax. Pueden realizarse también más pruebas durante o después del tratamiento. No falte a sus citas para los análisis de sangre.

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

Otros medicamentos y Artrait

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o puede tomar otros medicamentos.

Recuerde informar a su médico sobre su tratamiento con Artrait si le han recetado otro medicamento cuando todavía está en tratamiento.

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANERACII
APODERADA

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



54145

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

- otros tratamientos para la artritis reumatoide o la psoriasis, tales como leflunomida, sulfasalacina (también utilizada para la colitis ulcerosa), aspirina, fenilbutazona o amidopirina.
- alcohol (debe evitarse)
- vacunas de virus vivos
- azatioprina (utilizada para prevenir el rechazo después de un trasplante de órgano)
- retinoides (utilizados para tratar psoriasis y otras enfermedades de la piel)
- medicamentos anticonvulsivantes (previenen las crisis)
- tratamientos contra el cáncer -barbitúricos (ayudan a dormir)
- tranquilizantes -anticonceptivos orales
- probenecid (contra la gota)
- antibióticos -pirimetamina (utilizada para prevenir y tratar la malaria)
- preparados vitamínicos que contienen ácido fólico
- inhibidores de la bomba de protones (utilizados para tratar la acidez de estómago o las úlceras)
- teofilina (utilizada para tratar el asma)

Artrait con los alimentos y alcohol

Durante el tratamiento con Artrait debe evitarse el consumo de alcohol y el consumo excesivo de café, bebidas que contengan cafeína y té negro.

Debe asegurarse la ingestión de gran cantidad de líquidos durante el tratamiento con Artrait, ya que la deshidratación (reducción del agua del organismo) puede aumentar la toxicidad de Artrait.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Embarazo No use Artrait durante el embarazo o si está intentando quedarse embarazada.

Metotrexato puede producir defectos de nacimiento, daños al feto o producir abortos espontáneos, por lo que es muy importante que no se administre a pacientes embarazadas o que estén intentando quedarse embarazadas. En las mujeres en edad fértil se debe descartar el embarazo con las medidas apropiadas, por ejemplo con un test de embarazo, antes de iniciar el tratamiento.

Debe evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con metotrexato y durante al menos 6 meses tras la finalización del tratamiento. Por tanto, deberá utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo este periodo (ver sección "Tenga especial cuidado con Artrait").

Si usted se queda embarazada durante el tratamiento, deberá recibir información acerca del riesgo de los efectos perjudiciales para el niño durante el tratamiento.

Si desea quedarse embarazada, debe consultar a su médico quien puede enviarle a un especialista antes de iniciar el tratamiento planificado, ya que el metotrexato puede causar daños genotóxicos, lo que significa que el medicamento puede producir mutación genética.

Lactancia No debe amamantar al niño durante el tratamiento, ya que el metotrexato pasa a la leche materna. Si su médico considera que el tratamiento con metotrexato es absolutamente necesario, se debe interrumpir la lactancia materna.

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENCHI
APODERADA

trb pharma s.a.
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

Fertilidad del varón El metotrexato puede ser genotóxico. Ello significa que el medicamento puede producir mutación genética.

404945



El metotrexato puede afectar al espermatozoides y a la producción de óvulos con el potencial de producir defectos de nacimiento. Por tanto, debe evitar tener hijos mientras esté tomando metotrexato y durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento. Como el tratamiento con metotrexato puede producir infertilidad, podría ser aconsejable para los hombres considerar la posibilidad de conservar el espermatozoides antes de comenzar el tratamiento (ver sección "Advertencias y precauciones").

Conducción y uso de máquinas

Durante el tratamiento con Artrait pueden aparecer efectos adversos que afectan al sistema nervioso central, tales como cansancio y mareos. Por tanto, en algunos casos, puede verse afectada la capacidad de conducir vehículos y/o manejar máquinas. Si se siente cansado o mareado, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

Artrait contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis semanal; esto es esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Artrait

Artrait solo debe ser prescrito por médicos familiarizados con las diferentes características del medicamento y su modo de acción.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Artrait indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

Artrait se administra solamente una vez a la semana. Junto con su médico puede decidir un día adecuado de la semana, cada semana que reciba su inyección.

La administración incorrecta de Artrait puede originar efectos adversos graves, incluyendo efectos adversos potencialmente letales.

La dosis recomendada es:

Posología en pacientes con artritis reumatoide:

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez por semana. Artrait se administra en una sola aplicación en forma de inyección bajo la piel, en un músculo o en una vena (ver sección "Método y duración de la administración").

Si esto no es suficiente y si tolera bien el medicamento, las dosis de Artrait pueden aumentarse. La dosis media semanal es de 15-20 mg. Por lo general, no se debe superar una dosis semanal de 25 mg de Artrait. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, si es posible, la dosis debe ser reducida gradualmente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Uso en niños y adolescentes

Posología en niños y adolescentes con formas poliartriticas de artritis idiopática juvenil La dosis recomendada es de 10-15 mg/m² de superficie corporal por semana. En casos de respuesta inadecuada, dosis semanal puede aumentarse hasta 20 mg/m² de superficie corporal por semana. Sin embargo se deben realizar controles periódicos más a menudo. Como hay muy pocos datos sobre la administración intravenosa (en vena) en niños y adolescentes, solo se debe administrar mediante inyección subcutánea (bajo la piel) o intramuscular (en el músculo).

No se recomienda el uso en niños menores de 3 años, ya que la experiencia en este grupo de edad es insuficiente.

trb pharma s.a.
Julietta Romanenchi
JULIETA ROMANENCHI
APODERADA

trb pharma s.a.
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

Adultos con formas graves de psoriasis vulgar o artritis psoriásica:

14145



Se recomienda administrar una dosis de prueba de 5-10 mg para evaluar los posibles efectos nocivos.

Esta dosis se puede administrar por vía subcutánea (bajo la piel), intramuscular (en el músculo) o intravenosa (en vena).

Si una semana más tarde no se han observado cambios en el recuento sanguíneo, el tratamiento continuará con una dosis de aproximadamente 7,5 mg. La dosis se puede aumentar de forma progresiva (en etapas de 5-7,5 mg por semana y controlando el recuento sanguíneo) hasta obtener los resultados terapéuticos deseados. Generalmente, no se debe sobrepasar una dosis semanal de 30 mg.

Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis se deberá reducir semanalmente hasta alcanzar la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible para el paciente.

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis menores.

Método y duración de la administración

El médico determinará la duración del tratamiento. ¡Artrait se inyecta una vez por semana! Se recomienda especificar un día determinado de la semana como "día de la inyección".

Artrait se administra en forma de inyección bajo la piel, en músculo o en vena; en niños y adolescentes no se debe administrar por vía intravenosa.

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

Artritis reumatoide Generalmente se puede esperar una mejoría de los síntomas al cabo de 4-8 semanas de tratamiento. Los síntomas pueden volver a aparecer tras la interrupción del tratamiento con Artrait.

Formas graves de psoriasis vulgar y artritis psoriásica (psoriasis artropática)

Generalmente, la respuesta al tratamiento se puede esperar al cabo de 2-6 semanas. Dependiendo del cuadro clínico y de los cambios de los parámetros de laboratorio, se continuará o interrumpirá el tratamiento.

Al inicio de su tratamiento, Artrait puede ser inyectado por personal sanitario. Sin embargo, puede que su médico decida que es bueno para usted aprender a auto inyectarse Artrait bajo la piel. Recibirá formación apropiada para hacer esto. Bajo ninguna circunstancia debe intentar auto inyectarse a menos que le hayan entrenado para ello.

Si usa más Artrait del que debiera

Siga las instrucciones de administración indicadas por su médico. No cambie la dosis por su cuenta.

Si sospecha que usted (o alguien más) ha administrado demasiada cantidad de Artrait, contacte con su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente o consulte al Servicio de Información Toxicológica, teléfono 91 562 04 20. Ellos decidirán qué medidas tomar en función de la gravedad de la intoxicación.

Una sobredosis con metotrexato puede producir reacciones tóxicas graves. Los síntomas de sobredosis pueden incluir hemorragias o hematomas, debilidad inusual, llagas en la boca, náuseas, vómitos, heces negras o con sangre, tos con sangre o vómito parecido a los posos de café, y disminución de la producción de orina. Ver sección 4.

Lleve el medicamento consigo si acude al médico o a un hospital.

trb pharma s.a.

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGGHI
APODERADA

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

04145



El antídoto en caso de sobredosis es el folinato cálcico.

Si olvidó usar Artrait

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, continúe utilizando la dosis recetada. Si tiene dudas, consulte a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Artrait

No debe interrumpir el tratamiento con Artrait a menos que se lo haya indicado su médico. Si sospecha efectos adversos graves, consulte inmediatamente con su médico.

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.

Informe inmediatamente a su médico si presenta debilidad repentina, dificultad para respirar, hinchazón de los párpados, cara o labios, erupción 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, generalmente, malestar, tos irritante y seca, dificultad para respirar, sensación de falta de aire en reposo, dolor en el pecho o fiebre)
- 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 en heces
- Pequeñas manchas rojas en la piel
- Fiebre
- Coloración amarilla de 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
- Alteración cerebral

También se han comunicado los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes:

Pérdida del apetito, náuseas (sintiendo mareos), vómitos, dolor de tripa, inflamación y úlceras en la boca y la garganta, y aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas Formación disminuida de células sanguíneas con un descenso en los leucocitos y/o glóbulos rojos y/o plaquetas (leucopenia, anemia, trombocitopenia), dolor de cabeza, cansancio, somnolencia, inflamación de los pulmones (neumonía) con tos seca no productiva, falta de aliento y fiebre, diarrea, enrojecimiento de la piel y picor.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas Disminución del número de células sanguíneas y plaquetas, mareo, confusión, depresión, convulsiones, inflamación de los vasos sanguíneos, daño pulmonar, úlceras y hemorragias en el tubo digestivo, trastornos hepáticos diabetes, disminución de proteínas en sangre, urticaria (sola) sensibilidad a la luz, coloración marrón de la piel, caída del pelo, incremento de los nódulos reumáticos herpes, psoriasis dolorosa, dolor muscular o de las articulaciones, osteoporosis (reducción de la masa ósea), inflamación y

trb pharma s.a.

JULIETA ROMANENCHI
APODERADA

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



10145

alérgicas graves, inflamación y úlceras en la vagina, cicatrización lenta de heridas, inflamación del saco alrededor del corazón, líquido en el saco alrededor del corazón, alteración grave de la visión, fluctuaciones del estado de ánimo, tensión arterial baja, coágulos de sangre, llagas en la garganta, interrupción de la respiración, asma, inflamación del tubo digestivo, heces con sangre, inflamación de las encías, digestión anormal, hepatitis aguda (inflamación del hígado), cambios de color en las uñas, acné, manchas rojas o púrpura debido a sangrado de vasos, fracturas de huesos, fallo renal, disminución o ausencia de orina, alteraciones de electrolitos, formación defectuosa de espermatozoides, alteraciones de la menstruación.

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas. Infecciones, insuficiencia grave de médula ósea, fallo hepático, glándulas inflamadas, insomnio, dolor, debilidad muscular, hormigueos, alteraciones del gusto (sabor metálico), inflamación del revestimiento del cerebro que produce parálisis o vómitos, ojos rojos, daño en la retina del ojo, líquido en los pulmones, vómitos con sangre, calenturas, proteínas en la orina, fiebre, pérdida del deseo sexual, problemas de erección, infección alrededor de las uñas, complicación grave del tubo digestivo, forúnculos, vasos sanguíneos pequeños en la piel, infecciones por hongos, daño de los vasos sanguíneos de la piel, flujo vaginal, infertilidad, aumento de las mamas en los hombres (ginecomastia).

Quando metotrexato se administra por vía intramuscular, pueden producirse frecuentemente en el lugar de la inyección efectos adversos locales (sensación de quemazón) o daño (formación de abscesos estériles, destrucción del tejido graso). La administración subcutánea de metotrexato es bien tolerada localmente. Solo se observaron reacciones locales leves en la piel, disminuyendo durante el tratamiento.

Metotrexato puede producir una reducción en el número de leucocitos y puede disminuir su resistencia a la infección. Si experimenta una infección con síntomas como fiebre y deterioro grave de su estado general, o fiebre con síntomas de infección local como dolor de garganta/faringitis/dolor en la boca o problemas urinarios, debe acudir a su médico inmediatamente. Se realizará un análisis de sangre para comprobar la posible reducción de leucocitos (agranulocitosis). Es importante informar a su médico sobre su medicación.

Metotrexato puede causar efectos adversos graves (en ocasiones peligrosos para la vida). Por tanto, su médico realizará pruebas para comprobar el desarrollo de anomalías sanguíneas (por ej. Leucocitos bajos, plaquetas bajas, linfoma) y cambios en el hígado y el riñón.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Artrait

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Conservar entre 15 y 30 °C

El producto debe utilizarse inmediatamente después de abrir el envase.

No debe utilizar Artrait si la solución no es transparente y contiene partículas.

Para un solo uso. Desechar cualquier resto de solución sin utilizar!. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. 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.

trb pharma s.a.
[Signature]
JUNETA ROMANENCO
APODERADA

trb pharma s.a.
[Signature]
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

14145



En caso de sobredosis, comunicarse inmediatamente con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / (011) 4962-2247

Unidad de Toxicología del Hospital Posadas: (011) 4658-7777.

Presentaciones.

Artrait 15 mg: Envases x 5 frascos ampolla.

Artrait 20 mg: Envases x 4 frascos ampolla.

Artrait 25 mg Envases x 4 frascos ampolla.

Artrait 15 mg SC: Envases x 5 frascos ampolla

Artrait 20 mg SC: Envases x 5 frascos ampolla

CONSERVAR ENTRE 15 Y 30°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.412

Inyectable: Elaborado en Nazarre 3446, - Buenos Aires - Argentina.

Directora Técnica: Telma Fiandrino, Farmacéutica.

T.R.B. PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Capital Federal.

trb pharma s.a.

JULIETA ROMANECHI
APODERADA

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

Proyecto de prospecto

14145



27 DIC 2016

**ARTRAIT® SC
METOTREXATO 15 Y 20 MG
SOLUCION INYECTABLE**

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI CUANTITATIVA:

ARTRAIT® SC 15 mg/ 0,6mL:

Cada frasco ampolla contiene (mg/ un)

Componentes	Cantidad por f. ampolla
Principio Activo	
Metotrexato como sal sódica	15,0 mg
Excipientes	
Cloruro de Sodio	3,71 mg
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0
Agua destilada (para inyectables) c.s.p.	0,60 mL

ARTRAIT® SC 20 mg/ 0,8 mL:

Cada frasco ampolla contiene (mg/ un):

Componentes	Cantidad por f. ampolla
Principio Activo	
Metotrexato como sal sódica	20,0 mg
Excipientes	
Cloruro de Sodio	4,95 mg
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0
Agua destilada (para inyectables) c.s.p.	0,80 mL

Acción terapéutica.

Antimetabolito

Clasificación ATC L01 BA01

Propiedades.

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANESCHI
APODLNAD



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, 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, 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 de 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 hiporrespuesta de células del bazo y la producción suprimida de IL-2. No obstante, otros laboratorios no han podido demostrar efectos similares. En pacientes con artritis reumatoidea, los efectos de metotrexato sobre la inflamación y sensibilidad de las articulaciones pueden ser observados ya desde las 3 a 6 semanas. Aunque metotrexato mejora claramente los síntomas de inflamación (dolor, hinchazón, rigidez), no hay evidencia que produzca remisión de la artritis reumatoidea ni que tenga 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.

Farmacocinética.

Distribución. 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 μ moles/litro, 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

trb pharma s.a.
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGI
APODERADA



plasma por varios compuestos incluyendo sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol y fenitoína.

Metotrexato no penetra la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas cuando es administrado por vía parenteral. Altas concentraciones de la droga en fluido cerebro espinal pueden ser alcanzadas por la administración intratecal. 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. 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.

Vida media. La vida media terminal informada para 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/m²).

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

trb pharma s.a.
 ROSALBA ROMANENGI
 APODERADA



- 03945

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.

Indicaciones.

Psoriasis

El Metotrexato está indicado en el control sintomático de la Psoriasis avanzada, recalcitrante, resistente a otras terapias, pero únicamente si se ha llegado al diagnóstico mediante biopsia. Es fundamental tener en claro que la aparición de psoriasis no se debe a una enfermedad concomitante que afecte la respuesta inmune.

Artritis reumatoidea

El Metotrexato está indicado en el manejo de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa y severa, o en niños con artritis reumatoidea juvenil poliarticular, siempre y cuando estos últimos no hayan presentado mejorías en respuesta al tratamiento con AINES.

Se pueden utilizar concomitantemente con Metotrexato, algunos AINES o bajas dosis de esteroides, aunque la posibilidad de toxicidad resultante de la combinación no ha sido estudiada en profundidad.

Se puede discontinuar la terapia con esteroides en aquellos pacientes que responden al tratamiento con Metotrexato. El uso simultáneo de Metotrexato con Oro, Penicilamina, Hidroxicloroquina, Sulfasalazina u otros agentes citotóxicos, no ha sido estudiado en profundidad, y puede aumentar la posibilidad de efectos adversos.

Dosificación y Administración.

Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares. Metotrexato deberá ser administrado por vía subcutánea en dosis de 15 a 30 mg diariamente durante 5 días

=04000



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 ha 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 $3,3 \text{ mg/m}^2$, en combinación con prednisona 60 mg/m^2 , 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 por vía subcutánea en dosis de $30 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$. Si llega a ocurrir una recaída, se puede obtener usualmente una reanudación de la remisión repitiendo el régimen de inducción inicial.

1.- *Psoriasis y artritis reumatoidea.* Los pacientes deberán estar bien informados de los riesgos involucrados y estar bajo constante supervisión médica (ver Precauciones). Se deberá realizar al paciente antes, durante y luego de comenzar el tratamiento un historial de la función renal, hepática, hematológica y pulmonar, revisión clínica y análisis de laboratorio (ver Precauciones). Se deberán tomar precauciones para evitar

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANZIGHI
APODERADA



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.

2.- *Psoriasis*. La dosis de comienzo recomendada es 10 a 25 mg/semana como única dosis por vía subcutánea 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.

3.- *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 15 -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. Metotrexato está contraindicado en embarazadas. 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.

trb pharma

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a. -
JULIETA ROMANEAGHI
APODERADA

74945



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. 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 de metotrexato no ha sido bien estudiada en individuos ancianos. Debido a que en esta población existe disminución de las funciones hepática y renal así como 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. 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.

trb pharma s.c.
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

Farm. TELMA M. FIANDRINO
JULIETA ROMANENGLI
APODERADA



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. 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.

No se concluyeron los estudios en animales. Existe evidencia de que metotrexato causa daño en cromosomas de células somáticas animales y en las células de la medula ósea humana. La significancia clínica es aún incierta.

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

El metotrexato causa embriotoxicidad, abortos, y defectos fetales en humanos.

También causó dificultad en la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en humanos durante y luego de un corto período de terminada la terapia.

Uso durante el embarazo y la lactancia. Para psoriasis y artritis reumatoidea, el metotrexato está comprendido en la categoría X.

Advertencias.

Este medicamento deberá ser prescripto únicamente por profesionales médicos con conocimiento y experiencia en terapias antimetabolito.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas tóxicas (y eventualmente fatales):

trb pharma s.a.
Farm. TELMA M. PIANDRINO
DIRECCIÓN TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGO
APROBADA

-24248



del tratamiento, incluso a bajas dosis. No es siempre reversible, habiéndose reportado muertes.

Síntomas de enfermedad pulmonar, como tos seca persistente, no productiva, pueden requerir interrupción del tratamiento y una subsiguiente investigación.

Se han reportado casos de diarrea severa y estomatitis ulcerosa, que han obligado a suspender el tratamiento; de lo contrario puede evolucionar a enteritis hemorrágica y posterior muerte por perforación intestinal.

Se han observado casos de linfomas malignos, que han entrado en remisión una vez suspendido el tratamiento con Metotrexato, particularmente si se trataba de dosis bajas.

En caso de que no se produzca la remisión luego de interrumpir el tratamiento, se deberá consultar con un oncólogo para determinar el tratamiento adecuado.

Como otras drogas citotóxicas, el Metotrexato puede inducir un Síndrome de Lisis Tumoral en pacientes con tumores de alto índice de crecimiento.

Se han reportado severas reacciones dérmicas al tratamiento con Metotrexato, incluso fatales en algunos casos, sea cual fuere la vía de administración.

Pueden presentarse casos de infecciones oportunistas fatales, especialmente Neumonitis por Pneumocystis carinii.

Administración de Metotrexato junto a un régimen de radioterapia, puede aumentar el riesgo de osteonecrosis y/o necrosis de tejidos blandos.

Reacciones Adversas.

En general la incidencia y severidad de las reacciones adversas agudas están relacionadas con la dosis y frecuencia de la administración. Las reacciones más serias están descritas más adelante, divididas según cada sistema orgánico.

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas incluyen estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas, y dolor abdominal. Otras reacciones frecuentemente informadas fueron malestares, fatiga, fiebre intermitente, vértigos y disminución de la resistencia a las infecciones.

Otras reacciones adversas son las que se describen a continuación.

Sistema gastrointestinal. Gingivitis, faringitis, estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, hematemesis, melena, sangrado y ulceración gastrointestinal, enteritis.

Sistema pulmonar. Muerte por neumonitis intersticial, enfermedades crónicas obstructivas pulmonares.

Piel. Rash eritematoso, prurito, urticaria, fotosensibilidad, cambios pigmentarios, alopecia, equimosis, telangiectasias, acné, forunculosis.

d.
trb pharma S.A.
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma S.A.
JULIETA ROMANENGI
APODERADA

-14145



Sistema urogenital. Nefropatías severas o fallas renales, azotemia, cistitis, hematuria, ovogénesis o espermatogénesis defectiva, oligospermia transitoria, disfunción menstrual, descarga vaginal, infertilidad, abortos, defectos fetales.

Otras reacciones raras relacionadas o atribuidas al uso de metotrexato.

Artralgia/mialgia, diabetes, osteoporosis y muerte repentina. Se han informado pocos casos de reacciones anafilactoideas.

Reacciones adversas en el tratamiento de artritis reumatoidea.

- De mayor incidencia: tests de la función hepática elevados, náuseas, vómitos.
- De incidencia menor: estomatitis, trombocitopenia (recuento de plaquetas menor de 100.000/mm³).
- De incidencia rara: rash, prurito, dermatitis, diarrea, alopecia, leucopenia, pancitopenia, vértigos.

Otras reacciones menos comunes incluyen disminución del hematocrito, infección del tracto superior respiratorio, anorexia, artralgia, dolor torácico, tos, disuria, molestia visual, epistaxis, fiebre, infección, tinnitus, descarga vaginal.

Reacciones adversas en el tratamiento de psoriasis. Son similares a las informadas en artritis reumatoidea salvo la aparición de alopecia, fotosensibilización, quemaduras en las lesiones de la piel.

Interacciones medicamentosas.

Se deberá tener precaución en el uso de salicilatos y antiinflamatorios no esteroides 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 esteroides, 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 por períodos prolongados 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.

Los antibióticos orales tales como tetraciclinas, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro, pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato o interferir con la

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGGHI
APODERADA



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 de 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.

Sobredosis.

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.

En caso de sobredosis, comunicarse inmediatamente con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / (011) 4962-2247

Unidad de Toxicología del Hospital Posadas: (011) 4658-7777.

Presentaciones.

15 mg: Envases x 5 frascos ampolla

20 mg: Envases x 4 frascos ampolla

CONSERVAR ENTRE 15 Y 30°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 48.412

Elaborado en Nazarre 3446, Ciudad de Buenos Aires
Directora Técnica: Telma Fiandrino, Farmacéutica.

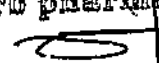
trb pharma s.a.
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

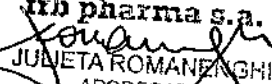
trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGI
APODERADA

~~14145~~



T.R.B. PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Capital Federal.

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.

JUNETA ROMANENGGHI
APODERADA

J

14145



INFORMACION PARA EL PACIENTE

ARTRAIT® SC METOTREXATO 15 Y 20 MG SOLUCION INYECTABLE

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea la Información para el Paciente que acompaña el producto ARTRAIT® SC solución inyectable antes de comenzar a utilizarlo y cada vez que repita la receta. Puede haber nueva información. El folleto no reemplaza la consulta médica sobre su condición médica o sobre su tratamiento.

Este medicamento le ha sido prescrito únicamente a usted. No le dé a nadie más ni lo use para otras enfermedades.

Antes de usar este medicamento lea detenidamente todo este prospecto

- Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo.
- Si tiene alguna duda adicional, consulte con su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otros. Puede dañarlos, aún si sus síntomas son iguales a los suyos.
- Si alguno de los efectos secundarios empeora, o si apareciera cualquier efecto secundario no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

Este prospecto contiene:

1. Qué es ARTRAIT® SC solución inyectable y para qué se usa.
2. Antes de usar . ARTRAIT® SC solución inyectable.
3. Cómo debo administrar ARTRAIT® SC solución inyectable.
4. Posibles efectos adversos.
5. Cómo conservar ARTRAIT® SC solución inyectable.
6. Más información.
7. Cuáles son los ingredientes que componen ARTRAIT® SC solución inyectable

1.- ¿Qué es ARTRAIT® SC solución inyectable y para qué se usa?

ARTRAIT® SC solución inyectable es un medicamento que contiene la sustancia activa Metotrexato.

El metotrexato es un medicamento anti-metabolito (medicamento que afecta a la forma en las células del cuerpo a crecer) y inmunosupresor (medicamento que reduce la actividad del

sistema inmune).
trb pharma s.a.
Farm. TELMA M. BIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANZINGHI
APODERADA



El metotrexato se utiliza para tratar la psoriasis grave (una enfermedad de la piel con parches engrosadas de piel roja inflamada, a menudo cubierto por escamas plateadas), cuando no ha respondido a otros tratamientos.

El Metotrexato está indicado en el manejo de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa y severa, o en niños con artritis reumatoidea juvenil poliarticular, siempre y cuando estos últimos no hayan presentado mejorías en respuesta al tratamiento con AINES

2.- Antes de usar ARTRAIT® SC

No se le dará ARTRAIT® SC inyección si :

- es alérgico (hipersensible) a metotrexato o cualquiera de los demás componentes de la fórmula.
- tiene problemas renales o hepáticos significativos
- han dicho que tiene (o cree que tiene) un trastorno de la sangre tales como los bajos niveles de glóbulos blancos, glóbulos rojos (anemia) o plaquetas
- tiene cualquier tipo de infección
- su sistema inmunológico no está funcionando tan bien como debería

Dígale a su médico si cualquiera de lo anterior se aplica a usted antes de utilizar este medicamento

Tenga especial cuidado con ARTRAIT® SC si :

- tiene úlcera de estómago o colitis ulcerosa (inflamación y ulceración de los intestinos)
- tiene una infección
- tiene problemas renales leves
- tiene una condición médica que causa una acumulación de líquido en el revestimiento de sus pulmones o en el abdomen (el fluido deberá ser drenado antes de iniciar el tratamiento con metotrexato)
- Le están realizando radioterapia (riesgo de daños en los tejidos y el hueso se puede aumentar)
- Va a recibir algún tipo de vacuna

Dígale a su médico si cualquiera de lo anterior se aplica a usted antes de utilizar este medicamento.

Cuidados especiales también se tendrá en los niños, los ancianos y en las personas que están en una mala condición física.

trb pharma
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENCHI
APODERADA



Infórmele a su médico sobre todas las medicinas que toma.

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Hay algunos medicamentos que no deben tomarse conjuntamente y otros medicamentos que pueden necesitar un cambio de dosis si se toman conjuntamente.

Informe siempre a su médico, si, además de ARTRAIT® SC, está tomando algunos de los medicamentos siguientes:

- medicamentos no esteroides anti-inflamatorios por ejemplo, ibuprofeno (medicamentos tomados para el alivio del dolor)
- aspirina o medicamentos similares (conocidos como salicilatos)
- omeprazol, esomeprazol y pantoprazol (medicamentos utilizados para reducir el producción de ácido del estómago)
- diuréticos
- medicamentos para la diabetes (incluyendo insulina)
- antibióticos como las penicilinas, sulfonamidas, cotrimoxazol, trimetoprima, tetraciclina, cloramfenicol y ácido para-aminobenzoico
- fenitoína (medicamento de uso frecuente para tratar la epilepsia)
- suplementos vitamínicos que contienen ácido fólico
- probenecid (medicamento utilizado para tratar la gota)
- óxido nitroso (utilizado para la anestesia general y el alivio del dolor)
- retinoides, como acitretina (un medicamento utilizado para tratar la psoriasis) o isotretinoína (usados para tratar el acné severo)
- otros medicamentos que pueden causar daño a los riñones
- otros medicamentos que pueden causar daño al hígado
- vacunas de virus vivos
- mercaptopurina (medicamento utilizado en el tratamiento de cáncer de células de la sangre)
- teofilina (medicamento utilizado en el tratamiento del asma)

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.

JULIETA ROMANANGHI
APODERADA

54945



El uso de metotrexato de inyección y el consumo de alcohol

No beba alcohol mientras esté en tratamiento con metotrexato, el alcohol aumenta el riesgo de daño hepático.

Embarazo y lactancia

Dígale a su médico si usted está embarazada, tratando de quedar embarazada, en período de lactancia antes de utilizar este medicamento.

Este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo.

Las madres no deben amamantar durante el tratamiento con metotrexato.

Debido al riesgo de defectos de nacimiento, la concepción debe evitarse durante el tratamiento con metotrexato y durante al menos 6 meses después de suspender el tratamiento.

Pregúntele a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas si experimenta cualquier efecto secundario (por ejemplo, mareos, somnolencia o visión borrosa), que puede disminuir su capacidad para hacerlo.

3.- ¿Cómo debo administrar ARTRAIT® SC ?

- Utilice ARTRAIT® SC solución inyectable exactamente como se lo prescribieron.

Este medicamento debe ser administrado por vía subcutánea.

Su médico le indicará la dosis correcta ARTRAIT® SC solución inyectable para usted y cómo se la debe aplicar.

La dosis de ARTRAIT® SC solución inyectable que le ha asignado su médico dependerá de la enfermedad a tratar.

Antes de iniciar el tratamiento, su médico puede realizar exámenes de sangre para verificar los niveles de células de su sangre, y también para comprobar el buen funcionamiento de los riñones y el hígado.

También puede solicitar una radiografía de tórax. Otras pruebas también se pueden hacer durante y después del tratamiento.

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.

JULIETA ROMANEXCHI
APODERADA



4.- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos con ARTRAIT® SC ?

Efectos adversos graves

Si observa cualquiera de las siguientes situaciones, informe a su médico de inmediato:

- Reacción alérgica grave - usted puede experimentar una erupción cutánea con picazón repentina (urticaria), hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta (que puede causar dificultad para tragar o respirar), y usted puede sentir que se va a desmayar
- inflamación del pulmón con disnea - usted puede desarrollar una tos persistente, experimentan dolor o dificultad para respirar, o llegar a ser sin aliento.
- Los síntomas de una infección, por ejemplo, fiebre, escalofríos, dolores musculares, dolor de garganta
- sangrado inesperado por ejemplo, encías sangrantes, sangre en la orina o en el vómito o la aparición de hematomas inesperados o los vasos sanguíneos rotos
- heces alquitranadas
- dolor en la boca, sobre todo si usted tiene un número de úlceras o ampollas en el interior de la boca o en la lengua
- erupciones en la piel o ampollas en las superficies de los ojos, la nariz, la vagina o el ano)
- Diarrea
- debilidad en un lado del cuerpo
- Debilidad en las piernas que se extiende a las extremidades superiores y la cara, lo que puede resultar en parálisis
- dolor abdominal, heces grasas, vómitos
- dolor en el pecho (que puede ser debido a problemas cardíacos o pulmonares)

Estos son los efectos secundarios graves. Es posible que necesite atención médica urgente.

Efectos adversos leves a moderados

Si observa cualquiera de las siguientes situaciones, informe a su médico tan pronto como sea posible:

- Presión arterial baja (usted puede sentirse débil)
- visión borrosa
- mareo
- dificultad / imposibilidad de hablar
- debilidad muscular

fib pharma s.a.
 Farm. TELMA M. FIANDRINO
 DIRECTORA TÉCNICA
 GERENTE CONTROL DE CALIDAD

fib pharma s.a.
 JULIETA ROMANZINGHI
 APODERADA



- Siente la necesidad de beber más de lo habitual (diabetes)
- huesos anormalmente fácilmente rotos (osteoporosis)
- dolor o enrojecimiento de los vasos sanguíneos (vasculitis)
- picazón, contusiones, forúnculos
- aumento de la sensibilidad a la luz solar
- acné
- color amarillento de la piel y la esclerótica de los ojos (ictericia)
- dolor en el estómago, caderas o el abdomen
- puede que tenga que orinar con más frecuencia de lo normal, lo que puede ser doloroso (cistitis)
- dolores de cabeza
- somnolencia
- sensación general de cansancio o malestar
- disminución del apetito, sensación de malestar
- períodos irregulares en las mujeres
- pérdida de cabello
- efectos sobre el aprendizaje y la memoria
- zumbido en los oídos
- dolor articular y muscular
- coágulo de sangre que causa dolor, hinchazón o enrojecimiento (cerebral, venosa profunda, la retina vena o vena arterial)
- alteraciones del estado de ánimo
- inflamación de los pulmones, lo que provoca falta de aliento, tos
- culebrilla (herpes zóster)

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

Efectos sobre la fertilidad

El tratamiento con metotrexato puede reducir la fertilidad en hombres y mujeres. La fertilidad vuelve a la normalidad después de suspender el tratamiento con metotrexato.

“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”*

trb pharma s.a.
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.
Julietta Romanzighi
JULIETA ROMANZIGHI
APODERADA

-14145



5.- ¿Cómo debo conservar ARTRAIT® SC ?

Conserve ARTRAIT® SC solución inyectable a temperatura ambiente , entre 15° y 30°C, al abrigo de la luz.

Deseche de manera segura ARTRAIT® SC una vez que el producto haya expirado.

Mantenga ARTRAIT® SC y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6.- Más información sobre ARTRAIT® SC:

A veces los medicamentos se prescriben para condiciones que no se mencionan en los prospectos con Información para el Paciente. No utilice ARTRAIT® SC solución inyectable para una condición para la cual no se lo haya prescripto.

Este prospecto sintetiza la información más importante sobre ARTRAIT® SC . Si Ud. desea obtener más información hable con su médico. Ud. también le puede preguntar a su médico o farmacéutico por información sobre ARTRAIT® SC solución inyectable que está destinada a los profesionales.

7.- ¿Cuáles son los ingredientes que componen ARTRAIT® SC solución inyectable ?

ARTRAIT® SC 15 mg/ 0,6mL:

Cada frasco ampolla contiene (mg/ un)

Principio activo: . Metotrexato como sal sódica 15,0 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 3,71 mg, Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,0 y agua destilada c.s.p. 0,6 mL.

ARTRAIT® SC 20 mg/ 0,8mL:

Cada frasco ampolla contiene (mg/ un)

Principio activo: . Metotrexato como sal sódica 20,0 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 4,95 mg, Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,0 y agua destilada c.s.p. 0,8 mL.

Presentaciones:

15 mg: Envases x 5 frascos ampolla

20 mg: Envases x 4 frascos ampolla

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANEAGNI
APODCRV

48412



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.412

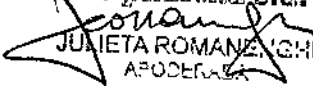
Elaborado en Nazarre 3446, Ciudad de Buenos Aires

Directora Técnica: Telma Fiandrino, Farmacéutica.

T.R.B. PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Capital Federal

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.

JULIETA ROMANELCHI
APODERADA

PROYECTO DE RÓTULO

4411



ARTRAIT® SC
METOTREXATO 15 mg/ 0,6 mL
SOLUCION INYECTABLE

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada frasco contiene (mg/un)

Componentes	Cantidad por f. ampolla
Principio Activo	
Metotrexato como sal sódica	15,0 mg
Excipientes	
Cloruro de Sodio	3,71 mg
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0
Agua destilada (para inyectables) c.s.p.	0,60 mL

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR ENTRE 15 Y 30°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 48.412

Elaborado en Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Telma Fiandrino, Farmacéutica.
T.R.B. PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Capital Federal.

trb pharma S.A.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

Envases conteniendo 5 frascos ampolla

trb pharma S.A.
JULIETA ROMANENGI
APODERADA

14145



PROYECTO DE RÓTULO

**ARTRAIT® SC
METOTREXATO 20 mg/ 0,8 mL
SOLUCION INYECTABLE**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada frasco contiene (mg/un):

Componentes	Cantidad por f. ampolla
Principio Activo	
Metotrexato como sal sódica	20,0 mg
Excipientes	
Cloruro de Sodio	4,95 mg
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 7,0 9,0
Agua destilada (para inyectables) c.s.p.	0,80 mL

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR ENTRE 15 Y 30°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.412

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

Elaborado en Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Telma Fiandrino, Farmacéutica.

T.R.B. PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Capital Federal.

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANELIGHI
APODERADA