



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-40371630-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-40371630-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IVAX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ERVEMIN / METOTREXATE, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / METOTREXATE 2,5 mg; 7,5 mg; 10 mg y 15 mg - SOLUCIÓN INYECTABLE / METOTREXATE 5 mg / ml; aprobada por Certificado N° 44361.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS IVAX ARGENTINA S.A. propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada ERVEMIN / METOTREXATE, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / METOTREXATE 2,5 mg; 7,5 mg; 10 mg y 15 mg - SOLUCIÓN INYECTABLE / METOTREXATE 5 mg / ml; los nuevos proyectos de prospecto obrantes en los documentos IF-2020-84054146-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-84053980-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrantes en los documentos IF-2020-84054056-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-84054270-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44361, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2020-40371630-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.01.04 11:24:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.04 11:24:35 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

**ERVEMIN®
METOTREXATO
Comprimidos**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

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

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

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

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

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

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

ADVERTENCIAS

EL METOTREXATO DEBE SER UTILIZADO ÚNICAMENTE POR MÉDICOS CUYOS CONOCIMIENTOS Y EXPERIENCIA INCLUYAN EL USO DE TERAPIA CON ANTIMETABOLITOS DEBIDO A LA POSIBILIDAD DE REACCIONES TÓXICAS GRAVES (QUE PUEDEN SER FATALES): EL METOTREXATO DEBE UTILIZARSE ÚNICAMENTE EN ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS QUE PONEN EN PELIGRO LA VIDA, O EN PACIENTES CON PSORIASIS O ARTRITIS REUMATOIDE CON ENFERMEDAD GRAVE, RECALCITRANTE E INHABILITADORA QUE NO RESPONDE ADECUADAMENTE A OTRAS FORMAS DE TERAPIA.

SE HAN INFORMADO MUERTES CON EL USO DE METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DE LA MALIGNIDAD, PSORIASIS Y ARTRITIS REUMATOIDE.

LOS PACIENTES DEBEN SER MONITOREADOS ESTRECHAMENTE POR TOXICIDADES EN LA MÉDULA ÓSEA, HÍGADO, PULMÓN Y RIÑÓN. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

LOS PACIENTES DEBEN SER INFORMADOS POR SU MÉDICO DE LOS RIESGOS INVOLUCRADOS Y ESTAR BAJO CONTROL MÉDICO DURANTE LA TERAPIA.

1. Se ha informado que el metotrexato causa muerte fetal y / o anomalías congénitas. Por lo tanto, no se recomienda para mujeres en edad fértil a menos que exista evidencia médica clara de que los beneficios esperados superan los riesgos considerados. Las mujeres embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide no deben recibir metotrexato. (Ver CONTRAINDICACIONES).
2. La eliminación de metotrexato se encuentra reducida en pacientes con insuficiencia renal, ascitis o derrames pleurales. Dichos pacientes requieren un control especialmente cuidadoso de la toxicidad y requieren una reducción de la dosis o, en algunos casos, la suspensión de la administración de metotrexato.
3. Se han notificado casos de supresión de la médula ósea inesperadamente grave (a veces mortal), anemia aplásica y toxicidad gastrointestinal con la administración concomitante de metotrexato (generalmente en dosis altas) junto con algunos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones con otros medicamentos).
4. El metotrexato causa hepatotoxicidad, fibrosis y cirrosis, pero generalmente sólo después de un uso prolongado. De forma aguda, se observan con frecuencia elevaciones de las enzimas hepáticas. Estos suelen ser transitorios y asintomáticos, y tampoco parecen predecir una enfermedad hepática posterior. La biopsia de hígado después de un uso sostenido a menudo muestra cambios histológicos y se han informado fibrosis y cirrosis; estas últimas lesiones pueden no estar precedidas por síntomas o pruebas de función hepática anormales en la población con psoriasis. Por esta razón, generalmente se recomiendan biopsias hepáticas periódicas para pacientes psoriásicos que están bajo tratamiento a largo plazo. Las anomalías persistentes en las pruebas de función hepática pueden preceder a la aparición de fibrosis o cirrosis en la población con artritis reumatoide. (Ver PRECAUCIONES, Toxicidad en el sistema de órganos, Hepático).
5. La enfermedad pulmonar inducida por metotrexato es una lesión potencialmente peligrosa, que puede ocurrir de forma aguda en cualquier momento durante la terapia y que se ha informado en dosis tan bajas como 7,5 mg / semana. No siempre es completamente reversible. Los síntomas pulmonares (especialmente una tos seca y no productiva) pueden requerir la interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa.
6. La diarrea y la estomatitis ulcerosa requieren la interrupción del tratamiento; de lo contrario, pueden producirse enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal.
7. Los linfomas malignos, que pueden retroceder después de la suspensión del metotrexato, pueden ocurrir en pacientes que reciben metotrexato en dosis bajas y, por lo tanto, pueden no requerir tratamiento citotóxico. Primero suspenda el metotrexato y, si el linfoma no retrocede, se debe establecer el tratamiento apropiado.
8. Como otros medicamentos citotóxicos, el metotrexato puede inducir el "síndrome de lisis tumoral" en pacientes con tumores de crecimiento rápido. Las medidas farmacológicas y de apoyo adecuadas pueden prevenir o aliviar esta complicación.
9. Se han notificado reacciones cutáneas graves, en ocasiones mortales, después de dosis únicas o múltiples de metotrexato. Han ocurrido reacciones a los pocos días de recibir metotrexato por administración oral, intramuscular, intravenoso o intratecal. Se ha informado recuperación con la interrupción del tratamiento. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Toxicidad por sistema de clasificación de órganos, Piel).
10. Con el tratamiento con metotrexato pueden producirse infecciones oportunistas potencialmente mortales, especialmente neumonía por *Pneumocystis carinii*.
11. El metotrexato administrado concomitantemente con radioterapia puede aumentar el riesgo de necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis.

ACCION TERAPEUTICA

Metotrexato es un antimetabolito utilizado en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, psoriasis severa y artritis reumatoidea del adulto.
CÓDIGO ATC: L01B A01.

INDICACIONES

Quimioterapia antineoplásica

Metotrexato está indicado en el tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma).

Metotrexato está indicado en neoplasias hematológicas como:

- Leucemias agudas: metotrexato se usa como componente de varios regímenes quimioterapéuticos en el tratamiento de leucemias agudas, en especial de la leucemia aguda linfoblástica, tanto en la fase de consolidación/intensificación como sobre todo en la fase de mantenimiento asociado a la 6-mercaptopurina.

- Linfoma no Hodgkin: metotrexato se ha usado en terapia combinada sobre todo en los casos de linfomas de alto grado de malignidad. También se ha empleado en monoterapia en los linfomas cutáneos de células T, de bajo grado de malignidad (micosis fungoides).

Artritis

Metotrexato está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa y grave en pacientes adultos.

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

Psoriasis

Metotrexato está indicado en el tratamiento de la psoriasis discapacitante recalcitrante grave, que no responde adecuadamente a otras formas de terapia, tal como fototerapia, PUVA y retinoides, y artritis psoriásica grave en pacientes adultos.

Artritis reactiva

Metotrexato está indicado en artritis reactiva en las formas crónicas activas graves que no responden al tratamiento convencional con esteroides y/o AINEs.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

Metotrexato (ácido 4-amino-10-metil fólico) es un antimetabolito y un análogo del ácido fólico. El fármaco penetra en las células por medio de un sistema de transporte activo para los folatos reducidos y debido a una unión relativamente irreversible. Metotrexato inhibe la dihidrofolato-reductasa. Los dihidrofolatos deben ser reducidos a tetrahidrofolatos por esta enzima para poder ser utilizados como transportadores de grupos de un carbono en la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Por tanto, metotrexato interfiere en los procesos de síntesis, reparación y replicación celular del ADN. La afinidad de la dihidrofolato-reductasa por metotrexato es mucho mayor que su afinidad por el ácido fólico o el ácido dihidrofólico, por lo que incluso cantidades muy grandes de ácido fólico administradas simultáneamente no revertirán los efectos de metotrexato. El fármaco también parece provocar un aumento de los niveles de desoxiadenosina trifosfato intracelular, que se considera que inhibe la reducción ribonucleotídica y la polinucleótido-ligasa, enzima implicada en la síntesis y reparación del ADN.

Los tejidos de proliferación activa, tales como células neoplásicas, médula ósea, células fetales, mucosa bucal e intestinal, espermatozonios y células de la vejiga urinaria, son generalmente más sensibles a este efecto de metotrexato. Gracias al aumento de la

proliferación celular, metotrexato puede reducir las neoplasias malignas sin dañar irreversiblemente los tejidos normales.

En psoriasis, el grado de producción de células epiteliales en la piel se ve incrementado en gran medida respecto a la piel normal. En esta diferencia en los rangos de proliferación se basa el uso de metotrexato en el control de los procesos psoriásicos.

Metotrexato puede utilizarse en altas dosis, seguido de rescate con ácido fólico, como parte del tratamiento de pacientes con osteosarcoma no metastásico. Originariamente, el tratamiento con altas dosis de metotrexato se basaba en el concepto de rescate selectivo de los tejidos normales por parte del ácido fólico. Actualmente, existen indicios que sugieren que dosis altas de metotrexato pueden mejorar también la resistencia al metotrexato originada por deficiencias en el transporte activo, disminución de la afinidad al metotrexato de la dihidrofolato reductasa o incremento de los niveles de dihidrofolato reductasa como resultado de alteraciones genéticas o disminución de la poliglutamación del metotrexato. El mecanismo de acción no se conoce actualmente.

En cuanto al tratamiento de la artritis reumatoide, se puede utilizar metotrexato tanto en monoterapia como combinado con otras medidas. Aunque se desconoce el mecanismo preciso de acción, metotrexato ha sido clasificado como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad en el tratamiento de la artritis reumatoide.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

La absorción tras la administración oral parece depender de la dosis. Los niveles séricos máximos se alcanzan de una a cinco horas. En dosis de hasta 30 mg/m², metotrexato presenta generalmente una buena absorción, con una biodisponibilidad media aproximada del 60%. La absorción de dosis superiores a 80 mg/m² es considerablemente inferior, posiblemente debido a un efecto de saturación. No obstante, se ha detectado variabilidad en la absorción de metotrexato en sujetos con tratamiento oral debido a la denudación epitelial, cambios en la motilidad y alteraciones de la flora intestinal provocados por el fármaco. Los niveles plasmáticos máximos tras la administración oral son ligeramente inferiores a los alcanzados tras la administración intramuscular.

Distribución

Metotrexato compete con los folatos reducidos en el transporte activo a través de las membranas celulares mediante un sistema de transporte activo mediado por transportador. Con concentraciones plasmáticas superiores a 100 micromolar, el mecanismo de transporte mayoritario pasa a ser la difusión pasiva, mediante la cual se pueden conseguir concentraciones intracelulares efectivas. Su unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 50%.

Metotrexato se distribuye extensamente en los tejidos corporales y alcanza concentraciones máximas en riñón, vesícula biliar, bazo, hígado y piel. Metotrexato no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas cuando se administra por vía oral o parenteral.

Se han detectado pequeñas cantidades en la saliva y en la leche materna. El fármaco atraviesa la barrera placentaria.

El fármaco penetra lentamente en acumulaciones de líquido en el tercer espacio, como derrames pleurales, ascitis y edemas tisulares pronunciados.

Biotransformación

Con dosis bajas, metotrexato no parece metabolizarse de forma significativa; después de un tratamiento con dosis elevadas, metotrexato sufre metabolismo hepático e intracelular hasta formas poliglutamadas, que pueden volver a convertirse en metotrexato por la acción de hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y

timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de los poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante largos periodos de tiempo. El grado de retención y de prolongación de la acción del fármaco de estos metabolitos activos varía entre las diferentes células, tejidos y tumores. Una pequeña proporción de metabolización a 7-hidroxi metotrexato puede producirse con las dosis comúnmente prescritas. La acumulación de este metabolito puede ser significativa con las altas dosis utilizadas en el sarcoma osteogénico. La solubilidad en agua del 7-hidroxi metotrexato es de 3 a 5 veces inferior a la del fármaco original. Metotrexato es parcialmente metabolizado por la flora intestinal tras su administración oral.

La vida media final del metotrexato es aproximadamente de 3 a 10 horas para pacientes con psoriasis, artritis reumatoide o en tratamiento antineoplásico con bajas dosis (inferiores a 30 mg/m²). Para pacientes sometidos a altas dosis de metotrexato, la vida media final es de 8 a 15 horas.

En pacientes pediátricos tratados con metotrexato con leucemia linfoblástica aguda (6,3 a 30 mg/m²) o artritis idiopática juvenil (3,75 a 26,20 mg/m²), la vida media final se sitúa en un rango de 0,7 a 5,8 horas y 0,9 a 2,3 horas respectivamente.

Eliminación

La excreción renal es la principal ruta de eliminación, y depende de la dosis y de la vía de administración. Con la administración IV, se excreta en orina de forma inalterada en las 24 horas siguientes un 80-90% de la dosis administrada y, a continuación, se excreta el 1-2% de la dosis retenida diariamente. La excreción biliar es limitada (un 10% o menos de la dosis administrada). Se ha propuesto la existencia de recirculación enterohepática.

Los mecanismos por los que se lleva a cabo la excreción renal son la filtración glomerular y la secreción tubular activa. En pacientes psoriásicos tratados con dosis entre 7,5 y 30 mg, se ha observado una eliminación no lineal debido a la saturación de la reabsorción en los túbulos renales. El deterioro de la función renal, junto con la administración concomitante con fármacos tales como ácidos orgánicos débiles, que son también metabolizados mediante secreción tubular, puede incrementar considerablemente los niveles séricos de metotrexato. Existe una correlación excelente entre el aclaramiento de metotrexato y el aclaramiento de creatinina endógena.

El grado de aclaramiento de metotrexato varía ampliamente, disminuyendo generalmente a dosis elevadas. El retraso en el aclaramiento del fármaco se ha identificado como uno de los principales factores responsables de la toxicidad del metotrexato. Se ha postulado que la toxicidad del metotrexato en tejidos normales depende en mayor grado del tiempo de exposición al fármaco que del pico de nivel alcanzado. Cuando un paciente sufre un retraso en la eliminación del fármaco por tener insuficiencia renal, por derrame en un tercer espacio o por otras causas, las concentraciones séricas de metotrexato pueden permanecer elevadas durante un largo periodo de tiempo.

La posible toxicidad que cabría esperar con un régimen de dosis elevadas o un retraso en la excreción, se reduce con la administración de ácido fólico en la fase final de eliminación plasmática de metotrexato.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios realizados se determinó que la DL₅₀ por vía intraperitoneal era de 94 mg/kg para ratón y de 6 a 25 mg/kg para rata. La DL₅₀ por vía oral en ratas era de 180 mg/kg. En ratones se observó que la tolerancia al metotrexato se incrementaba con la edad. En perros, la dosis de 50 mg/kg por vía intravenosa fue letal. El sistema hemolinfopoyético y el tracto gastrointestinal son las dos dianas principales tras una dosis única de metotrexato.

Los efectos tóxicos tras la administración de dosis repetidas de metotrexato se estudiaron en ratones y en ratas. Los principales órganos diana del metotrexato en las especies animales mencionadas anteriormente fueron: el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal,

pulmón, hígado, riñones, testículos y piel. La tolerancia de los ratones a dosis repetidas de metotrexato aumenta con la edad.

Se ha evaluado el potencial carcinogénico de metotrexato en estudios con animales de experimentación, sin haberse obtenido resultados concluyentes. Aunque es evidente que metotrexato provoca daño cromosómico en células somáticas animales y células de médula ósea humana, la repercusión clínica de este hecho se desconoce.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Quimioterapia antineoplásica

Es posible la administración por vía oral de metotrexato a dosis de hasta 30 mg/m², pero dosis más altas se deben administrar por vía parenteral. A modo orientativo, se aconseja:

Neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma):

La dosis habitual para las neoplasias no metastásicas o las metastásicas de bajo riesgo es de 15-30 mg diarios administrados por vía oral durante 5 días y repetido cada 12-14 días según toxicidad.

La dosis total diaria se debe repartir en dos tomas administradas cada 12 horas. En función de la tolerancia del paciente, la toma diaria se puede dividir hasta en tres tomas al día administradas cada 8 horas.

Normalmente se administran de 3 a 5 ciclos de tratamiento. El tratamiento se evalúa mediante análisis cuantitativo de la gonadotropina coriónica en orina de 24 horas que debe regresar a valores normales o menores de 50 UI/día, normalmente después del tercer o cuarto ciclo. La resolución completa de las lesiones medibles, se alcanza normalmente de 4 a 6 semanas después. Normalmente se administran uno o dos ciclos de tratamiento con metotrexato después de alcanzar la total normalización de los valores de gonadotropina coriónica en orina. Para las neoplasias metastásicas de alto riesgo se han usado combinaciones de etopósido, metotrexato y actinomicina D.

Neoplasias hematológicas:

Leucemia aguda: por lo general el metotrexato administrado por vía oral se utiliza sólo una vez que se ha alcanzado la remisión de esta enfermedad, asociado a 6-mercaptopurina. La dosis de la fase de mantenimiento es de 20-30 mg/m² administrados por vía oral **una vez por semana** asociado a 6-mercaptopurina.

Linfoma no Hodgkin: el tratamiento del linfoma no Hodgkin de alto grado de malignidad con metotrexato oral es excepcional, dado que se suelen emplear combinaciones quimioterápicas con altas dosis intravenosas. En micosis fungoides la dosis en los estadios iniciales es de 5 a 50 mg por vía oral **una vez por semana**. En estadios avanzados se han administrado dosis más altas intravenosas asociadas a rescate con ácido fólico.

Advertencia importante sobre la posología de Ervemin comprimidos (metotrexato)

En el tratamiento de artritis, psoriasis y artritis reactiva, Ervemin comprimidos (metotrexato) **solo se debe tomar una vez a la semana**. Los errores de administración durante el uso de Ervemin comprimidos (metotrexato) pueden producir reacciones adversas graves, incluida la muerte. Lea con mucha atención esta sección del prospecto.

En el tratamiento de artritis, psoriasis y artritis reactiva, el médico debe especificar el día de la administración en la receta.

Artritis

Este medicamento se debe tomar una vez a la semana.

El médico debe especificar el día de la semana de la toma en la receta.

Artritis reumatoide: La dosis inicial para artritis reumatoide en adultos es de 7,5 mg **una vez a la semana**. El efecto terapéutico se alcanza normalmente en 6 semanas, con una mejora del estado del paciente después de 12 semanas o más. Si no se obtiene respuesta tras 6-8 semanas y no se ha observado la aparición de síntomas tóxicos, la dosis puede aumentarse de forma gradual en 2,5 mg por semana. Generalmente, la dosis óptima está entre 7,5 y 15 mg, no

debiendo exceder de 20 mg semanales. Si no se obtiene respuesta tras 8 semanas con la dosis máxima, el tratamiento con metotrexato debe interrumpirse.

Cuando se obtenga una respuesta al tratamiento, la dosis de mantenimiento se debe reducir a la menor dosis posible. La duración óptima del tratamiento no se conoce en este momento, pero datos provisionales indican que el efecto obtenido inicialmente persistirá durante al menos 2 años si se continúa con la dosis de mantenimiento. Cuando se interrumpe el tratamiento, los síntomas vuelven a aparecer al cabo de 3-6 semanas.

Posología en niños y adolescentes menores de 16 años con formas poliartéricas de artritis idiopática juvenil: La dosis inicial recomendada para artritis idiopática juvenil poliarticular es de 10-15 mg/m² **una vez a la semana** administrados por vía oral. En casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se puede incrementar hasta 15-20 mg/m² de superficie corporal/semana.

Los pacientes con artritis idiopática juvenil se derivarán a una unidad reumatológica especializada en el tratamiento de niños y adolescentes.

No está recomendado el uso en niños menores de 2 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia en esta población (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Psoriasis

Psoriasis y artritis psoriásica: La dosis inicial en adultos para psoriasis y artritis psoriásica es de 7,5 mg **una vez a la semana**. Se aumentará la dosis paulatinamente, pero por lo general, no deberá superar una dosis semanal de 25 mg de metotrexato. No obstante, las dosis superiores a 20 mg/semana se pueden asociar a un aumento significativo de la toxicidad, en especial mielosupresión. Se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 2 – 6 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, se reducirá la dosis paulatinamente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Artritis reactiva

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

Se recuerda al profesional sanitario que es muy importante que instruya al paciente en la toma del número correcto de comprimidos así como que le recuerde que la toma ha de hacerse 1 vez a la semana (no de forma diaria) e indicar al paciente que anote el día elegido para la toma semanal.

ARTRITIS REUMATOIDE, PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIÁSICA

La dosis inicial en adultos es de 7,5 mg **una vez a la semana**.

Posología inicial: 7,5 mg por semana

Posología aumentada: 10 mg por semana

ARTRITIS REACTIVA

La dosis recomendada es de 7,5 mg a 20 mg **una vez por semana**.

Posología inicial: 7,5 mg por semana

Posología máxima: 20 mg por semana

Uso en personas de edad avanzada

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

Uso en pacientes con ajustes de la dosis por insuficiencia renal

Metotrexato debe ser empleado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse como se indica a continuación:

| Aclaramiento de creatinina (ml/min) | % de dosis estándar que se debe administrar |
|-------------------------------------|---|
| >80 | Dosis completa |
| 80 | 75 |
| 60 | 63 |
| 50 | 56 |
| <50 | Uso de un tratamiento alternativo |

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Metotrexato deberá administrarse con gran precaución en pacientes con enfermedad hepática significativa previa o actual, especialmente si es debida al alcohol. Metotrexato está contraindicado si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Rescate con ácido fólico

En pacientes con artritis reumatoide, incluida la artritis idiopática juvenil de evolución poliarticular, o con psoriasis, el ácido fólico o el ácido folínico pueden reducir las toxicidades por metotrexato, tales como síntomas gastrointestinales, estomatitis, alopecia y enzimas hepáticas elevadas.

Antes de tomar un suplemento de folato, es aconsejable comprobar los niveles de B₁₂, especialmente en los adultos de más de 50 años, ya que la administración de folato puede enmascarar los síntomas de una carencia de B₁₂.

Forma de administración

La biodisponibilidad de metotrexato no se ve reducida con los alimentos por lo que se puede administrar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (ver sección Embarazo y Lactancia).
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina con valores inferiores a 50 ml/min).
- Pacientes con insuficiencia hepática si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl (85,5 µmol/l).
- Úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida.
- Vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos atenuados.
- Lactancia (ver Lactancia).

Aplicable únicamente a pacientes con psoriasis o artritis reumatoide:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

El médico debe especificar el día de la administración en la receta.

El médico se debe asegurar que los pacientes comprenden que Ervemin comprimidos (metotrexato) solo se debe tomar una vez a la semana.

Se debe informar a los pacientes la importancia de cumplir las tomas una vez a la semana.

Metotrexato debe ser utilizado con suma precaución y por facultativos que tengan experiencia con el medicamento.

Se han notificado toxicidades mortales relacionadas con la administración diaria involuntaria en lugar de semanal, en particular en pacientes ancianos.

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves (que pueden llegar a ser mortales), metotrexato debería ser utilizado solamente en enfermedades neoplásicas que pongan en riesgo la vida, o en pacientes con psoriasis, o artritis reumatoide grave, invalidante, que no responde adecuadamente a otras formas de tratamiento. Se han comunicado fallecimientos con el uso de metotrexato en neoplasias, psoriasis y artritis reumatoide. Por la posibilidad de reacciones tóxicas graves, el paciente debe estar informado por su médico de los riesgos que supone y debe estar bajo supervisión médica constante.

Los pacientes tratados con metotrexato deberían ser monitorizados estrechamente con el fin de detectar los efectos tóxicos lo antes posible. La evaluación básica debería incluir recuento hematológico completo, con recuento diferencial de plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas de infección por hepatitis B o C, pruebas de función renal, radiografía de tórax y biopsia hepática si fuera necesario.

Los efectos tóxicos pueden estar relacionados con la frecuencia o la dosis administrada, pero pueden aparecer a cualquier dosis y en cualquier momento del tratamiento. Muchas reacciones adversas son reversibles si se detectan precozmente. Cuando tales reacciones ocurren, la dosis deberá reducirse o ser suspendida, y adoptar las medidas correctoras apropiadas (ver SOBREDOSIFICACIÓN). Si se vuelve a iniciar el tratamiento con metotrexato, debe ser realizado con precaución, considerando la necesidad adicional de fármacos y con especial atención a la posible recurrencia de la toxicidad.

Al igual que otros medicamentos citotóxicos, metotrexato puede inducir el llamado “síndrome de lisis tumoral” en pacientes con tumores de rápido crecimiento. Esta complicación puede prevenirse o aliviarse con el tratamiento y las medidas de soporte adecuadas (ver también EFECTOS ADVERSOS).

El metotrexato puede provocar muerte fetal y/o anomalías congénitas. No se recomienda su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en mujeres en edad de riesgo de embarazo, a menos que haya una clara evidencia médica de que los beneficios esperados superen los riesgos. El intervalo óptimo entre la finalización del tratamiento para cualquier miembro de la pareja y el embarazo no se ha establecido con claridad. El intervalo recomendado en la literatura publicada varía entre 3 meses y 1 año.

Metotrexato provoca hepatotoxicidad, fibrosis hepática y cirrosis, pero normalmente solo después de un uso prolongado. De forma aguda, se observan con frecuencia elevaciones de las enzimas hepáticas. Normalmente son transitorias y asintomáticas, y no parecen predictivas de una hepatopatía posterior. La biopsia hepática tras un uso ininterrumpido muestra a menudo cambios histológicos, y se han notificado casos de fibrosis y cirrosis; estas últimas lesiones pueden no estar precedidas de síntomas o pruebas de función hepática anómalas en la población con psoriasis. Normalmente se recomienda realizar biopsias hepáticas periódicas a los pacientes psoriásicos sometidos a tratamientos a largo plazo. Las anomalías persistentes

en las pruebas de función hepática pueden preceder a la aparición de fibrosis o cirrosis en la población con artritis reumatoide.

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

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

Si aparece diarrea o estomatitis ulcerosa se debe interrumpir el tratamiento, ya que de otro modo puede aparecer enteritis hemorrágica o muerte por perforación intestinal. El metotrexato debe utilizarse con gran precaución ante la existencia de úlcera péptica o colitis ulcerosa.

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

Se han comunicado casos de mielosupresión, anemia aplásica y toxicidad gastrointestinal de carácter grave e inesperado (en ocasiones letal) en administración concomitante de metotrexato (generalmente a altas dosis) y medicamentos antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs).

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

Toxicidad por sistemas de clasificación de órganos

Gastrointestinal

Si se presentan vómitos, diarrea o estomatitis que resulten en deshidratación, deberá discontinuarse la administración hasta la recuperación del sujeto.

Hematológica

Metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y provocar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia. Metotrexato debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración hematopoyética preexistente (ver Interacciones con otros medicamentos). En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, solamente debe prolongarse la administración de metotrexato si el beneficio potencial supera el riesgo de mielosupresión grave. En psoriasis y artritis reumatoide, debe interrumpirse inmediatamente la administración de metotrexato si se produce un descenso significativo en el recuento de células sanguíneas.

Hepática

Metotrexato puede provocar hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis hepática y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente mortal; por lo general, se ha producido tras un uso prolongado (generalmente de 2 años o más) y tras una dosis acumulada total de al menos 1,5 g. En estudios con pacientes psoriásicos, la hepatotoxicidad pareció depender de la dosis acumulada total y estar potenciada por el alcoholismo, la obesidad, la diabetes y la edad avanzada.

Tras la administración de metotrexato se observan frecuentemente anomalías transitorias en los parámetros hepáticos, tales como elevaciones agudas de enzimas hepáticas que son asintomáticas y no suponen normalmente un motivo para la modificación del tratamiento y no tienen carácter predictivo de enfermedad hepática futura. La presencia de anomalías hepáticas persistentes y/o descenso de los niveles séricos de albúmina pueden ser indicadores de toxicidad hepática grave.

Metotrexato ha causado la reactivación de la infección por hepatitis B o el empeoramiento de las infecciones por hepatitis C, que en algunos casos tuvieron un desenlace mortal. Se han producido algunos casos de reactivación de la hepatitis B tras la interrupción de metotrexato. Deben realizarse evaluaciones clínicas y analíticas para evaluar la enfermedad hepática preexistente en pacientes con infecciones por hepatitis B o C anteriores. Basándose en estas evaluaciones, puede que el tratamiento con metotrexato no resulte apropiado para algunos pacientes.

En psoriasis, antes de establecer la dosificación deberían llevarse a cabo varias pruebas de funcionalidad y daño hepático, incluyendo niveles de albúmina sérica y tiempo de protrombina. Las pruebas de funcionalidad hepática son a menudo normales durante el desarrollo inicial de fibrosis o cirrosis, las cuales podrían ser detectadas únicamente mediante biopsia. Se recomienda la realización de una biopsia hepática: 1) antes de iniciar el tratamiento, o al comienzo del mismo (entre 2 y 4 meses); 2) cuando exista una dosis total acumulada de 1,5 g; y 3) cada vez que exista un acúmulo adicional de 1 a 1,5 g. En caso de aparición de fibrosis moderada o cirrosis, se recomienda retirar el fármaco. Si la fibrosis es leve se sugiere repetir la biopsia en 6 meses. Otros hallazgos histológicos de menor importancia tales como esteatosis o inflamación portal leve son relativamente comunes antes del inicio del tratamiento. Aunque estas alteraciones moderadas no constituyen normalmente una razón suficiente para evitar o suspender el tratamiento, éste debería administrarse con precaución.

En artritis reumatoide, se consideran como factores de riesgo de hepatotoxicidad la edad del paciente cuando se administra metotrexato por primera vez y la duración del tratamiento con éste. En la población artrítica pueden observarse anomalías persistentes en las pruebas de funcionalidad hepática precediendo a la aparición de fibrosis o cirrosis. En los pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato las pruebas de función hepática deberían llevarse a cabo al comienzo y a intervalos de 4-8 semanas. En los pacientes con historial de consumo excesivo de alcohol, hepatitis B o C crónica, o valores basales de las pruebas de funcionalidad hepática persistentemente anormales, debería realizarse biopsia hepática antes del tratamiento. Si durante el tratamiento con metotrexato, y estando la artritis reumatoide bien controlada, existieran anomalías persistentes de la función hepática o descenso de la albúmina sérica, se debería realizar biopsia hepática.

Si los resultados de la biopsia hepática revelan alteraciones ligeras (grados de Roenigk I, II o IIIa), podría continuarse la administración de metotrexato, monitorizándose al paciente de acuerdo con las recomendaciones anteriores.

El tratamiento debería discontinuarse en aquellos pacientes que presenten anomalías persistentes en las pruebas de función hepática y no quieran realizarse una biopsia hepática, o cuando los resultados de la biopsia muestren alteraciones moderadas a graves (grados de Roenigk IIIb o IV).

Infecciones o estados inmunológicos

Metotrexato deberá utilizarse con extrema precaución cuando exista una infección activa, estando normalmente contraindicado en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia presentados en laboratorio.

Pueden darse casos de neumonía (en algunos casos unido a insuficiencia respiratoria). Durante el tratamiento con metotrexato podrían darse potencialmente infecciones oportunistas letales, incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii*. Cuando se observen síntomas pulmonares en un paciente, deberá considerarse la posibilidad de una neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Inmunización

Las vacunas pueden perder capacidad inmunógena cuando se administran durante el tratamiento con metotrexato. Por lo general, no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos.

Pulmonar

Los trastornos pulmonares inducidos por metotrexato, incluyendo la neumonitis intersticial aguda o crónica de causa no infecciosa y el derrame pleural, pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, y han sido notificados a bajas dosis. Estos trastornos no siempre son completamente reversibles, y se han comunicado fallecimientos.

La aparición de signos y síntomas pulmonares durante el tratamiento con metotrexato, tales como tos seca no productiva, fiebre, dolor en el pecho, disnea, hipoxemia, infiltrados en rayos X de tórax o neumonitis inespecífica, podría ser indicativa de una lesión potencialmente peligrosa, requiriendo la interrupción del tratamiento y una cuidadosa investigación. El diagnóstico de neumonitis intersticial por metotrexato exige la exclusión previa de neumonitis infecciosa.

Además, se ha notificado con metotrexato hemorragia alveolar pulmonar cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas. Este acontecimiento, también, se puede asociar a vasculitis y otras comorbilidades. Cuando se sospeche de hemorragia alveolar pulmonar se deben considerar pruebas complementarias rápidas para confirmar el diagnóstico.

Renal

Cuando se administre metotrexato a altas dosis, él o sus metabolitos pueden precipitar en los túbulos renales. La utilización de metotrexato puede producir daño renal, que puede conducir a una insuficiencia renal aguda. Se recomienda vigilancia de la función renal, incluyendo una hidratación adecuada (3 litros/m²/24 horas de suero salino), alcalinización de la orina desde 12 horas antes hasta al menos 24 horas después de la infusión del fármaco, y valoración del metotrexato sérico y de la función renal.

El tratamiento con metotrexato en pacientes con la función renal disminuida (insuficiencia renal leve a moderada, con valores de aclaramiento renal de creatinina comprendidos entre 50 y 80 ml/min) deberá realizarse con extrema precaución, evaluando la relación beneficio/riesgo del tratamiento, y a dosis reducidas porque la insuficiencia de la función renal disminuirá la eliminación de metotrexato. No se administrará metotrexato a pacientes con valores de aclaramiento renal de creatinina inferiores a 50 ml/min.

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y dosis elevadas de metotrexato, especialmente en pacientes con alteración renal.

Piel

Se han comunicado casos de reacciones dermatológicas graves, en ocasiones de carácter mortal, entre las que se incluyen la necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, de aparición tras días de la administración oral, intramuscular, intravenosa o intratecal de metotrexato.

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

Monitorización mediante pruebas analíticas

General

Debe someterse a una estrecha monitorización a los pacientes en tratamiento con metotrexato, con el fin de detectar rápidamente los efectos tóxicos.

La evaluación inicial debe incluir un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas de la hepatitis B o C, pruebas de función renal y radiografía de tórax.

Durante el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis, se recomienda la monitorización de los siguientes parámetros: hematología al menos una vez al mes, actividad de las enzimas hepáticas y función renal cada uno o dos meses. Durante el tratamiento antineoplásico, está indicada normalmente una monitorización más frecuente. También puede estar indicada una monitorización más frecuente durante la dosificación inicial o cambios en la misma, o durante periodos en los que el riesgo de niveles sanguíneos elevados de metotrexato sea mayor (por ejemplo, en caso de deshidratación).

Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar pueden ser útiles cuando se sospeche una enfermedad pulmonar (por ejemplo, neumonitis intersticial), especialmente si se dispone de cuantificaciones iniciales.

Nivel de metotrexato

La monitorización del nivel sérico de metotrexato puede reducir la toxicidad y la mortalidad de forma importante, ya que permite el ajuste de la dosis de metotrexato y la implantación de las medidas de rescate pertinentes. La monitorización de niveles plasmáticos de metotrexato estaría indicada de forma preferente en dosis intermedias-altas de metotrexato, superiores a 250 mg/m².

Los pacientes que sufren las siguientes afecciones están predispuestos a presentar niveles de metotrexato elevados o prolongados y obtienen beneficios con la monitorización periódica de dichos niveles: derrame pleural, ascitis, obstrucción del tracto gastrointestinal, tratamiento previo con cisplatino, deshidratación, aciduria y función renal alterada, entre otras.

Algunos pacientes pueden experimentar un retraso en el aclaramiento de metotrexato sin que estén presentes estas características. Es importante identificar a dichos pacientes en un plazo de 48 horas, ya que la toxicidad por metotrexato puede ser irreversible si el rescate apropiado con ácido folínico se retrasa más de entre 42 y 48 horas.

El método de monitorización de las concentraciones de metotrexato varía de un centro a otro. La monitorización de las concentraciones de metotrexato debería incluir la determinación del nivel de metotrexato a las 24, 48 o 72 horas y la evaluación de la tasa de disminución de las concentraciones de metotrexato (con el fin de determinar el tiempo durante el que debe prolongarse el rescate con ácido folínico).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos se han establecido únicamente en la quimioterapia antineoplásica y en la artritis idiopática juvenil de evolución poliarticular.

Los estudios clínicos publicados que evaluaron el uso de metotrexato en niños y adolescentes (es decir, en pacientes con edades comprendidas entre los 2 y los 16 años) con artritis idiopática juvenil pusieron de manifiesto una seguridad similar a la observada en adultos con artritis reumatoide.

Se han producido casos de sobredosis a causa de un cálculo erróneo de la dosis intravenosa e intratecal (especialmente en niños y jóvenes). Debe prestarse especial atención al cálculo de la dosis (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Uso geriátrico

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

Fertilidad

El metotrexato afecta a la espermatogénesis y la ovogénesis y puede disminuir la fertilidad. Se ha notificado que metotrexato causa oligospermia, alteración de la menstruación y amenorrea en humanos. Estos efectos parecen ser reversibles tras la interrupción del tratamiento en la mayoría de los casos. En indicaciones oncológicas, se aconseja a las mujeres que deseen quedar embarazadas, acudan a un centro de asesoramiento genético, si es posible, antes del tratamiento; los hombres deben consultar la posibilidad de criopreservar esperma antes de iniciar el tratamiento, ya que el metotrexato puede ser genotóxico a dosis altas (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Teratogenicidad y riesgo para la reproducción

El metotrexato produce embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por lo tanto, se debe comentar con las mujeres en edad fértil acerca de los posibles efectos sobre la reproducción, abortos y malformaciones congénitas. En las indicaciones no oncológicas, se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar Ervemín comprimidos (metotrexato). Si se trata a mujeres sexualmente maduras, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos seis meses después.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

Debe evitarse el embarazo durante el tratamiento con metotrexato y deben ser utilizados métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con metotrexato y durante al menos 6 meses después del mismo (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES). Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a las mujeres en edad fértil del riesgo de malformaciones asociadas al metotrexato y se debe descartar, con certeza, la existencia de un embarazo tomando las medidas adecuadas, por ejemplo, una prueba de embarazo. Durante el tratamiento se repetirán las pruebas de embarazo cuando esté clínicamente indicado (p. ej., tras cualquier posible interrupción de la anticoncepción). Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre la prevención y la planificación del embarazo.

Anticoncepción masculina

Se desconoce si metotrexato pasa al semen. En estudios en animales se ha demostrado que el metotrexato es genotóxico, de manera que no se puede descartar por completo el riesgo de efectos genotóxicos en los espermatozoides. Los datos clínicos limitados no indican un riesgo aumentado de malformaciones o abortos tras la exposición paterna a metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana). A dosis más altas, los datos existentes son insuficientes para estimar los riesgos de malformaciones o abortos tras la exposición paterna. Como medida de precaución, se recomienda que los hombres sexualmente activos o sus parejas femeninas utilicen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento del paciente masculino y durante al menos 6 meses después de la suspensión del metotrexato. Los hombres no donarán semen durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes a la suspensión del metotrexato.

Embarazo

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

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

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

- Se han notificado abortos espontáneos en el 42,5 % de las mujeres embarazadas expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana), comparado con una tasa comunicada del 22,5 % en pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos del metotrexato.

- Se observaron malformaciones congénitas importantes en el 6,6 % de los nacidos vivos de mujeres expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana) durante el embarazo, comparado con, aproximadamente, el 4 % de los nacidos vivos de pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato.

No se dispone de datos suficientes sobre la exposición al metotrexato a dosis de más de 30 mg/semana durante el embarazo, pero cabe esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas, sobre todo con las dosis utilizadas habitualmente en indicaciones oncológicas.

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

Cuando se utiliza en indicaciones oncológicas, metotrexato no debe administrarse durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre de gestación. Se debe sopesar el beneficio del tratamiento frente al posible riesgo para el feto en cada caso. Si se utiliza el fármaco durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma metotrexato, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se ha detectado la presencia de metotrexato en la leche materna, por lo que está contraindicado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Interacciones con otros medicamentos:

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

No deberían administrarse AINEs antes o de forma concomitante con altas dosis de metotrexato, como las usadas en el tratamiento del osteosarcoma. Se ha informado de la elevación y prolongación de los niveles séricos de metotrexato tras la administración concomitante de AINEs con altas dosis de metotrexato, provocando incluso algunos casos de muerte por su grave toxicidad hematológica (como depresión de la médula ósea y anemia aplásica) y gastrointestinal (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES). Los AINEs y salicilatos reducen la secreción tubular de metotrexato en el modelo animal, pudiendo aumentar su toxicidad por incremento en los niveles de metotrexato. Su administración concomitante con metotrexato debe llevarse a cabo por tanto con cautela, utilizando las dosis más bajas de

metotrexato. Especialmente con ketoprofeno, conviene cesar su administración al menos 12 horas antes de la administración de metotrexato.

En el tratamiento de la artritis reumatoide con metotrexato, el uso de ácido acetilsalicílico, AINEs y/o dosis bajas de esteroides puede ser continuado.

La posibilidad de una toxicidad incrementada con el uso concomitante de AINEs, incluyendo salicilatos, no ha sido plenamente evaluada. Los esteroides podrían disminuirse gradualmente en pacientes que respondan a metotrexato. A pesar de las posibles interacciones, los estudios llevados a cabo en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato normalmente incluyen el uso concurrente de AINEs en régimen de dosificación constante, sin que aparezcan dificultades. No obstante, las dosis de metotrexato utilizadas en la artritis reumatoide (entre 7,5 y 15 mg/semana) son algo más bajas que las utilizadas en psoriasis, por lo que dosis más altas podrían desembocar en una toxicidad inesperada.

Inhibidores de la bomba de protones

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

Leflunomida

El metotrexato en combinación con leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia y otras reacciones hematológicas así como reacciones hepáticas graves.

Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas

El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica, por lo que su toxicidad podría incrementarse al ser desplazado por ciertos fármacos con alta afinidad por proteínas plasmáticas como salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, sulfonamidas, sulfonilureas, ácido aminobenzoico, algunos antibióticos como penicilinas, tetraciclinas, pristinamicina, probenecid y cloranfenicol, y agentes hipolipemiantes, como la colestiramina. El citado desplazamiento originaría un aumento de metotrexato libre en plasma y consiguientemente un mayor riesgo de toxicidad.

Probenecid

El transporte tubular renal está disminuido por el probenecid; el empleo del metotrexato con este fármaco deberá monitorizarse cuidadosamente.

Antibióticos

La ciprofloxacina disminuye el transporte tubular renal, por lo que el uso combinado de ambos debe ser estrechamente monitorizado.

Las penicilinas y sulfonamidas pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato; se ha observado toxicidad hematológica y gastrointestinal tanto cuando se administran con dosis bajas como con dosis altas de metotrexato.

Otros antibióticos orales tales como tetraciclinas, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato. Igualmente pueden interferir con la circulación enterohepática al inhibir o suprimir el metabolismo de metotrexato por las bacterias de la flora intestinal.

En pacientes tratados con metotrexato, el trimetoprim/sulfametoxazol ha incrementado en algunas ocasiones el efecto supresor sobre la médula ósea, debido probablemente a una disminución de la secreción tubular y/o un efecto antifolato aditivo.

El uso simultáneo de *pirimetamina* antiprotozoaria puede aumentar los efectos tóxicos de metotrexato debido al efecto antifolato aditivo.

Agentes quimioterapéuticos

Se puede observar un aumento de la nefrotoxicidad cuando se administran altas dosis de metotrexato en combinación con un agente quimioterapéutico potencialmente nefrotóxico, como el cisplatino.

Metotrexato incrementa los niveles plasmáticos de mercaptopurina, por lo que la combinación de ambos puede requerir un ajuste de dosis.

Cuando se administra de forma concomitante con citarabina intravenosa, el metotrexato intratecal puede aumentar el riesgo de acontecimientos adversos neurológicos graves, como cefalea, parálisis, coma y episodios similares a un ictus.

Se ha comunicado que la administración de L-asparaginasa antagoniza el efecto de metotrexato.

Agentes hepatotóxicos

No ha sido evaluado el posible incremento de hepatotoxicidad cuando se administra metotrexato con otros agentes hepatotóxicos. No obstante, sí se ha informado de hepatotoxicidad en estos casos. Por esta razón, los pacientes que estén recibiendo metotrexato concomitantemente con otros potenciales hepatotóxicos (e.j. leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deben ser estrechamente monitorizados para detectar un posible incremento de hepatotoxicidad.

Teofilina

Metotrexato puede disminuir el aclaramiento de teofilina; los niveles de ésta deberían monitorizarse cuando se administre junto con metotrexato.

Vitaminas y ácido fólico

Los preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o sus derivados podrían disminuir la respuesta al metotrexato administrado por vía sistémica, aunque no existen ensayos clínicos al respecto. Por el contrario, los estados de deficiencia de folatos pueden aumentar la toxicidad del metotrexato.

Radioterapia

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

Inmunización

Las vacunas pueden ser menos inmunogénicas cuando se administran durante el tratamiento con metotrexato. De forma general no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos. Se han notificado casos de infecciones diseminadas en pacientes tratados con metotrexato, tras haber sido vacunados contra la viruela.

Anestesia por óxido nítrico

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

Amiodarona

La administración de amiodarona a pacientes en tratamiento con metotrexato para psoriasis ha provocado lesiones ulcerativas en la piel.

Tratamiento con psoralenos y luz ultravioleta (PUVA)

Se han notificado casos de cáncer de piel en algunos pacientes con psoriasis o micosis fungoide (linfoma cutáneo de células T) que recibieron tratamiento concomitante con metotrexato y terapia PUVA (metoxaleno y luz ultravioleta).

Concentrado de eritrocitos

Se debe tener precaución cuando se administren conjuntamente metotrexato y concentrados de eritrocitos: los pacientes en tratamiento con metotrexato en perfusión durante 24 horas que recibieron transfusiones inmediatamente después presentaron una mayor toxicidad, probablemente a consecuencia de la prolongación de concentraciones plasmáticas elevadas de metotrexato.

Diuréticos

Se han descrito depresión de la médula ósea y disminución de los niveles de folato con la administración concomitante de triamtereno y metotrexato.

Información específica relacionada con el producto:

Contiene lactosa. Aquellos pacientes con condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa galactosa no deben consumir este producto.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Metotrexato no debe ser manipulado ni administrado por mujeres embarazadas.

Los individuos que estén en contacto con medicamentos anticancerosos o trabajen en zonas donde se emplean estos medicamentos pueden estar expuestos a estos agentes en el aire o mediante contacto directo con objetos contaminados. Los efectos potenciales sobre la salud pueden reducirse mediante la adherencia a procedimientos institucionales, directrices publicadas y regulaciones locales para la preparación, administración, transporte y eliminación de medicamentos peligrosos.

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

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas agudas está relacionada, por lo general, con la dosis y frecuencia de administración. Deben consultarse las secciones pertinentes cuando se busque información sobre las reacciones adversas con metotrexato.

Las más descritas son: estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Otras reacciones adversas descritas frecuentemente son malestar, cansancio no justificado, escalofríos y fiebre, mareos, y un descenso en la resistencia a las infecciones. Las ulceraciones de la mucosa oral son habitualmente los signos más tempranos de toxicidad.

A continuación, se enumeran, por sistemas de clasificación de órganos y por frecuencia, otras reacciones adversas notificadas con metotrexato. En el ámbito oncológico, el tratamiento concomitante y la enfermedad subyacente dificultan la atribución específica de una reacción a metotrexato. Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES para una referencia específica a acontecimientos a largo plazo con relevancia médica, incluidos los que se producen tras un tratamiento a largo plazo o tras una acumulación de dosis elevadas (por ejemplo, hepatotoxicidad).

Las categorías de la frecuencia se definen del modo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

| Clasificación de órganos del sistema | Reacción adversa |
|---|-------------------------|
|---|-------------------------|

| | |
|--|--|
| Infecciones e infestaciones | |
| Raras | Sepsis |
| Desconocida | Infecciones (incluyendo sepsis mortales), neumonía, neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , nocardiosis, histoplasmosis, criptococosis, <i>Herpes zoster</i> , hepatitis por <i>Herpes simplex</i> , <i>H. simplex</i> diseminado, infección por citomegalovirus (incluyendo neumonía por citomegalovirus), reactivación de la infección por hepatitis B, empeoramiento de la infección por hepatitis C |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | |
| Poco frecuentes | Linfoma (incluyendo linfoma reversible) |
| Muy raras | Síndrome de lisis tumoral* |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Poco frecuentes | Insuficiencia de médula ósea, anemia, trombocitopenia, |
| Muy raras | Anemia aplásica, trastornos linfoproliferativos |
| Desconocida | Agranulocitosis, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatía y alteraciones linfoproliferativas (incluyendo reversibles), eosinofilia, anemia megaloblástica |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Poco frecuentes | Reacciones anafilactoides |
| Muy raras | Hipogammaglobulinemia |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Raras | Diabetes |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Raras | Alteración del humor, alteración cognitiva transitoria |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuentes | Parestesia |
| Poco frecuentes | Hemiparesia, encefalopatía/leucoencefalopatía*, convulsiones*, cefaleas |
| Raras | Paresia, disartria, afasia, somnolencia |
| Muy raras | Trastorno de los pares craneales |
| Desconocida | Aumento de la presión de líquido cefalorraquídeo, neurotoxicidad, aracnoiditis, paraplejía, estupor, ataxia, demencia, mareo |
| Trastornos oculares | |
| Raras | Visión borrosa, cambios visuales graves |
| Muy raras | Pérdida de visión/ceguera transitoria, conjuntivitis |
| Trastornos cardiacos | |
| Raras | Hipotensión |
| Muy raras | Derrame pericárdico, pericarditis |
| Trastornos vasculares | |
| Raras | Episodios tromboembólicos (incluyendo trombosis cerebral, trombosis arterial, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, tromboflebitis y trombosis venosa de retina) |
| Muy raras | Vasculitis |

| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
|--|---|
| Poco frecuentes | Neumonitis intersticial (incluyendo neumonitis mortales), derrame pleural |
| Raras | Fibrosis respiratoria, faringitis |
| Desconocida | Enfermedad intersticial pulmonar crónica, alveolitis, disnea, dolor torácico, hipoxia, tos, hemorragia alveolar pulmonar** |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Poco frecuentes | Pancreatitis, apetito disminuido, vómitos, diarrea, estomatitis |
| Raras | Sangrado y ulceración gastrointestinal, melena, enteritis, gingivitis |
| Muy raras | Hematemesis |
| Desconocida | Perforación intestinal, peritonitis no infecciosa, glositis, náuseas |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Poco frecuentes | Elevación de las enzimas hepáticas |
| Raras | Cirrosis y fibrosis crónicas, hepatitis aguda, hepatotoxicidad |
| Muy raras | Disminución de la albúmina sérica |
| Desconocida | Insuficiencia hepática |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Poco frecuentes | Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson, alopecia |
| Raras | Eritema multiforme, erupciones eritematosas, erosión dolorosa de las placas psoriásicas, fotosensibilidad, ulceración de la piel, urticaria, acné, equimosis, trastorno de la pigmentación, prurito |
| Muy raras | Furunculosis, telangiectasia |
| Desconocida | Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, dermatitis, petequias |
| Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Raras | Artralgia/mialgia, osteoporosis, fracturas por sobrecarga |
| Desconocida | Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos) |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Poco frecuentes | Insuficiencia renal, nefropatía |
| Raras | Disuria |
| Muy raras | Hematuria, azotemia, cistitis |
| Desconocida | Proteinuria |
| Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales | |
| Poco frecuentes | Anormalidades fetales |
| Raras | Aborto |
| Desconocida | Muerte fetal |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| Raras | Trastorno menstrual |
| Muy raras | Alteraciones de la ovogénesis u espermatogénesis, impotencia, infertilidad, pérdida de la libido, oligospermia transitoria, secreciones vaginales |
| Desconocida | Disfunción urogenital |

| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
|--|---|
| Raras | Nódulo |
| Muy raras | Muerte súbita |
| Desconocida | Pirexia, escalofrío, malestar general, fatiga |

* solo parenteral

** (se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas).

Reacciones adversas en estudios de artritis idiopática juvenil

Las incidencias aproximadas de las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil tratados con dosis semanales de metotrexato oral (de 5 a 20 mg/m²/semana o de 0,1 a 1,1 mg/kg/semana) fueron las siguientes (prácticamente todos los pacientes estaban siendo tratados con AINEs de forma concomitante, y algunos de ellos tomaban dosis bajas de corticoesteroides): aumento en las pruebas de la función hepática, 14%; reacciones gastrointestinales (por ej., náuseas, vómitos, diarrea), 11%; estomatitis, 2%; leucopenia, 2%; cefalea, 1,2%; alopecia, 0,5%; mareo 0,2% y erupción 0,2%.

Aunque hay experiencia con dosis de hasta 30 mg/m²/semana en artritis idiopática juvenil, los datos publicados relativos a dosis superiores a 20 mg/m²/semana son muy limitados como para poder proporcionar estimaciones de la frecuencia de reacciones adversas.

Comunicación de sospechas de reacciones adversas: Si el paciente experimenta cualquier tipo de efecto adverso, debe consultar inmediatamente al médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También se pueden comunicar los efectos adversos al Laboratorio Ivax Argentina SA a través del teléfono 0800-666-3342 o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

En la experiencia post-comercialización, la sobredosis con metotrexato se ha producido generalmente con la administración oral e intratecal, aunque también se han notificado casos de sobredosis con la administración intravenosa e intramuscular.

Se han notificado casos de sobredosis, en ocasiones mortales, debido a un error en la toma de metotrexato, diaria en lugar de semanal. En estos casos, los síntomas notificados de forma frecuente son reacciones hematológicas y gastrointestinales. Por ejemplo: leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, ulceraciones gastrointestinales, sangrado gastrointestinal. En algunos casos no se han comunicado síntomas. Se han notificado casos de muertes ocurridas tras sobredosis oral en el tratamiento de artritis reumatoide y psoriasis. En estos casos también se notificaron acontecimientos tales como sepsis o shock séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Tratamiento recomendado

En caso de que se administren inadvertidamente sobredosis de metotrexato, está indicado ácido fólico con el fin de disminuir y contrarrestar sus efectos tóxicos inmediatos (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, "Rescate con ácido fólico"). La administración de ácido fólico debería iniciarse lo antes posible. Cuanto mayor sea el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y la del ácido fólico, menor es la efectividad del ácido fólico para contrarrestar la toxicidad del metotrexato. La monitorización de la concentración sérica de metotrexato es esencial para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con ácido fólico.

En caso de sobredosis masiva, será necesario hidratar y alcalinizar la orina con el fin de evitar la precipitación de metotrexato o sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis estándar ni la diálisis peritoneal han mostrado una clara mejora en la eliminación de metotrexato. No obstante, se ha informado de un aclaramiento eficaz de metotrexato con diálisis aguda intermitente utilizando un dializador de alto flujo.

En general, la dosis de folínico debe administrarse mediante perfusión intravenosa en dosis de hasta 75 mg en las primeras 12 horas seguido de al menos 4 dosis de 15 mg de ácido folínico a intervalos de 6 horas, por vía oral o por vía intravenosa, hasta que los niveles séricos de metotrexato sean menores de 5×10^{-7} M.

Se han publicado casos de tratamientos con carboxipeptidasa G2 intravenosa e intratecal para acelerar el aclaramiento del metotrexato en casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: - Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

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

PRESENTACIONES

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

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

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.361.

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión:/.....

[LOGO]



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-40371630 PROSP COMP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.03 08:46:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.03 08:46:45 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ERVEMIN® METROTEXATO Comprimidos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULAS:

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

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

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

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

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

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

NO EXCEDA LA DOSIS RECOMENDADA POR SU MÉDICO. LA DOSIS PARA ARTRITIS, PSORIASIS Y ARTRITIS REACTIVA SE ADMINISTRA UNA VEZ A LA SEMANA. SE HAN NOTIFICADO CASOS DE MUERTE RELACIONADOS CON LA ADMINISTRACIÓN DIARIA DE ESTE MEDICAMENTO, EN LUGAR DE SEMANAL. CONSULTE A SU MÉDICO SI NO ESTÁ SEGURO ACERCA DE QUÉ CANTIDAD Y CON QUÉ FRECUENCIA DEBE TOMAR ESTE MEDICAMENTO.

por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

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

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

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

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Ervemin (metotrexato) pertenece a un grupo de medicamentos denominados antimetabolitos análogos del ácido fólico.

Ervemin (metotrexato) en dosis altas está indicado para el tratamiento de algunos tipos de cáncer como la neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma) o en leucemias agudas y linfoma no Hodgkin.

Ervemin (metotrexato) en dosis bajas está indicado para:

- El tratamiento de diferentes tipos de artritis, como la artritis reumatoide activa y grave en pacientes adultos, y la artritis idiopática juvenil poliarticular activa y grave, cuando la respuesta a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ha sido inadecuada.
- El tratamiento de psoriasis y artritis psoriásica cuando hayan fracasado otros tratamientos.
- El tratamiento de la artritis reactiva cuando hayan fracasado otros tratamientos.

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

Advertencia importante sobre la dosis de Ervemin comprimidos (metotrexato):

Tome Ervemin comprimidos (metotrexato) **solo una vez a la semana** para el tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica y artritis reactiva.

Tomar demasiado Ervemin comprimidos (metotrexato) puede ser mortal.

Lea con mucha atención la sección ¿CÓMO DEBO TOMAR ERVEMIN®?

Si tiene alguna pregunta, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Antes de empezar a utilizar este medicamento, debe consultar a su médico acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento con metotrexato. Es muy importante que utilice metotrexato exactamente como le ha indicado su médico. **Si utiliza metotrexato con mayor frecuencia o en dosis mayores de las indicadas por su médico, puede sufrir reacciones adversas graves, incluida la muerte.**

¿Quiénes no deben tomar ERVEMIN®?

No debe utilizar este medicamento si:

- Es alérgico al metotrexato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Está en período de lactancia y además, en indicaciones no oncológicas (tratamiento no relacionado con el cáncer) si está embarazada (ver sección «Embarazo, lactancia y fertilidad»).
- Tiene alteraciones en el funcionamiento del hígado (insuficiencia hepática).
- Tiene alteraciones graves en el funcionamiento del riñón (insuficiencia renal grave).
- Tiene el hígado dañado por consumo excesivo de alcohol (hepatopatía alcohólica), si tiene un daño crónico en el hígado (hepatopatía crónica) o si es alcohólico.
- Padece usted alguna enfermedad del sistema inmunitario (síndromes de inmunodeficiencia).
- Tiene alterados los niveles en sangre de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.
- Tiene úlceras en la boca, estómago o intestino.
- Va a ser vacunado.

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

Consulte a su médico, antes de empezar a tomar Ervemín® comprimidos (metotrexato).

Informe a su médico si usted:

- Desarrolla signos o síntomas debidos a una posible toxicidad del medicamento a nivel gastrointestinal y/o neuronal, en el hígado, en el riñón, en el pulmón, en la sangre o en la piel acuda a su médico.
- No sigue escrupulosamente la dosis tal y como le ha indicado su médico, por ejemplo, una dosis prescrita de forma semanal que se administra por error de forma diaria, podrá dar lugar a una toxicidad incluso mortal.
- Está en edad de riesgo de embarazo y tiene una enfermedad neoplásica, no se recomienda el tratamiento con metotrexato ya que puede provocar muerte del feto y/o anomalías congénitas. Si han estado en tratamiento con metotrexato cualquiera de los miembros de la pareja, se recomienda a las mujeres no quedarse embarazadas hasta transcurridos de 3 meses a 1 año de la finalización del tratamiento.
- Tiene déficit de folatos ya que podría incrementar la toxicidad a metotrexato.
- Presenta vómitos, diarreas o inflamación de la boca (estomatitis), informe a su médico ya que puede deshidratarse. Si esto ocurre, su médico puede interrumpirle el tratamiento hasta que se recupere completamente. Informe también a su médico si tiene úlcera péptica o algún tipo de colitis.
- Tiene alteraciones en los niveles sanguíneos de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Metotrexato puede disminuir los glóbulos blancos de la sangre. Si esto ocurriera, deberá tomar una serie de precauciones que incluyen: evitar el contacto con personas con infecciones; consultar con su médico si cree que puede tener alguna infección debido a la presencia de fiebre o escalofríos, tos, dolor de espalda o dificultades al orinar; consulte a su médico antes de realizarse intervenciones dentales. Asimismo, metotrexato puede disminuir el número de plaquetas de la sangre necesarias para la coagulación. Por ello, es importante que consulte a

su médico ante la presencia de hematomas llamativos o sangrado por encías o nariz, puntitos rojos en la piel, sangre en la orina o heces negras y que comunique a su dentista que está en tratamiento con metotrexato.

- Está en tratamiento con AINES (antiinflamatorios no esteroideos).
- Tiene problemas de hígado ya que metotrexato puede provocar hepatitis aguda y trastornos hepáticos crónicos. Pueden aparecer alteraciones hepáticas moderadas que requieren un mayor seguimiento por parte del médico pero que no conducen a la suspensión del tratamiento. El alcohol, la obesidad, la edad avanzada o el uso de productos que contengan arsénico pueden aumentar el riesgo de problemas hepáticos.
- Tiene problemas de riñón ya que metotrexato puede producir daño renal.
- Padece algún proceso infeccioso de cualquier tipo.
- Tiene que ser vacunado ya que podría producirse una infección grave o la respuesta a la vacuna podría verse disminuida.
- Durante el tratamiento tiene tos seca, fiebre, dolor en el pecho y/o dificultad para respirar.
- Durante el tratamiento o días después desarrolla alteraciones en la piel. Las lesiones en la piel en pacientes con psoriasis pueden agravarse por la exposición a luz solar. Las lesiones de la piel y las quemaduras solares anteriores al tratamiento pueden reaparecer con el uso de metotrexato. Se debe evitar la exposición excesiva y sin protección al sol o a lámparas ultravioletas.
- Observa sangre al escupir o toser (se ha notificado con metotrexato hemorragia pulmonar aguda en pacientes con enfermedad reumatológica subyacente).

El metotrexato afecta de manera temporal a la producción de espermatozoides y de óvulos. El metotrexato puede causar abortos y defectos de nacimiento graves. Usted y su pareja deben evitar el embarazo durante el tratamiento con metotrexato y durante por lo menos 6 meses después de su finalización.

Embarazo

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

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

No utilice Ervemín comprimidos (metotrexato) si está intentando quedar embarazada. Debe evitar quedar embarazada mientras toma metotrexato y durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento. Para ello, se debe asegurar de estar utilizando métodos anticonceptivos fiables durante todo ese tiempo (ver también **¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**).

Si quedase embarazada durante el tratamiento o sospecha que podría estar embarazada, consulte a su médico lo antes posible. Si quedase embarazada durante el tratamiento, debe recibir información sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el niño durante el tratamiento. Si desea quedar embarazada, consulte con su médico, quien puede derivarle a un especialista para que la informe antes del comienzo previsto del tratamiento.

Fertilidad masculina

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

Por esta razón, debe evitar engendrar un hijo o donar espermatozoides durante el tratamiento con metotrexato y durante al menos 6 meses después del final del tratamiento. Dado que el tratamiento con metotrexato en dosis más altas utilizadas habitualmente en el tratamiento del cáncer puede causar infertilidad y mutaciones genéticas, es recomendable que los hombres tratados con dosis de metotrexato superiores a 30 mg/semana consideren la conservación del semen antes de empezar el tratamiento (ver también **¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**).

Su médico le controlará regularmente para comprobar si el medicamento está teniendo el efecto esperado.

¿Puedo tomar Ervemín® con otros medicamentos?

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

Tomar **Ervemín®** (metotrexato) con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos. Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Medicamentos que se utilizan para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, como cisplatino, mercaptopurina, citarabina y L-asparaginasa.
- Antiinflamatorios no esteroideos, como aspirina y otros salicilatos, y especialmente ketoprofeno.
- Inhibidores de la bomba de protones (utilizados para el tratamiento de úlceras del aparato digestivo).
- Leflunomida (medicamento para el tratamiento de la artritis).
- Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas (como salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, sulfonamidas, sulfonilureas, ácido aminobenzoico, algunos antibióticos y medicamentos para el tratamiento de los niveles anormales de colesterol y lípidos como colestiramina).
- Probenecid (medicamento utilizado para disminuir los niveles de ácido úrico).
- Antibióticos (ciprofloxacino, penicilinas, sulfonamidas, tetraciclinas, cloranfenicol, pirimetamina, trimetoprim/sulfametoxazol) y antibióticos de amplio espectro que no se absorben a nivel del aparato digestivo.
- Medicamentos que producen toxicidad hepática (como leflunomida, azatioprina, sulfasalazina y retinoides).
- Teofilina.
- Vitaminas o preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o sus derivados.
- Óxido nítrico (anestésico).
- Amiodarona (medicamento para el tratamiento de alteraciones cardíacas).
- Diuréticos (como el triamtereno).

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

¿CÓMO DEBO TOMAR ERVEMIN®?

Tome Ervemín® (metotrexato) exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.

Si utiliza metotrexato con mayor frecuencia o en dosis mayores de las indicadas por su médico, puede sufrir reacciones adversas graves incluida la muerte.

Dosis recomendada:

Dosis en artritis, psoriasis y artritis reactiva:

Tome Ervemín comprimidos (metotrexato) **solo una vez a la semana**.

Su médico establecerá la dosis correcta y el número de ciclos dependiendo de la enfermedad de base

La dosis inicial para artritis reumatoide en adultos es de 7,5 mg **una vez a la semana**. La dosis puede administrarse en una sola toma o repartida en 3 tomas de 2,5 mg, cada 12 horas. Según

la evolución del tratamiento, su médico podría considerar incrementar la dosis en 2,5 mg cada 4-6 semanas, hasta una dosis máxima de 15 mg a la semana.

La dosis inicial recomendada para artritis idiopática juvenil poliarticular es de 10 mg/m² **una vez a la semana** administrados por vía oral.

La dosis inicial en adultos para psoriasis y artritis psoriásica es de 7,5 mg **una vez a la semana**. La dosis puede administrarse en una sola toma o repartida en 3 tomas de 2,5 mg, cada 12 horas. Según la evolución del tratamiento, su médico podría considerar incrementar la dosis en 2,5 mg cada 4-6 semanas, hasta una dosis máxima de 25 mg a la semana.

La dosis recomendada para la artritis reactiva es de 7,5 mg a 20 mg **una vez por semana**. Según la evolución del tratamiento, su médico podría considerar incrementar la dosis hasta una dosis máxima de 20 mg a la semana

Información para la correcta administración de este medicamento

POR FAVOR, recuerde que para el tratamiento de la artritis, la psoriasis y la artritis reactiva, Ervemin® (metotrexato) SÓLO SE DEBE ADMINISTRAR UNA VEZ A LA SEMANA, bien en una toma única o dividido en tres tomas cada 12 horas (haciendo un total de un día y medio). Por favor, anote el día elegido para la toma semanal. ES MUY IMPORTANTE QUE SIGA EXACTAMENTE LAS INDICACIONES DE SU MÉDICO Y QUE TOMÉ ÚNICAMENTE el número de comprimidos que le ha recetado para tratar su enfermedad.

Es posible que pasen varios meses antes de poder apreciar los beneficios completos de este medicamento. No aumente su dosis ni tome este medicamento con más frecuencia ni por más tiempo de lo recetado. Su enfermedad no mejorará más rápidamente y en cambio puede aumentar su riesgo de experimentar efectos adversos, que podrían ser potencialmente mortales.

Resumen sobre las dosis en las indicaciones inflamatorias para adultos

ARTRITIS REUMATOIDE, PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIÁSICA

Posología inicial: 7,5 mg por semana

Posología aumentada: 10 mg por semana

ARTRITIS REACTIVA

Posología inicial: 7,5 mg por semana

Posología máxima: 20 mg por semana

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis cuando le corresponda.

Ante cualquier duda consulte a su médico.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma más de la dosis recetada de Ervemin® (metotrexato), consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

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

- Tome Ervemin comprimidos (metotrexato) una vez a la semana.
- La toma diaria del medicamento por error produce una toxicidad grave y amenazante para la vida.

Su médico le informará de los beneficios y riesgos del tratamiento con metotrexato, así como de los síntomas que pueden indicar una posible toxicidad debida al medicamento.

Antes de iniciar el tratamiento y mientras esté en tratamiento con metotrexato, su médico le puede realizar pruebas como análisis de sangre, análisis del funcionamiento del riñón y del hígado, pruebas de infección por hepatitis o radiografía de tórax.

Uso en pacientes ancianos

El médico puede considerar necesario ajustar las dosis del medicamento.

Uso en pacientes con problemas en el riñón y en el hígado

Consulte a su médico ya que puede ser necesario un ajuste de la dosis y en algunos casos el medicamento puede estar contraindicado.

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

No debe utilizar Ervemin comprimidos (metotrexato) durante el embarazo. El metotrexato puede provocar la muerte del feto, aborto o malformaciones. Metotrexato está contraindicado en pacientes embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide. Su médico le informará de los riesgos potenciales de tomar metotrexato durante el embarazo.

Si tiene dudas de si puede estar embarazada, no debe iniciar el tratamiento con metotrexato hasta que se excluya la posibilidad de embarazo.

Se deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo si cualquier miembro de la pareja está en tratamiento con metotrexato. Después del tratamiento de cualquier miembro de la pareja con metotrexato, se recomienda que las mujeres no queden embarazadas hasta transcurridos de 3 meses a 1 año.

Se ha detectado la presencia de metotrexato en la leche materna, por lo que está contraindicado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se recomienda conducir vehículos o utilizar máquinas después de la administración de Ervemin comprimidos (metotrexato) ya que algunos de los posibles efectos adversos tales como mareos y cansancio pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

Mientras esté tomando metotrexato, debe evitar el consumo de alcohol, ya que esto podría aumentar la probabilidad de producir efectos adversos, especialmente en el hígado. Su médico puede indicarle que tome más líquidos de lo habitual. Esto le ayudará a eliminar el medicamento y a prevenir problemas en el riñón.

No se recomienda la administración de determinados tipos de vacunas durante el tratamiento con metotrexato.

Adicionalmente, ciertas terapias pueden interaccionar con metotrexato. Es el caso de la terapia PUVA (metoxaleno y luz ultravioleta) en pacientes con psoriasis o una enfermedad denominada micosis fungoide, así como de la radioterapia.

Durante el tratamiento con metotrexato, se debe tener precaución cuando reciba una transfusión de glóbulos rojos

No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo indique. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

Este producto contiene lactosa. Si posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa, no debe consumir este producto.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER ERVEMIN®?

Al igual que todos los medicamentos, Ervemin® (metotrexato) puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se ha notificado, sangre al escupir o toser (se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en pacientes con enfermedad reumatológica subyacente).

Los efectos adversos frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) incluyen:

- Sensación de hormigueo (parestesia).

Los efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) incluyen:

- Incremento de las enzimas del hígado.
- Disminución de los niveles en sangre de glóbulos rojos (anemia), supresión del proceso de formación de las células de la sangre, disminución de los niveles en sangre de plaquetas (trombocitopenia).
- Convulsiones*, daño a nivel cerebral (encefalopatía/leucoencefalopatía)*, dolor de cabeza, debilidad motora de un lado del cuerpo (hemiparesia).
- Inflamación del tejido del pulmón (neumonitis intersticial incluyendo neumonitis mortales), acumulación de líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).
- Diarrea, inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis), vómitos, inflamación del páncreas (pancreatitis), disminución del apetito (anorexia).
- Enfermedades y alteraciones del riñón (nefropatía grave, insuficiencia renal).
- Caída del cabello (alopecia), alteraciones graves de la piel y del tejido subcutáneo (Síndrome de Steven-Johnson y Síndrome de Lyell también conocido como necrólisis epidérmica tóxica).
- Linfoma (incluyendo linfoma reversible).
- Malformaciones en el feto.
- Reacciones similares a reacciones alérgicas (reacciones anafilactoides).

Los efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) incluyen:

- Sensación de sueño (somnolencia), parálisis ligera (paresia), deterioro del habla (incluyendo disartria), pérdida de la capacidad de expresarse por palabras (afasia).
- Alteración del humor, alteraciones transitorias del pensamiento y de la percepción (alteración cognitiva transitoria).
- Visión borrosa, cambios visuales.
- Faringitis, alteraciones respiratorias (fibrosis respiratorias).
- Inflamación del intestino delgado (enteritis), sangrado y formación de úlceras gastrointestinales, inflamación de las encías (gingivitis), heces con sangre (melena).
- Dolor al orinar (disuria).
- Acné, manchas en la piel de color azul o púrpura (equimosis), alteraciones de la piel que incluyen enrojecimiento de la misma (eritema multiforme, erupciones eritematosas), aparición de nódulos en la piel (nodulosis), erosión dolorosa de las placas psoriásicas, sensibilidad a la luz (fotosensibilidad), cambios en el color de la piel, picor, ulceración de la piel, urticaria.
- Dolor en las articulaciones y en los músculos (artralgia/mialgia), disminución de la densidad de los huesos (osteoporosis), fracturas por sobrecarga.
- Diabetes.
- Infección generalizada (sepsis).
- Disminución de la presión sanguínea (hipotensión).
- Acontecimientos que pueden llevar a la formación de coágulos de sangre que incluyen obstrucción e inflamación de un vaso sanguíneo (tromboflebitis), obstrucción de una arteria (trombosis arterial), obstrucción de un vaso sanguíneo cerebral (trombosis cerebral), formación de coágulos en las venas profundas (trombosis venosa profunda), obstrucción de una vena de la retina (trombosis venosa de retina), obstrucción de una arteria pulmonar (embolia pulmonar).
- Aborto.
- Hepatitis aguda, muerte del tejido hepático y su sustitución de éste por un tipo de tejido denominado fibroso (cirrosis y fibrosis crónica), toxicidad en el hígado (hepatotoxicidad).
- Alteraciones en la menstruación.

Los efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) incluyen:

- Aumento de líquido en la membrana que recubre el corazón (derrame pericárdico), inflamación de la membrana que recubre el corazón (pericarditis).
- Producción insuficiente de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (anemia aplásica).
- Sensación de entumecimiento u hormigueo/sensibilidad a los estímulos menor de la normal, sensaciones en el cráneo inusuales.
- Inflamación de la conjuntiva del ojo (conjuntivitis), pérdida de visión/ceguera transitoria.
- Vómitos con sangre (hematemesis), disminución de una proteína de la sangre llamada albúmina.
- Nivel anormalmente elevado en la sangre de compuestos que contienen nitrógeno, cistitis, presencia de sangre en la orina (hematuria).
- Forúnculos, arañas vasculares o lesiones de color rojo en la piel (telangiectasia).
- Síndrome de lisis tumoral.
- Muerte súbita.
- Concentración baja de anticuerpos en sangre (hipogammaglobulinemia).
- Alteraciones en la formación de óvulos y espermatozoides, impotencia, infertilidad, pérdida del deseo sexual, disminución transitoria del número de espermatozoides (oligospermia), secreciones vaginales.
- Trastornos linfoproliferativos (aumento excesivo de glóbulos blancos).

Los efectos adversos de frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) incluyen:

- Infecciones incluída neumonía causada por microorganismos como *Pneumocystis carinii*, infección crónica producida por una bacteria que generalmente se origina en los pulmones (nocardiosis), infecciones por vía respiratoria causadas por hongos (histoplasmosis y criptococosis), hemorragia pulmonar (se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en pacientes con enfermedad reumatológica subyacente), *Herpes zoster*, hepatitis por *Herpes simplex*, *Herpes simplex* diseminado, infecciones generalizadas mortales, infección por citomegalovirus incluyendo neumonía por citomegalovirus, reactivación de la infección por hepatitis B, empeoramiento de la infección por hepatitis C.
- Alteraciones de los ganglios linfáticos (linfadenopatías y alteraciones linfoproliferativas incluyendo las de tipo reversible), disminución de todos los elementos celulares de la sangre (pancitopenia), disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos (neutropenia), número insuficiente de neutrófilos (agranulocitosis), aumento del número de un tipo de glóbulos blancos denominados eosinófilos (eosinofilia), disminución de los niveles de glóbulos blancos en sangre (leucopenia), anemia producida por deficiencias de vitamina B-12 y ácido fólico (anemia megaloblástica).
- Reacciones adversas tras la administración por vía intratecal como inflamación de la membrana que rodea el cerebro y a la columna vertebral (aracnoiditis química aguda), parálisis de la parte inferior del cuerpo (paraplejía), aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo, alteraciones del sistema nervioso, descoordinación, mareo, demencia y disminución de las capacidades intelectuales.
- Alteraciones pulmonares que incluyen enfermedad intersticial crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación de los alvéolos pulmonares (alveolitis), dificultad para respirar (disnea), dolor en el pecho, falta de oxígeno en el organismo (hipoxia), tos.
- Inflamación de la lengua (glositis), náusea, perforación del intestino, malestar en el abdomen.
- Insuficiencia hepática.
- Reacción medicamentosa con elevación de glóbulos blancos en la sangre (eosinofilia), inflamación de la piel con ardor y enrojecimiento (dermatitis), pequeñas manchas rojas en la piel (petequias).
- Destrucción ósea (osteonecrosis).
- Presencia de proteínas en orina (proteinuria).
- Muerte del feto.

- Fiebre, escalofrío, malestar general, fatiga.
- Disfunción del aparato urinario y genital.
- Lesión en los huesos de la mandíbula (secundaria a un aumento excesivo de glóbulos blancos)

Comunicación de efectos adversos

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico. También puede comunicar los efectos adversos al Laboratorio Ivax Argentina a través del teléfono gratuito, 0800-666-3342, o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

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

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

¿CÓMO DEBO CONSERVAR ERVEMIN®?

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

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

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

PRESENTACIONES

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

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

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.361.

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-40371630 INF PAC COMP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.03 08:46:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.03 08:46:56 -03:00

PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

ERVEMIN®
METOTREXATO 5mg/ml
Solución inyectable

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

Cada frasco ampolla de Ervemin® contiene: Metotrexato (como sal sódica) 15 mg
Excipientes: cloruro de sodio, hidróxido de sodio 1 N, agua para inyectables c.s.p. 3 ml

ACCION TERAPEUTICA

Metotrexato es un antimetabolito análogo del ácido fólico usado en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, psoriasis severa y artritis reumatoidea del adulto.
CÓDIGO ATC: L01B A01

INDICACIONES

Quimioterapia antineoplásica:

Neoplasia trofoblástica gestacional: metotrexato está indicado en el tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma).

Leucemias agudas: metotrexato se usa como componente de varios regímenes quimioterapéuticos en el tratamiento de leucemias agudas, en especial de la leucemia aguda linfoblástica, tanto en la fase de consolidación/intensificación como sobre todo en la fase de mantenimiento.

Asimismo, se ha empleado la administración intratecal para prevenir y tratar la infiltración leucémica del sistema nervioso central.

Cáncer de mama: en monoterapia o más comúnmente en quimioterapia combinada.

Cáncer de cabeza y cuello: metotrexato se utiliza en monoterapia o en tratamiento combinado para el tratamiento de las formas localmente avanzadas o metastásico.

Cáncer de vejiga urinaria: en combinación con cisplatino y vinblastina, con o sin doxorubicina, para las formas invasivas y avanzadas de dicho cáncer.

Osteosarcoma: para las formas metastásicas o en recaída local

Linfomas no Hodgkin: metotrexato se ha usado en monoterapia o más comúnmente en terapia combinada para el tratamiento de diversos linfomas no Hodgkin como el linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes y linfoma linfoblástico.

Artritis reumatoide activa y grave en pacientes adultos.

Artritis crónica juvenil en sus formas poliartriticas, activas y graves cuando la respuesta a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ha sido inadecuada.

Psoriasis: artritis psoriásica, sólo cuando la gravedad lo requiera y hayan fracasado otros tratamientos.

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

El metotrexato es un principio activo que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa, encargada de reducir los dihidrofolatos hasta tetrahidrofolatos para que estos puedan ser utilizados como transportadores de átomos de carbono en la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Por tanto, metotrexato interfiere en los procesos de síntesis de ADN, reparación y replicación celular. Los tejidos formados por células malignas, médula ósea, células fetales, mucosa bucal e intestinal, y células de la vejiga urinaria, al proliferar de forma activa, son generalmente más sensibles a este efecto del metotrexato. Cuando la proliferación celular en tejidos malignos es mayor que en tejidos normales, metotrexato puede disminuir el desarrollo de los tejidos malignos sin daño irreversible en los tejidos normales. En psoriasis, el rango de producción de células epiteliales en la piel se ve incrementado en gran medida respecto a la piel normal. En esta diferencia en los rangos de proliferación se basa el uso de metotrexato en el control de los procesos psoriásicos.

Metotrexato puede utilizarse en altas dosis, seguido de rescate con ácido fólico, como parte del tratamiento de pacientes con osteosarcoma no metastásico. Originariamente, el tratamiento con altas dosis de metotrexato se basaba en el concepto de rescate selectivo de los tejidos normales por parte del ácido fólico. Actualmente, existen indicios que sugieren que dosis altas de metotrexato pueden mejorar también la resistencia al metotrexato originada por deficiencias en el transporte activo, disminución de la afinidad al metotrexato de la dihidrofolato reductasa o incremento de los niveles de dihidrofolato reductasa como resultado de alteraciones genéticas o disminución de la poliglutamación del metotrexato. El mecanismo de acción no se conoce actualmente.

En cuanto al tratamiento de la artritis reumatoide, se puede utilizar metotrexato tanto en monoterapia como combinado con otras medidas. Aunque se desconoce el mecanismo preciso de acción, metotrexato ha sido clasificado como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad en el tratamiento de la artritis reumatoide

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen inicial de distribución es aproximadamente 0,18 l/kg (18% del peso corporal), y el volumen de distribución en el estado estacionario se sitúa aproximadamente entre 0,4 y 0,8 l/kg (de un 40 a un 80% del peso corporal). Metotrexato compete con los folatos reducidos en el transporte activo a través de las membranas celulares mediante un sistema de transporte activo mediado por transportador. Con concentraciones plasmáticas superiores a 100 micromolar, el mecanismo de transporte mayoritario pasa a ser la difusión pasiva, mediante la cual se pueden conseguir concentraciones intracelulares efectivas. Su unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 50%.

Metotrexato no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas cuando se administra parenteralmente. Tras administración intratecal sí pueden observarse altas concentraciones del fármaco en el líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo o Biotransformación

El metotrexato sufre metabolismo hepático e intracelular hasta formas poliglutamadas, que pueden volver a convertirse en metotrexato por la acción de hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de los poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante largos períodos de tiempo. El grado de retención y de prolongación de la acción del fármaco de estos metabolitos activos varía entre las diferentes células, tejidos y tumores. Una pequeña proporción de metabolización a 7-hidroximetotrexato puede producirse con las dosis comúnmente prescritas. La acumulación de este metabolito puede ser significativa con las altas dosis utilizadas en el sarcoma osteogénico. La solubilidad en agua del 7-hidroximetotrexato es de 3 a 5 veces inferior a la del fármaco original.

La vida media final del metotrexato es aproximadamente de 3 a 10 horas para pacientes psoriásicos, con artritis reumatoide o tratamiento antineoplásico con bajas dosis (inferiores a 30 mg/m²). Para pacientes sometidos a altas dosis de metotrexato, la vida media final es de 8 a 15 horas.

En pacientes pediátricos tratados con metotrexato con leucemia linfoblástica aguda (6,3 a 30 mg/m²) o artritis reumatoide juvenil (3,75 a 26,20 mg/m²), la vida media final se sitúa en un rango de 0,7 a 5,8 horas y 0,9 a 2,3 horas respectivamente.

Eliminación

La excreción renal es la principal ruta de eliminación. A las 24 horas de la administración IV, se excreta en orina de forma inalterada un 80-90% de la dosis administrada. La excreción biliar es limitada (un 10% o menos de la dosis administrada). Se ha propuesto la existencia de recirculación enterohepática.

Los mecanismos por los que se lleva a cabo la excreción renal son la filtración glomerular y la secreción tubular activa. En pacientes psoriásicos tratados con dosis entre 7,5 y 30 mg, se ha observado una eliminación no lineal debido a la saturación de la reabsorción en los túbulos renales. El deterioro de la función renal, junto con la administración concomitante con fármacos tales como ácidos orgánicos débiles, que son también metabolizados mediante secreción tubular, puede incrementar considerablemente los niveles séricos de metotrexato. Existe una correlación excelente entre el aclaramiento de metotrexato y el aclaramiento de creatinina endógena.

El grado de aclaramiento de metotrexato varía ampliamente, disminuyendo generalmente a dosis elevadas. El retraso en el aclaramiento del fármaco se ha identificado como uno de los principales factores responsables de la toxicidad del metotrexato. Se ha postulado que la toxicidad del metotrexato en tejidos normales depende en mayor grado del tiempo de exposición al fármaco que del pico de nivel alcanzado. Cuando un paciente sufre un retraso en la eliminación del fármaco por tener la función renal comprometida, por derrame en un tercer espacio o por otras causas, las concentraciones séricas de metotrexato pueden permanecer elevadas durante un largo período de tiempo.

La posible toxicidad que cabría esperar con un régimen de dosis elevadas o un retraso en la excreción, se reduce con la administración de ácido folínico en la fase final de eliminación plasmática de metotrexato.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha evaluado el potencial carcinogénico de metotrexato en estudios con animales de experimentación, sin haberse obtenido resultados concluyentes. Aunque es evidente que metotrexato provoca daño cromosómico en células somáticas animales y células de médula ósea humana, la repercusión clínica de este hecho se desconoce.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

A modo orientativo, se aconseja:

Enfermedades neoplásicas:

- Neoplasia trofoblástica gestacional: La dosis habitual para las neoplasias no metastásicas o las metastásicas de bajo riesgo es de 15-30 mg diarios administrados por vía intramuscular durante 5 días y repetido cada 12-14 días según toxicidad. Normalmente se administran de 3 a 5 ciclos de tratamiento. El tratamiento se evalúa mediante análisis cuantitativo de la gonadotropina coriónica en orina de 24 horas que debe regresar a valores normales o menores de 50 UI/día, normalmente después del tercer o cuarto ciclo. La resolución completa de las lesiones medibles, se alcanza normalmente de 4 a 6 semanas después. Normalmente se administran uno o dos ciclos de tratamiento con metotrexato después de alcanzar la total normalización de los valores de gonadotropina coriónica en orina. Para las neoplasias

metastásicas de alto riesgo se han usado combinaciones de etopósido, metotrexato y actinomicina D.

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

Para la profilaxis de la leucemia meníngea, se utiliza una dosis intratecal empírica de 12 mg, a menudo asociados con citarabina y dexametasona o hidrocortisona. La frecuencia de administración es variable según se combine con quimioterapia sistémica y/o radioterapia. Para el tratamiento de la leucemia meníngea se sugiere administrar una dosis intratecal empírica de 12 mg, a menudo asociados con citarabina y dexametasona o hidrocortisona, administradas a intervalos de 2 a 5 días hasta que el recuento celular en líquido cefalorraquídeo vuelva a la normalidad. Tras ello se administrarán una o varias dosis semanales durante dos semanas.

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

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

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

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

- Cáncer de mama:

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

- Cáncer de cabeza y cuello:

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

- Cáncer de vejiga urinaria:

Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento del cáncer de vejiga urinaria y se debe consultar la literatura especializada. Un esquema frecuentemente usado, el CMV, incluye metotrexato 30 mg/m² IV días 1 y 8, vinblastina 3 mg/m² IV días 1 y 8, y cisplatino 100 mg/m² IV el día 2 y se repite cada 21 días. Otro esquema muy usado es el MVAC que consiste en metotrexato 30 mg/m² IV los días 1, 15 y 22, vinblastina 3 mg/m² IV los días 2, 15 y 22, cisplatino 70 mg/m² IV el día 2, doxorrubicina 30 mg/m² IV el día 2, repitiéndose cada 28 días

- Osteosarcoma:

Se ha usado como agente único o combinado a dosis altas de 8-12 g/m² IV el día 1 con posterior rescate con folínico, pudiendo repetirse este esquema cada 2-4 semanas. Es muy

importante una hidratación adecuada, la alcalinización previa de la orina y la monitorización de niveles de metotrexato y de la función renal.

- Linfomas

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

Psoriasis y artritis psoriásica:

Se administrarán de 10 a 25 mg por vía intramuscular o intravenosa **una vez por semana**. Dependiendo de la tolerabilidad del paciente se puede aumentar progresivamente la dosis de 2,5 en 2,5 mg hasta un máximo de 25 mg por semana. No se deberá exceder la dosis total de 25 mg/semanal de forma habitual.

Artritis reumatoide:

Se administrarán por vía intramuscular o intravenosa de 7,5 a 20 mg **una vez por semana**. Dependiendo de la tolerabilidad del paciente se puede aumentar progresivamente la dosis de 2,5 en 2,5 mg hasta un máximo de 20 mg por semana. No se deberá exceder la dosis total de 20 mg/semanal de forma habitual.

Metotrexato puede administrarse junto con etanercept u otras terapias biológicas.

Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped:

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

Uso pediátrico (artritis crónica juvenil):

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

La seguridad en pacientes pediátricos (2-16 años) es equivalente a la de los pacientes adultos.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg/ m² **una vez por semana** por vía intramuscular.

Uso en personas de edad avanzada:

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

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

| Aclaramiento de creatinina (ml/min) | Porcentaje a administrar de dosis estándar |
|-------------------------------------|--|
| >50 | Dosis completa |
| 20-50 | 50 |
| <20 | Uso contraindicado |

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Metotrexato deberá administrarse con gran precaución en pacientes con enfermedad hepática significativa previa o actual, especialmente si es debida al alcohol. Metotrexato está

contraindicado si el valor de bilirrubina es mayor a 5 mg/dl (85.5 μ mol/l), (ver secciones CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Rescate con ácido fólico

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

Forma de administración

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

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al metotrexato o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Embarazo y lactancia (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- Cuando metotrexato se utiliza a dosis elevadas o para administraciones por vía intratecal está contraindicado el uso de formulaciones o disolventes que contengan algún conservante.
- Metotrexato está contraindicado en pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que tengan hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica o sean alcohólicos.
- Pacientes con insuficiencia hepática si el valor de bilirrubina es mayor a 5 mg/dl (85.5 μ mol/l).
- Síndromes de inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidentes.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina con valores inferiores a 20 ml/min, ver Posología y forma de administración).
- Individuos con discrasias sanguíneas preexistentes tales como depresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
- Metotrexato está contraindicado en pacientes con hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica o en pacientes alcohólicos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Metotrexato debe ser utilizado con suma precaución y por facultativos que tengan experiencia con el producto.

Se han notificado toxicidades mortales relacionadas con la administración diaria involuntaria en lugar de semanal, en particular en pacientes ancianos. Debe enfatizarse al paciente que la dosis recomendada para artritis reumatoide y psoriasis se administra de forma semanal.

Se han notificado casos de toxicidad fatal relacionada con errores de dosificación en la administración intravenosa e intratecal. Debe prestarse especial atención al cálculo de las dosis.

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves (que pueden llegar a ser mortales), metotrexato debería ser utilizado solamente en enfermedades neoplásicas que pongan en riesgo la vida, o en pacientes con psoriasis, o artritis reumatoide grave, invalidante, que no responde adecuadamente a otras formas de tratamiento. Se han comunicado fallecimientos con el uso de metotrexato en neoplasias, psoriasis y artritis reumatoide. Por la posibilidad de

reacciones tóxicas graves, el paciente debe estar informado por su médico de los riesgos que supone y debe estar bajo supervisión médica constante.

Monitorización del paciente: Los pacientes tratados con metotrexato deberían ser monitorizados estrechamente con el fin de detectar los efectos tóxicos lo antes posible. La evaluación básica debería incluir recuento hematológico completo, con recuento diferencial de plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas de infección por hepatitis B o C, pruebas de función renal, radiografía de tórax y biopsia hepática si fuera necesario.

Los efectos tóxicos pueden estar relacionados con la frecuencia o la dosis administrada, pero pueden aparecer a cualquier dosis y en cualquier momento del tratamiento. Muchas reacciones adversas son reversibles si se detectan precozmente. Cuando tales reacciones ocurren, la dosis deberá reducirse o ser suspendida, y adoptar las medidas correctivas apropiadas (ver SOBREDOSIFICACIÓN). Si se vuelve a iniciar el tratamiento con metotrexato, debe realizarse con precaución, considerando la necesidad adicional de fármaco y con especial atención a la posible recurrencia de la toxicidad.

Al igual que otros medicamentos citotóxicos, metotrexato puede inducir el llamado “síndrome de lisis tumoral” en pacientes con tumores de rápido crecimiento. Esta complicación puede prevenirse o aliviarse con el tratamiento y las medidas de soporte adecuadas. Ver también EFECTOS ADVERSOS.

El metotrexato puede provocar muerte fetal y/o anomalías congénitas. No se recomienda su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en mujeres en edad de riesgo de embarazo, a menos que haya una clara evidencia médica que los beneficios esperados superen los riesgos.

El intervalo óptimo entre la finalización del tratamiento para cualquier miembro de la pareja y el embarazo no se ha establecido con claridad. El intervalo recomendado en la literatura publicada varía entre 3 meses y 1 año.

Es importante insistir a los pacientes respecto a la importancia del cumplimiento de las dosis recomendadas, **cuando se prescriben pautas semanales**, ya que la administración, por error, de la misma dosis diariamente, daría lugar a una toxicidad fatal.

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

El uso de altas dosis de metotrexato para el osteosarcoma requiere un cuidado especial para prevenir toxicidades. La deficiencia de folatos puede incrementar la toxicidad del metotrexato.

Si se presentan vómitos, diarrea o estomatitis que resulten en deshidratación, deberá discontinuarse la administración hasta la recuperación del sujeto. Si aparece estomatitis ulcerosa se debe interrumpir el tratamiento, ya que de otro modo puede aparecer enteritis hemorrágica o muerte por perforación intestinal. El metotrexato debe utilizarse con gran precaución ante la existencia de úlcera péptica o colitis ulcerosa.

Toxicidad hematológica: El metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y provocar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, solamente debe prolongarse la administración de metotrexato si el beneficio potencial supera el riesgo de mielosupresión severa. En psoriasis y artritis reumatoide, debe interrumpirse inmediatamente la administración de metotrexato si se produce un descenso significativo en el recuento de células sanguíneas.

Se han comunicado casos de mielosupresión, anemia aplásica y toxicidad gastrointestinal de carácter grave e inesperado (en ocasiones letal) en administración concomitante de metotrexato (generalmente a altas dosis) y medicamentos antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs)

Niveles plasmáticos de metotrexato y rescate con ácido fólico: La monitorización rutinaria de los niveles séricos de metotrexato puede ser beneficiosa. El metotrexato sale lentamente desde terceros espacios. Esto resulta en una prolongación del tiempo de semivida terminal y en una toxicidad inesperada. En pacientes con acumulaciones significativas en terceros espacios se aconseja la evacuación de los fluidos antes de iniciar el tratamiento con metotrexato.

Algunos pacientes pueden sufrir un retraso en el aclaramiento de metotrexato aunque no presenten ninguna de estas condiciones. Es importante identificar estos pacientes en un periodo de tiempo máximo de 48 horas, ya que la toxicidad del metotrexato podría ser irreversible si el rescate adecuado con ácido fólico se retrasa más de 42-48 horas. La monitorización de las concentraciones de metotrexato deberá incluir determinación de los niveles de metotrexato a las 24, 48 y 72 horas. Así mismo deberá incluir la evaluación de la tasa de disminución de las concentraciones de metotrexato con el fin de determinar cuánto tiempo continuar con el rescate con ácido fólico.

Hepatotoxicidad: Metotrexato puede provocar hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis hepática y cirrosis).

Tras la administración de metotrexato se observan frecuentemente anomalías transitorias en los parámetros hepáticos, tales como elevaciones agudas de enzimas hepáticas que son asintomáticas y no suponen normalmente un motivo para la modificación del tratamiento y no tienen carácter predictivo de enfermedad hepática futura. La presencia de anomalías hepáticas persistentes y/o descenso de los niveles séricos de albúmina pueden ser indicadores de toxicidad hepática grave.

Metotrexato ha causado la reactivación de la infección por hepatitis B o empeoramiento de las infecciones por hepatitis C, en algunos casos desencadenando en la muerte. Algunos casos de reactivación de hepatitis B han tenido lugar después de la discontinuación de Metotrexato. Debe realizarse una evaluación clínica y de laboratorio para valorar enfermedad hepática preexistente en pacientes con infecciones previas de hepatitis B o C. Basándose en estas evaluaciones, puede que el tratamiento con metotrexato no resulte apropiado para algunos pacientes.

En psoriasis, antes de establecer la dosificación deberían llevarse a cabo varias pruebas de funcionalidad y daño hepático, incluyendo niveles de albúmina sérica y tiempo de protrombina. Las pruebas de funcionalidad hepática son a menudo normales durante el desarrollo inicial de fibrosis o cirrosis, las cuales podrían ser detectadas únicamente mediante biopsia. Se recomienda la realización de una biopsia hepática: 1) antes de iniciar el tratamiento, o al comienzo del mismo (entre 2 y 4 meses); 2) cuando exista una dosis total acumulada de 1,5 g; y 3) cada vez que exista un acúmulo adicional de 1 a 1,5 g.

En caso de aparición de fibrosis moderada o cirrosis, se recomienda retirar el fármaco. Si la fibrosis es leve se sugiere repetir la biopsia en 6 meses. Otros hallazgos histológicos de menor importancia tales como esteatosis o inflamación portal leve son relativamente comunes antes del inicio del tratamiento. Aunque estas alteraciones moderadas no constituyen normalmente una razón suficiente para evitar o suspender el tratamiento, éste debería administrarse con precaución.

En la artritis reumatoide, se consideran como factores de riesgo de hepatotoxicidad la edad del paciente cuando se administra metotrexato por primera vez y la duración del tratamiento con este. En la población artrítica pueden observarse anomalías persistentes en las pruebas de funcionalidad hepática precediendo a la aparición de fibrosis o cirrosis.

En los pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato las pruebas de función hepática deberían llevarse a cabo al comienzo y a intervalos de 4-8 semanas. En los pacientes

con historial de consumo excesivo de alcohol, hepatitis B o C crónica, o valores basales de las pruebas de funcionalidad hepática persistentemente anormales, debería realizarse biopsia hepática antes del tratamiento.

Si durante el tratamiento con metotrexato, y estando la artritis reumatoide bien controlada, existieran anomalías persistentes de la función hepática o descenso de la albúmina sérica, se debería realizar biopsia hepática. Si los resultados de la biopsia hepática revelan alteraciones ligeras (grados de Roenigk I, II ó IIIa), podría continuarse la administración de metotrexato, monitorizándose al paciente de acuerdo con las recomendaciones anteriores.

El tratamiento debería discontinuarse en aquellos pacientes que presenten anomalías persistentes en las pruebas de función hepática y no quieran realizarse una biopsia hepática, o cuando los resultados de la biopsia muestren alteraciones moderadas a severas (grados de Roenigk IIIb ó IV).

Toxicidad renal: Cuando se administre metotrexato a altas dosis, él o sus metabolitos pueden precipitar en los túbulos renales. La utilización de metotrexato puede producir daño renal, que puede conducir a una insuficiencia renal aguda. Se recomienda vigilancia de la función renal, incluyendo una

hidratación adecuada (3 litros/m²/24 horas de suero salino), alcalinización de la orina desde 12 horas antes hasta al menos 24 horas después de la infusión del fármaco, y valoración del metotrexato sérico y de la función renal.

El tratamiento con metotrexato en pacientes con la función renal disminuida (insuficiencia renal leve a moderada, con valores de aclaramiento renal de creatinina comprendidos entre 20 y 50 ml/min) deberá realizarse con extremada precaución, evaluando la relación beneficio/riesgo del tratamiento, y a dosis reducidas porque la insuficiencia de la función renal disminuirá la eliminación de metotrexato. No se administrará metotrexato a pacientes con valores de aclaramiento renal de creatinina inferiores a 20 ml/min.

Infecciones o estados inmunológicos: Metotrexato deberá utilizarse con extrema precaución cuando exista una infección activa, estando normalmente contraindicado en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia patentes o demostrados en laboratorio.

Pueden darse casos de neumonía (en algunos casos unido a insuficiencia respiratoria) Durante el tratamiento con metotrexato podrían darse potencialmente infecciones oportunistas letales, incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii*. Cuando se observen síntomas pulmonares en un paciente, deberá considerarse la posibilidad de una neumonía por *Pneumocystis carinii*. Además, se ha notificado con metotrexato hemorragia alveolar pulmonar cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas. Este acontecimiento, también, se puede asociar a vasculitis y otras comorbilidades. Cuando se sospeche de hemorragia alveolar pulmonar se deben considerar pruebas complementarias rápidas para confirmar el diagnóstico.

Neurotoxicidad:

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

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

pacientes que recibieron metotrexato oral. Los signos de neurotoxicidad (irritación meníngea, paresia transitoria o permanente, encefalopatía) deberían ser monitorizados tras la administración intratecal de metotrexato.

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

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

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

Toxicidad pulmonar: Los trastornos pulmonares inducidos por metotrexato, incluyendo la neumonitis intersticial aguda o crónica de causa no infecciosa y el derrame pleural, pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, y han sido notificados a bajas dosis. Estos trastornos no siempre son completamente reversibles, y se han comunicado fallecimientos.

La aparición de signos y síntomas pulmonares durante el tratamiento con metotrexato, tales como tos seca e improductiva, fiebre, dolor en el pecho, disnea, hipoxemia, infiltrados en rayos X de tórax o neumonitis inespecífica, podría ser indicativa de una lesión potencialmente peligrosa, requiriendo la interrupción del tratamiento y una cuidadosa investigación. El diagnóstico de neumonitis intersticial por metotrexato exige la exclusión previa de neumonitis infecciosa.

Toxicidad dérmica: Se han comunicado algunas reacciones dermatológicas graves y ocasionalmente mortales entre las que se incluyen la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, de aparición tras días de la administración oral, intramuscular, intravenosa o intratecal de metotrexato.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

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

Anticoncepción masculina

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

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

Embarazo

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones no oncológicas (ver CONTRAINDICACIONES). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con metotrexato o durante los seis meses siguientes, se debe prestar asesoramiento médico en relación al riesgo de efectos perjudiciales para el niño asociados con el tratamiento y se deben realizar exploraciones ecográficas para confirmar que el desarrollo del feto es normal. En estudios realizados en animales, metotrexato ha mostrado toxicidad para la reproducción, en especial durante el primer trimestre (ver Datos preclínicos de seguridad). El metotrexato ha demostrado un efecto teratógeno en humanos; se ha notificado que causa muerte fetal, abortos y/o anomalías congénitas (p. ej., craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central y relacionadas con las extremidades).

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

- Se han notificado abortos espontáneos en el 42,5 % de las mujeres embarazadas expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana), comparado con una tasa comunicada del 22,5 % en pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos del metotrexato.

- Se observaron malformaciones congénitas importantes en el 6,6 % de los nacidos vivos de mujeres expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana) durante el embarazo, comparado con, aproximadamente, el 4 % de los nacidos vivos de pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato.

No se dispone de datos suficientes sobre la exposición al metotrexato a dosis de más de 30 mg/semana durante el embarazo, pero cabe esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas, sobre todo con las dosis utilizadas habitualmente en indicaciones oncológicas.

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

Cuando se utiliza en indicaciones oncológicas, metotrexato no debe administrarse durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre de gestación. Se debe sopesar el beneficio del tratamiento frente al posible riesgo para el feto en cada caso. Si se utiliza el fármaco durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma metotrexato, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Fertilidad

El metotrexato afecta la espermatogénesis y la ovogénesis, pudiendo disminuir la fertilidad. Se ha notificado que metotrexato causa oligospermia, alteración de la menstruación y amenorrea en humanos. Estos efectos parecen ser reversibles tras la interrupción del tratamiento en la mayoría de los casos. En indicaciones oncológicas, se aconseja a las mujeres que deseen quedar embarazadas acudir a un centro de asesoramiento genético, si es posible, antes del tratamiento; los hombres deben consultar la posibilidad de conservar el esperma antes de iniciar el tratamiento, ya que el metotrexato puede ser genotóxico a dosis altas (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Uso durante la lactancia

Se ha detectado la presencia de metotrexato en la leche humana, por lo que está contraindicado durante la lactancia.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Metotrexato no debe ser manipulado ni administrado por mujeres embarazadas.

Los individuos que estén en contacto con medicamentos oncológicos o trabajen en zonas donde se emplean estos medicamentos pueden estar expuestos a estos agentes en el aire o mediante contacto directo con objetos contaminados. Los efectos potenciales sobre la salud pueden reducirse mediante la adherencia a procedimientos institucionales, directrices publicadas y regulaciones locales para la preparación, administración, transporte y eliminación de medicamentos peligrosos. Metotrexato debe manipularse únicamente en cabinas de flujo

laminar vertical y siguiendo las normas de seguridad establecidas para la manipulación de citostáticos. Para la eliminación de los envases y residuos de metotrexato, y del material utilizado deben seguirse las normas de seguridad establecidas a tal efecto. Si necesita ser diluido, puede hacerse en solución de cloruro sódico al 0,9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 10%, lactato de Ringer, solución de Ringer.

Metotrexato no debe mezclarse con otros medicamentos en el mismo frasco de goteo, cuando se administre por vía intravenosa.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Interacciones con otros medicamentos:

El uso combinado de metotrexato con oro, penicilamina, hidroxiclороquina, sulfasalazina o agentes citotóxicos, no ha sido aún estudiado, y podría aumentar la incidencia de efectos adversos.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

No deberían administrarse AINEs antes o de forma concomitante con altas dosis de metotrexato, como las utilizadas en el tratamiento del osteosarcoma. Se ha informado la elevación y prolongación de los niveles séricos de metotrexato tras la administración concomitante de AINEs con altas dosis de metotrexato, provocando incluso algunos casos de muerte dada su grave toxicidad hematológica y gastrointestinal (ver ADVERTENCIAS). Los AINEs y salicilatos reducen la secreción tubular de metotrexato en el modelo animal, pudiendo aumentar su toxicidad por incremento en los niveles de metotrexato. Su administración concomitante con metotrexato debe llevarse a cabo por tanto con cautela, utilizando dosis más bajas de metotrexato. Especialmente con ketoprofeno, conviene cesar su administración al menos 12 horas antes de la administración de metotrexato.

En el tratamiento de la artritis reumatoide con metotrexato, el uso de ácido acetilsalicílico, AINEs y/o dosis bajas de esteroides puede ser continuado.

La posibilidad de una toxicidad incrementada con el uso concomitante de AINEs, incluyendo salicilatos, no ha sido plenamente evaluada. Los esteroides podrían disminuirse gradualmente en pacientes que respondan a metotrexato. A pesar de las posibles interacciones, los estudios llevados a cabo en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato normalmente incluyen el uso concurrente de AINEs en régimen de dosificación constante, sin que aparezcan dificultades. No obstante, las dosis de metotrexato utilizadas en la artritis reumatoide (entre 7,5 y 20 mg/semana) son algo más bajas que las utilizadas en psoriasis, por lo que dosis más altas podrían desembocar en una toxicidad inesperada.

Leflunomida

El metotrexato en combinación con leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia

Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas

El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica, por lo que su toxicidad podría incrementarse al ser desplazado por ciertos fármacos con alta afinidad por proteínas plasmáticas como los salicilatos, fenilbutazona, fenitoína y sulfonamidas.

Probenecid

El transporte tubular renal está disminuido por el probenecid; el empleo del metotrexato con este fármaco deberá monitorizarse cuidadosamente.

Antibióticos

Las penicilinas y sulfonamidas pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato; se ha observado toxicidad hematológica y gastrointestinal tanto cuando se administran con dosis bajas como con dosis altas de metotrexato.

La ciprofloxacina disminuye el transporte tubular renal; por lo que el uso combinado de ambos debe ser estrechamente monitorizado.

Otros antibióticos orales tales como tetraciclinas, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato. Igualmente pueden interferir con la circulación enterohepática al inhibir o suprimir el metabolismo de metotrexato por las bacterias de la flora intestinal.

En pacientes tratados con metotrexato, el trimetoprim/sulfametoxazol ha incrementado en algunas ocasiones el efecto supresor sobre la médula ósea, debido probablemente a una disminución de la secreción tubular y/o un efecto antifolato aditivo.

Agentes quimioterápicos

Se puede observar un aumento de la nefrotoxicidad cuando se administran altas dosis de metotrexato en combinación con un agente quimioterápico potencialmente nefrotóxico, como el cisplatino.

Metotrexato incrementa los niveles plasmáticos de mercaptopurina, por lo que la combinación de ambos puede requerir un ajuste de dosis.

El metotrexato administrado concomitantemente con citarabina puede incrementar el riesgo de sufrir reacciones adversas neurológicas graves tales como dolor de cabeza, parálisis, coma y episodios similares a ictus. Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Neurotoxicidad.

Agentes hepatotóxicos

No ha sido evaluado el posible incremento de hepatotoxicidad cuando se administra metotrexato con otros agentes hepatotóxicos. No obstante, sí se ha informado de hepatotoxicidad en estos casos. Por esta razón, los pacientes que estén recibiendo metotrexato concomitantemente con otros potenciales hepatotóxicos (e.j. leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deben ser estrechamente monitorizados para detectar un posible incremento de hepatotoxicidad.

Teofilina

El metotrexato puede disminuir el aclaramiento de teofilina; los niveles de ésta deberían monitorizarse cuando se administre junto con metotrexato.

Vitaminas y ácido fólico

Los preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o sus derivados podrían disminuir la respuesta al metotrexato administrado por vía sistémica, aunque esto no ha sido comprobado así en algunos ensayos clínicos. Dosis elevadas de ácido fólico pueden disminuir la eficacia del metotrexato administrado intratecalmente. Por el contrario, los estados de deficiencia de folatos pueden aumentar la toxicidad del metotrexato.

Radioterapia

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

Inmunización

Las vacunas pueden ser menos inmunogénicas cuando se administran durante el tratamiento con metotrexato. De forma general no se recomienda la inmunización con vacunas a virus vivos. Se han notificado casos de infecciones diseminadas en pacientes tratados con Metotrexato, tras haber sido vacunados contra la viruela.

Anestesia por óxido nítrico

El uso del óxido nítrico potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, lo que da lugar a toxicidad aumentada en forma de mielosupresión grave e impredecible, estomatitis y, en caso de administración intratecal, aumenta la neurotoxicidad grave e

impredecible. Si bien este efecto se puede reducir con la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante de óxido nítrico y metotrexato.

EFFECTOS ADVERSOS

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

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

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

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$ Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$ Raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

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

Infecciones e Infestaciones

Poco frecuentes: Infecciones oportunistas, incluyendo infecciones letales.

Raras: Sepsis

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

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

Poco frecuentes: Linfoma, incluyendo linfoma reversible

Muy raras: Síndrome de lisis tumoral

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones anafilactoides

Muy raras: Hipogammaglobulinemia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Diabetes

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Parestesia

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

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

Muy raras: Sensaciones craneales inusuales

Trastornos oculares

Raras: Visión borrosa, cambios visuales de etiología desconocida

Muy raras: Conjuntivitis, pérdida de visión /ceguera transitoria

Trastornos cardíacos y vasculares

Raras: Hipotensión, episodios tromboembólicos (incluyendo tromboflebitis, trombosis arterial, trombosis cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis venosa de retina y embolia pulmonar)

Muy raras: Derrame pericárdico, pericarditis, vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Raras: Faringitis, fibrosis respiratoria

Muy raras: Enfermedad obstructiva pulmonar crónica, alveolitis

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

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

Muy raras: Forúnculos, telangiectasia

No conocida: Exfoliación de la piel/ dermatitis exfoliativa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Artralgia/mialgia, osteoporosis, fracturas por sobrecarga

No conocida: Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Nefropatía grave, insuficiencia renal

Raras: Disuria

Muy raras: Azotemia, cistitis, hematuria, proteinuria

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Poco frecuentes: Anormalidades fetales

Raras: Aborto

Muy raras: Muerte fetal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Alteraciones menstruales

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: Muerte súbita

No conocida: Edema

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia post-comercialización revela que la sobredosificación con metotrexato se produce generalmente tras administración intratecal, aunque también se ha informado de sobredosis sistémica. Los síntomas más frecuentes comunicados tras la administración sistémica incluyen aquellos síntomas y trastornos comunicados a dosis farmacológicas, particularmente reacciones gastrointestinales y hematológicas, por ejemplo, leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, ulceraciones gastrointestinales, sangrado gastrointestinal.

En algunos casos no se han comunicado síntomas. Existen comunicados de muertes ocurridas tras sobredosis sistémica. En estos casos, se notificaron acontecimientos tales como sepsis, choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica.

Los síntomas de sobredosis intratecal afectan generalmente al sistema nervioso central (SNC), incluyendo cefaleas, náuseas y vómitos, crisis o convulsiones, y encefalopatía aguda tóxica. En algunos casos no se registraron síntomas. Existen informes de muerte tras sobredosis intratecal. En estos casos, se ha informado también de la aparición de herniaciones cerebelosas asociadas con el incremento de presión intracraneal, y de encefalopatía aguda tóxica.

Tratamiento recomendado

En caso que se administren inadvertidamente sobredosis de metotrexato, está indicado ácido fólico con el fin de disminuir y contrarrestar sus efectos tóxicos inmediatos (ver POSOLOGÍA, rescate con ácido fólico). La administración de ácido fólico debería iniciarse lo antes posible. Cuanto mayor sea el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y la de ácido fólico, menor es la efectividad del ácido fólico para contrarrestar la toxicidad del metotrexato. La monitorización de la concentración sérica de metotrexato es esencial para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con ácido fólico. En caso de sobredosis masiva, será necesario hidratar y alcalinizar la orina con el fin de evitar la precipitación de metotrexato o sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis estándar ni la diálisis peritoneal han mostrado una clara mejora en la eliminación de metotrexato. No obstante, se ha informado de un aclaramiento eficaz de metotrexato con diálisis aguda intermitente utilizando un dializador de alto flujo.

En caso de sobredosis accidental intratecal, será necesario soporte sistémico intensivo, altas dosis de ácido fólico sistémico (no intratecal), diuresis alcalina, rápido drenaje del líquido cefalorraquídeo y perfusión ventriculolumbar.

En general, la dosis de fólico debe administrarse mediante infusión IV en dosis de hasta 75 mg en las primeras 12 horas seguido de fólico 15 mg VO o IV cada 6 horas al menos 4 dosis hasta que los niveles séricos de metotrexato sean menores de 5×10^{-7} M.

Se han publicado casos de tratamientos con carboxipeptidasa G2 intravenosa e intratecal para acelerar el aclaramiento del metotrexato en casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: - Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

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

Una vez perforado el vial, debe administrarse en un tiempo máximo de 14-15 días a temperatura ambiente, siempre que la manipulación se lleve a cabo en condiciones asépticas y el proceso esté validado.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 5 y 50 frascos ampollas, siendo éste último de uso exclusivamente hospitalario.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.361.

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-40371630 PROSP INY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.03 08:47:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.03 08:47:12 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ERVEMIN® METOTREXATO 5mg/ml Solución inyectable

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

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

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

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el mismo en caso de necesitar leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, **CONSULTE E INFÓRMESELO A SU MÉDICO**

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

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

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

El metotrexato pertenece a un grupo de medicamentos denominados antimetabolitos antagonistas del ácido fólico.

El metotrexato se utiliza en dosis altas para tratar muchos tipos de cáncer. A dosis más bajas, puede ser utilizado también para tratar psoriasis y artritis reumatoide.

El metotrexato está indicado para el tratamiento de diversas enfermedades tumorales como la neoplasia trofoblástica gestacional, la leucemia aguda, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga urinaria, osteosarcoma y linfomas no Hodgkin.

Además, se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide que no responde adecuadamente a otras formas de tratamiento, tanto en monoterapia como combinado con otras medidas; en el tratamiento de la artritis crónica juvenil, psoriasis y artritis psoriásica (sólo cuando la gravedad lo requiera y hayan fracasado otros tratamientos).

Está indicado también como profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante alogénico de médula ósea.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR ERVEMIN® - solución inyectable Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

Antes de utilizar este medicamento, debe consultar a su médico acerca de los riesgos y beneficios del uso de metotrexato. Es muy importante que utilice metotrexato exactamente como le ha recomendado su médico. Si utiliza metotrexato con mayor frecuencia o en dosis mayores de las prescritas, puede sufrir graves enfermedades, incluida la muerte.

¿Quiénes no deben tomar ERVEMIN® - solución inyectable?

No debe utilizar este medicamento si:

- Es alérgico (hipersensible) al metotrexato o a cualquiera de los demás componentes de la formulación.

- Está en periodo de lactancia y además, en indicaciones no oncológicas (tratamiento no relacionado con el cáncer) si está embarazada (ver **¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**).

Sólo para pacientes con psoriasis o artritis reumatoide:

No utilice este medicamento si:

- Padece alcoholismo, hepatopatía alcohólica, u otra hepatopatía crónica.
- Padece usted alguna enfermedad del sistema inmunitario, como SIDA.
- Tiene alguna enfermedad de la sangre, debe hablar de esto con su médico

Metotrexato puede causar defectos de nacimiento tanto si el hombre como la mujer lo están tomando antes, durante o después del embarazo. Tanto los hombres como las mujeres deben emplear métodos eficaces de control de natalidad mientras estén utilizando metotrexato, y después de dejar de utilizarlo. Consulte a su profesional sanitario si se queda embarazada o si desea quedarse.

¿Puedo UTILIZAR Ervemin® solución inyectable con otros medicamentos?

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

Utilizar **Ervemin® solución inyectable** (metotrexato) con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Consulte con su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo preparaciones de hierbas y vitaminas, ya que algunas medicaciones interactúan con metotrexato, incluyendo medicamentos antiinflamatorios como ibuprofeno o aspirina, algunos antibióticos como ciprofloxacino, teofilina, fenitoína y probenecid. Otros medicamentos que pueden afectar al hígado pueden aumentar la probabilidad de sufrir problemas en el hígado si está usando metotrexato. Estos medicamentos incluyen leflunomida, azatioprina, sulfasalazina y retinoides.

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

¿CÓMO DEBO UTILIZAR Ervemin® solución inyectable?

Utilice **Ervemin® solución inyectable** (metotrexato) exactamente como se lo indicó el médico, respetando las dosis y duración del tratamiento.

Metotrexato debe ser utilizado con suma precaución y por profesionales que tengan experiencia con el producto.

Su médico decidirá la dosis exacta de metotrexato que debe utilizar y la frecuencia con la que debe hacerlo. Siga exactamente las instrucciones de su médico y nunca deje de usar el medicamento a menos que así se lo indique su médico.

Cuando se usan dosis elevadas de metotrexato, su médico puede prescribirle en los días sucesivos la toma de una vitamina llamada folínico que es un antídoto para evitar efectos adversos del metotrexato. Es muy importante que tome sin demora las dosis de folínico indicadas, porque de no hacerlo podrían existir serios efectos adversos del metotrexato. Asimismo, es posible que su médico le insista en que beba abundantes líquidos para prevenir posibles problemas renales.

Dependiendo de la enfermedad de que se trate, su médico le dará una dosis de:

- Tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional: 15-30 mg/día administrados por vía intramuscular durante 5 días, y repetido cada 12-14 días.
- Leucemia aguda: una vez que se alcanza la remisión, durante la fase de consolidación/mantenimiento se han empleado dosis variables desde 200 mg/m² por vía intravenosa en 2 horas hasta altas dosis de 1-3 g/m² en perfusión continua de 24 horas. La dosis de la fase de mantenimiento es de 20-30 mg/m² administrados por vía intramuscular una vez por semana asociado a 6-mercaptopurina. Por lo general en estas administraciones, su médico le administrará una vitamina llamada folínico, para evitar una posible toxicidad.
- Para la profilaxis de la leucemia meníngea, se utiliza una dosis intratecal empírica de 12 mg a menudo asociados con citarabina y dexametasona o hidrocortisona. La frecuencia de administración es variable según se combine con quimioterapia sistémica y/o radioterapia.
- Para el tratamiento de la leucemia meníngea se sugiere administrar una dosis intratecal empírica de 12 mg, a menudo asociados con citarabina y dexametasona o hidrocortisona, administradas a intervalos de 2 a 5 días hasta que el recuento celular en líquido cefalorraquídeo vuelva a la normalidad. Tras ello se administrarán una o varias dosis semanales durante dos semanas. Dado que el volumen de líquido cefalorraquídeo está relacionado con la edad, las siguientes dosis intratecales sugeridas en función de la edad pueden ser menos neurotóxicas: 6 mg en menores de 1 año, 8 mg en niños de 1-2 años, 10 mg en niños de 2-3 años y 12 mg en niños mayores de 3 años. Los pacientes de edad avanzada pueden necesitar menores dosis debido a la disminución de líquido cefalorraquídeo y a la disminución de volumen cerebral. Las dosis intratecales pueden dar lugar a cuadros inesperados de toxicidad sistémica.
- Cáncer de mama: un esquema frecuentemente usado incluye 40 mg/m² de metotrexato por vía intravenosa, los días 1 y 8 de cada ciclo, junto con ciclofosfamida 100 mg/m² vía oral los días 1 a 14 y 5-fluoracilo 600 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 8 de cada ciclo. La repetición de los ciclos es usualmente mensual.
- Cáncer de cabeza y cuello: Como agente único la dosis estándar inicial es de 40 mg/m²/semana administrados por vía intravenosa con escala semanal de dosis de 10 mg/m² por vía intravenosa, hasta alcanzar dosis de 60 mg/m² o se desarrolle toxicidad dosis dependiente o se alcance una respuesta objetiva.
- Cáncer de vejiga urinaria: Un esquema frecuentemente usado, el CMV, incluye metotrexato 30 mg/m² administrados por vía intravenosa días 1 y 8, vinblastina 3 mg/m² por vía intravenosa días 1 y 8, y cisplatino 100 mg/m² por vía intravenosa el día 2 y se repite cada 21 días. Otro esquema muy usado es el MVAC que consiste en metotrexato 30 mg/m² por vía intravenosa los días 1, 15 y 22, vinblastina 3 mg/m² por vía intravenosa los días 2, 15 y 22, cisplatino 70 mg/m² por vía intravenosa el día 2, doxorubicina 30 mg/m² por vía intravenosa el día 2, repitiéndose cada 28 días.
- Osteosarcoma: Se ha usado como agente único o combinado a dosis altas de 8-12 g/m² por vía intravenosa el día 1 con posterior rescate con folínico, pudiendo repetirse este esquema cada 2-4 semanas. Es muy importante una hidratación adecuada, la alcalinización previa de la orina y la monitorización de niveles de metotrexato y de la función renal.
- Linfomas: Se han usado distintos regímenes con metotrexato en el tratamiento de los linfomas de alto grado. Estos han empleado dosis variables desde 200 mg/m² por vía intravenosa en dos horas hasta altas dosis de 1 – 3 g/m² en perfusión continua de 24 horas. En general estos regímenes requieren rescate con folínico para prevenir toxicidades.
- Psoriasis y artritis psoriásica: 10-25 mg/semana por vía intramuscular o intravenosa, **en una única dosis semanal**. Dependiendo de la tolerabilidad del paciente se puede aumentar progresivamente la dosis de 2,5 en 2,5 mg hasta un máximo de 25 mg por semana. No exceder de 25 mg/semana.

- Artritis reumatoide: se administrarán 7,5 a 20 mg por vía parenteral **en una única dosis semanal**. Dependiendo de la tolerabilidad del paciente se puede aumentar progresivamente la dosis de 2,5 en 2,5 mg hasta un máximo de 20 mg por semana. De forma habitual, no se debe exceder la dosis total de 20 mg a la semana.

Su médico puede recetarle metotrexato asociado a etanercept u otras terapias biológicas.

Artritis crónica juvenil (edades comprendidas entre los 2 y 16 años): la dosis inicial recomendada es de 10 mg/m² **en una única dosis semanal**. La seguridad en pacientes pediátricos (2-16 años) es equivalente a la de los pacientes adultos.

- Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped: asociado a ciclosporina se administrará una pauta de 15 mg/m² por vía intravenosa al día siguiente del trasplante, seguido de 10 mg/m² por vía intravenosa los días 3, 6 y 11 después del trasplante. Se entiende por día 0 el de la infusión de progenitores hemopoyéticos.

Su dosis puede ser ajustada dependiendo de la edad, de otros medicamentos que usted pueda estar usando y/o de la presencia de otras condiciones médicas. Los pacientes de edad avanzada (> 65 años) pueden requerir dosis menores.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

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

| Aclaramiento de creatinina (ml/min) | Porcentaje a administrar de dosis estándar |
|-------------------------------------|--|
| >50 | Dosis completa |
| 20-50 | 50 |
| <20 | Uso contraindicado |

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

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

Rescate con ácido folínico:

El folínico se administra unas 12-24 horas después del metotrexato a dosis de 15-25 mg cada 6 horas por vía intravenosa, intramuscular o por vía oral hasta que las concentraciones sanguíneas de metotrexato desciendan por debajo de 5×10^{-7} M. Para los pacientes que reciben dosis intermedias altas, los niveles de metotrexato y creatinina séricos deben monitorizarse cada 24 horas. Si a las 48 horas de la finalización del metotrexato los niveles sanguíneos de este son mayores de 5×10^{-7} M y menores de 1×10^{-6} M se administrarán 8 dosis de folínico de 25 mg/m² /6h; si los niveles están entre $1-2 \times 10^{-6}$ M se administrarán 8 dosis de 100 mg/m²/6h de folínico; y si los niveles son mayores de 2×10^{-6} M, se administrarán 8 dosis de 200 mg/m² /6h.

Uso de Metotrexato con alimentos y bebidas:

Mientras esté utilizando metotrexato, debe evitar el consumo de alcohol, ya que esto podría aumentar la probabilidad de que se produzcan efectos adversos, especialmente en el hígado. Su médico puede indicarle que tome más líquidos de lo habitual. Esto le ayudará a eliminar el medicamento y a prevenir problemas en el riñón.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE RECIBIR UNA DOSIS?

Consulte urgentemente a su médico.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si recibe más de la dosis recetada de Ervemin® solución inyectable, consulte a su médico, concorra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

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

Informe a su médico si durante el tratamiento:

- Tiene infecciones graves o reacciones de la piel.
- Desarrolla tos o dificultad en la respiración.
- Está expuesto a varicela o herpes y no ha padecido estas enfermedades en el pasado.
- Nota sangrado fuera de lo normal o moretones, orina en la sangre o en las deposiciones, o puntos rojos en su piel.
- Se está administrando vacunas. Algunas vacunas pueden no funcionar bien si se está administrando metotrexato y las vacunas de virus vivos deben ser evitadas, consulte a su profesional sanitario.

El metotrexato puede hacer su piel sensible al sol, por lo que debe evitar la exposición larga al sol y no utilizar lámparas solares sin consultarlo antes con su médico.

Cuando el metotrexato se utiliza en elevadas dosis o para administraciones por vía intratecal está contraindicado el uso de formulaciones o disolventes que contengan algún conservante.

Se ha notificado con metotrexato hemorragia pulmonar aguda en pacientes con enfermedad reumatológica subyacente. Si observa sangre al escupir o toser, debe contactarse de inmediato con su médico.

El metotrexato afecta de manera temporal la producción de espermatozoides y de óvulos. El metotrexato puede causar abortos y defectos de nacimiento graves. Usted y su pareja deben evitar el embarazo durante el tratamiento con metotrexato y durante por lo menos 6 meses después de su finalización.

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

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

Embarazo

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

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

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

Si queda embarazada durante el tratamiento o sospecha que podría estar embarazada, consulte a su médico lo antes posible. Si queda embarazada durante el tratamiento, debe recibir información sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el niño durante el tratamiento. Si desea quedar embarazada, consulte con su médico, quien puede derivarle a un especialista para que la informe antes del comienzo previsto del tratamiento.

Lactancia

Se ha detectado la presencia de metotrexato en la leche humana, por lo que está contraindicado durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas:

Podrían aparecer mareos y somnolencia que afecten su capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Espere a ver cómo le afecta el tratamiento, antes de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Otra información importante:

El metotrexato puede disminuir el número de células sanguíneas responsables de luchar contra las infecciones y de la correcta coagulación de la sangre. Notifique a su médico inmediatamente si tiene fiebre, escalofríos, tos, dolor en la parte baja o lateral de la espalda, dolor al orinar o sangrado inusual. Deberán realizarle análisis sanguíneos de forma regular mientras esté utilizando metotrexato; consulte a su médico al respecto.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Metotrexato no debe ser manipulado ni administrado por mujeres embarazadas.

Los individuos que estén en contacto con medicamentos oncológicos o trabajen en zonas donde se emplean estos medicamentos pueden estar expuestos a estos agentes en el aire o mediante contacto directo con objetos contaminados. Los efectos potenciales sobre la salud pueden reducirse mediante la adherencia a procedimientos institucionales, directrices publicadas y regulaciones locales para la preparación, administración, transporte y eliminación de medicamentos peligrosos. Metotrexato debe manipularse únicamente en cabinas de flujo laminar vertical y siguiendo las normas de seguridad establecidas para la manipulación de citostáticos. Para la eliminación de los envases y residuos de metotrexato, y del material utilizado deben seguirse las normas de seguridad establecidas a tal efecto.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER ERVEMIN® SOLUCIÓN INYECTABLE?

Al igual que todos los medicamentos, Ervemin® solución inyectable (metotrexato) puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

La incidencia y gravedad de los efectos adversos agudos está relacionada, por lo general, con la dosis y frecuencia de administración.

Los efectos indeseados más frecuentes pueden incluir:

Úlceras en mucosa oral, reducción del número de glóbulos blancos, náuseas y malestar abdominal. Otros efectos adversos descritos frecuentemente son malestar, fatiga no justificada, escalofríos y fiebre, mareos y un descenso en la resistencia a las infecciones, sangre al escupir o toser*.

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

La frecuencia de los efectos adversos que se enumeran a continuación se ha definido utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

Raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

Muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

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

Infecciones e Infestaciones

Poco frecuentes: Infecciones oportunistas, incluyendo infecciones mortales.

Raras: Sepsis (estado infeccioso generalizado).

Muy raras: Distintas clases de infecciones incluida neumonía, neumonía por *Pneumocystis carinii*, nocardiosis, histoplasmosis, criptococosis, *Herpes zoster*, hepatitis por *Herpes simplex* y *H. simplex* diseminado, sepsis mortales, infección por citomegalovirus incluyendo neumonía citomegaloviral.

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

Poco frecuentes: Linfoma incluyendo linfoma reversible (tumor del tejido linfoide).

Muy raras: Síndrome de lisis tumoral (destrucción acelerada de un tumor que se acompaña de deterioro general).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia (disminución de glóbulos rojos), supresión de la hematopoyesis (detención de la producción de elementos sanguíneos), trombocitopenia (disminución del número de plaquetas en la sangre).

Muy raras: Anemia aplásica (falta de producción de todos los componentes sanguíneos), linfadenopatía (afecciones de los ganglios) y alteraciones linfoproliferativas (incluyendo reversibles), pancitopenia (escasez de todos los componentes sanguíneos), neutropenia y agranulocitosis (escasez de neutrófilos), eosinofilia (aumento de eosinófilos), trastornos linfoproliferativos (aumento excesivo de glóbulos blancos).

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones anafilactoides (reacciones alérgicas).

Muy raras: Hipogammaglobulinemia (disminución de las gammaglobulinas).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Diabetes (aumento de la glucosa sanguínea)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Parestesia.

Poco frecuentes: Convulsiones (epilepsia), encefalopatía/leucoencefalopatía (trastorno de funciones cerebrales), dolor de cabeza, hemiparesia (parálisis de la mitad del cuerpo).

Raras: Somnolencia (sueño), paresia (parálisis), deterioro del habla incluyendo disartria (dificultad en la articulación de las palabras) y afasia (alteración en el lenguaje que consiste en la dificultad o incapacidad para expresarse por medio de la palabra o de la escritura o de comprenderlas), alteración del humor, disfunción cognoscitiva transitoria (alteración en la capacidad de conocer y/o comprender)

Muy raras: Sensaciones craneales inusuales, sensación de entumecimiento u hormigueo/sensibilidad a los estímulos menor de la normal..

Trastornos oculares

Raras: Visión borrosa, cambios visuales de origen desconocido.

Muy raras: Conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva del ojo), pérdida de visión/ceguera transitoria.

Trastornos cardíacos y vasculares

Raras: Hipotensión (bajada de la tensión arterial), episodios tromboembólicos (incluyendo tromboflebitis, trombosis arterial, trombosis cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis venosa de retina y embolia pulmonar).

Muy raras: Derrame pericárdico, pericarditis (inflamación del pericardio), vasculitis (inflamación de los vasos).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Raras: Faringitis, fibrosis respiratoria.

Muy raras: Enfermedad obstructiva pulmonar crónica, alveolitis.

Frecuencia no conocida: Hemorragia pulmonar (se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en pacientes con enfermedad reumatológica subyacente).

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Anorexia (falta de apetito), diarrea, estomatitis (inflamación de la mucosa de la boca), vómitos, incremento de las enzimas hepáticas, pancreatitis.

Raras: Enteritis, sangrado y ulceración gastrointestinal, gingivitis (inflamación de las encías), melena (sangre en las heces), hepatitis aguda, cirrosis y fibrosis crónicas, hepatotoxicidad.

Muy raras: Hematemesis (sangre en el vómito), disminución de la albúmina sérica, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Alopecia (caída del pelo), síndrome de Stevens-Johnson (afección grave de la piel), necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell, dermatitis grave).

Raras: Acné, equimosis (cardenales), eritema multiforme (un tipo de inflamación de la piel), erupciones eritematosas, nodulosis (tipo de inflamación de la piel), erosión dolorosa de las placas psoriásicas, fotosensibilidad (sensibilidad exacerbada a la luz solar), cambios en la pigmentación de la piel, prurito (picores), ulceración de la piel, urticaria (hinchazón y picor de la piel).

Muy raras: Forúnculos (inflamación en las glándulas sebáceas del vello), telangiectasia (dilatación de los vasos capilares de pequeño calibre).

Trastornos musculoesqueléticos, y del tejido conjuntivo

Raras: Artralgia/mialgia (dolor en articulaciones o músculos), osteoporosis (disminución de la fortaleza ósea), fracturas por sobrecarga.

Frecuencia no conocida Lesión en los huesos de la mandíbula (secundaria a un aumento excesivo de glóbulos blancos).

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Nefropatía grave (afecciones de los riñones), insuficiencia renal.

Raras: Disuria (emisión difícil o dolorosa de orina).

Muy raras: Azotemia (incremento de urea en sangre), cistitis (infección del tracto urinario), hematuria (sangre en orina), proteinuria (eliminación de proteínas por la orina).

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Poco frecuentes: Anormalidades fetales.

Raras: Aborto.

Muy raras: Muerte fetal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Alteraciones menstruales.

Muy raras: Disminución de la ovogénesis u espermatogénesis (disminución de la producción de óvulos y espermatozoides), impotencia, infertilidad, pérdida de la libido (deseo sexual), oligospermia transitoria (secreción disminuida de espermatozoides), secreciones vaginales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: Muerte súbita.

Frecuencia no conocida: Hinchazón

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicar los efectos adversos al Laboratorio Ivax Argentina a través del teléfono gratuito 0800-666-3342, 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".

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

¿CÓMO DEBO CONSERVAR ERVEMIN® solución inyectable?

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

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

Se recomienda protegerlo de la luz. No manipule metotrexato si está embarazada o pretende estarlo.

Una vez abierto el envase debe administrarse en un tiempo máximo de 14-15 días, siempre que la manipulación se lleve a cabo en condiciones asépticas y el proceso esté validado.

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 5 y 50 frascos ampollas, siendo éste último de uso exclusivamente hospitalario

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.361.

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión: / /

[LOGO]



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-40371630 INF PAC INY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.03 08:47:32 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.03 08:47:33 -03:00