



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-85333854-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-85333854-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GP PHARM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRIXATE / METOTREXATE, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE / METOTREXATE 15 mg / 3 ml; POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE / METOTREXATE 15 mg y 50 mg; y COMPRIMIDOS / METOTREXATE 2.5 mg, 7.5 mg y 10 mg; aprobada por Certificado N° 51.411.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GP PHARM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

TRIXATE / METOTREXATE, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE / METOTREXATE 15 mg / 3 ml; POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE / METOTREXATE 15 mg y 50 mg; y COMPRIMIDOS / METOTREXATE 2.5 mg, 7.5 mg y 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-129638263-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-129638210-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.411, 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-2022-85333854-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.01.02 22:59:29 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.01.02 22:59:34 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

000053

**TRIXATE®**

**METOTREXATO 15 mg/ 3 ml**

**Solución inyectable**

**TRIXATE®**

**METOTREXATO 15 mg y 50 mg**

**Polvo liofilizado inyectable**

**TRIXATE®**

**METOTREXATO 2.5; 7.5 y 10 mg**

**Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

### **COMPOSICIÓN:**

Cada frasco ampolla de **TRIXATE®** Solución inyectable contiene: Metotrexato 15 mg  
Excipientes: Cloruro de sodio; Hidróxido de sodio; Agua para inyectables c.s.p. 3 ml

Cada frasco ampolla de **TRIXATE®** Polvo Liofilizado Inyectable contiene:  
Metotrexato (como sal disódica) 15 mg. Excipientes: Manitol

Cada frasco ampolla de **TRIXATE®** Polvo Liofilizado Inyectable contiene:  
Metotrexato (como sal disódica) 50 mg. Excipientes: Manitol

Cada comprimido de **TRIXATE® 2,5 mg** contiene: Metotrexato 2,5 mg.  
Excipiente: Cellactose 80;  
Croscarmelosa; Celulosa microcristalina; Dióxido silícico coloidal; Estearato de magnesio: c.s.

Cada comprimido de **TRIXATE® 7,5 mg** contiene: Metotrexato 7,5 mg. Excipientes:  
Cellactose 80;  
Croscarmelosa; Celulosa microcristalina; Dióxido silícico coloidal; Estearato de magnesio;  
Rojo Punzó 4R laca alumínica: c.s.

Cada comprimido de **TRIXATE® 10 mg** contiene: Metotrexato 10 mg.  
Excipientes: Cellactose 80; Croscarmelosa; Celulosa microcristalina; Dióxido silícico coloidal; Estearato de magnesio; Azul brillante laca alumínica: c.s.

### **ACCION TERAPEUTICA:**

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

### **INDICACIONES:**

#### **Enfermedades neoplásicas:**

- Enfermedad trofoblástica gestacional: mola hidatiforme (estadios invasivos y metastáticos), coriocarcinoma. Leucemia linfocítica aguda: en la profilaxis y tratamiento de leucemia meníngea y en el mantenimiento de la terapia en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.
- Se utiliza como monodroga o en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de cáncer de mama, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, micosis fungoide avanzada y cáncer de pulmón (particularmente los del tipo de células escamosas y de células pequeñas) y estados avanzados de linfomas no- Hodgkin.
- Osteosarcoma metastático: en altas dosis seguido de Leucovorina, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Ha mostrado ser efectivo prolongando la sobrevida en pacientes reincidentes, luego de la resección del tumor primario.

IF-2022-86380703-APN-DC-#ANMAT  
Cano Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.

**Psoriasis:**

El Metotrexato está indicado en el control sintomático de la Psoriasis severa, recalcitrante y que produzca discapacidad, que no responda en forma adecuada a otras formas de terapia., pero solamente cuando el diagnóstico ha sido establecido y se haya confirmado la necesidad de la terapia por medio de una consulta dermatológica. Es importante asegurarse que la Psoriasis no se deba a una enfermedad concomitante sin diagnóstico que afecte la respuesta inmune.

**Artritis Reumatoidea:**

El Metotrexato está indicado en el manejo de adultos con Artritis Reumatoidea severa, activa, clásica o definitiva, que hayan tenido una respuesta terapéutica insuficiente, o poco tolerantes a una terapia de primera línea adecuada que incluya dosis de AINEs (antiinflamatorios no esteroides) y a una prueba de por lo menos una o más drogas antirreumáticas que modifiquen la enfermedad.

**PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:**

**Código ATC: I01BA01**

**Farmacodinamia:**

El Metotrexato inhibe a la enzima reductasa del ácido dihidrofólico. El dihidrofolato debe ser reducido al tetrahidrofolato por esta enzima antes de ser utilizado como transportador de grupos de un carbono en la síntesis de nucleótidos de purina y de timidilato. En consecuencia el Metotrexato interfiere con la síntesis, reparación y replicación celular del ADN. Los tejidos altamente proliferativos como las células malignas, médula ósea, células fetales, mucosa intestinal y bucal y células de la vejiga urinaria son en general más sensibles a este efecto del Metotrexato. Cuando la proliferación celular en los tejidos neoplásicos es mayor que en los tejidos normales, el Metotrexato puede alterar el crecimiento neoplásico sin dañar en forma irreversible a los tejidos normales.

Se desconoce el mecanismo de acción en la Artritis Reumatoidea, es posible que afecte la función inmune. Dos informes describen la inhibición in vitro de Metotrexato de la absorción del precursor del ADN por células mononucleares estimuladas y en Poliartrosis en animales, se observa la corrección parcial por Metotrexato de la baja respuesta de células del bazo y la supresión de la reproducción de IL 2. Sin embargo otros informes no han podido demostrar efectos similares. La explicación del efecto del Metotrexato sobre la actividad inmune y su relación con la inmunopatogenia reumatoidea debe seguir siendo estudiada. En los pacientes con Artritis Reumatoidea los efectos del Metotrexato sobre la inflamación y sensibilidad de las articulaciones pueden observarse a las 3 ó 6 semanas.

Aunque el Metotrexato mejora claramente los síntomas de inflamación (dolor, hinchazón y rigidez), no hay evidencia de que induzca remisión de la enfermedad, ni de que tenga un efecto beneficioso sobre erosiones óseas y otros cambios radiológicos que resultan del uso de las articulaciones deterioradas, de la incapacidad funcional y la deformación. Muchos estudios de Metotrexato en pacientes con Artritis Reumatoidea son de corto plazo (3 a 6 meses). La existencia de datos limitados de estudios a largo plazo indica que una mejora clínica inicial se mantiene por lo menos durante 2 años con una terapia continua.

En Psoriasis, la producción de células epiteliales está muy incrementada por sobre el valor de la piel normal. Esta diferencia en el grado de proliferación es la base para el uso de Metotrexato como control del proceso psoriásico.

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

**Farmacocinética:**

**Absorción:** En los adultos la absorción oral parece estar relacionada con la dosis. Los niveles séricos más altos se alcanzan dentro de las primeras dos horas. Con dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> o menores, el Metotrexato se absorbe bien, con una Biodisponibilidad promedio del 60%. La absorción de dosis mayores a 80 mg/m<sup>2</sup> es significativamente

menor, posiblemente debido a un efecto de saturación.

En los pacientes pediátricos con leucemia, la absorción oral varía en gran medida (23% a 95%). La diferencia entre el pico más alto y el pico más bajo fue de 20 veces este último ( $C_{m\acute{a}x}$  0,11 a 2,3  $\mu\text{m}$  luego de una dosis de 20  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). También se ha notado una variabilidad interindividual significativa en el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas ( $T_{m\acute{a}x}$  0,67 a 4 horas luego de una dosis de 15  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) y en la fracción de droga absorbida. Se ha demostrado que el alimento retarda la absorción y reduce las concentraciones máximas. El Metotrexato por lo general es completamente absorbido cuando se administra por vía parenteral. Luego de una inyección intramuscular las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 30 a 60 minutos.

**Distribución:** Luego de una administración intravenosa el volumen de distribución inicial es de aproximadamente 0,18 l/kg (18% del peso corporal) y el volumen de distribución estacionario es de 0,4 a 0,8 l/kg (40% a 80% del peso corporal). El Metotrexato compete con los folatos reducidos por el transporte activo a través de la membrana celular mediante un único transportador. A concentraciones séricas mayores a 100  $\mu\text{m}$ , la difusión pasiva se convierte en el principal camino por el cual se alcanzan las concentraciones intracelulares efectivas. El Metotrexato se une a proteínas plasmáticas en alrededor del 50%. Estudios de laboratorio demuestran que puede ser desplazado de la albúmina plasmática por varios compuestos que incluyen sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol y fenitoína. El Metotrexato en concentraciones terapéuticas por vía oral o parenteral, no atraviesa la barrera hematoencefálica. Se pueden alcanzar concentraciones adecuadas de la droga en líquido cefalorraquídeo mediante una administración intratecal. En perros, las concentraciones en el líquido sinovial luego de una dosis oral fueron mayores en las articulaciones inflamadas que en las no inflamadas. Los salicilatos no interfieren con esta penetración, pero un tratamiento previo con prednisona redujo la penetración en las articulaciones inflamadas a los niveles de las articulaciones normales.

**Metabolismo:** Luego de la absorción, el Metotrexato sufre metabolismo hepático e intracelular a compuestos derivados del poliglutamato, los cuales pueden ser convertidos nuevamente a Metotrexato por hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y de la timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de poliglutamatos derivados del Metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante largos períodos. La retención de los metabolitos activos y su acción prolongada varía según las diferentes células, tejidos y tumores.

A las dosis comúnmente prescritas, puede ocurrir que una pequeña cantidad de la droga se metabolice a 7-hidroximetotrexato. La acumulación de este metabolito puede ser significativa a las dosis elevadas usadas en el osteosarcoma. La solubilidad acuosa del 7-hidroximetotrexato es 3 a 5 veces menor que la del compuesto original. El Metotrexato es metabolizado parcialmente por la flora intestinal luego de una administración oral.

**Vida media:** La vida media terminal informada para Metotrexato es de aproximadamente 3 a 10 horas, en pacientes que reciben tratamiento para la Psoriasis o Artritis Reumatoidea o terapia antineoplásica de dosis bajas (menos de 30  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Para pacientes que reciben altas dosis de Metotrexato, la vida media terminal es de 8 a 15 horas.

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

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

Se ha identificado, como uno de los factores responsables de la toxicidad de Metotrexato, un retraso en la depuración de la droga. Se ha postulado que la toxicidad del

IF-2022-86380703-APN-DCA#ANMAT

Metotrexato para los tejidos normales depende más de la depuración de la droga que del nivel pico alcanzado. Cuando un paciente presenta retraso en la eliminación de la droga debido a una función renal comprometida, u otras causas, las concentraciones de Metotrexato en suero pueden permanecer elevadas durante períodos prolongados. El potencial de toxicidad de regímenes de altas dosis o el retraso en la excreción, son reducidos por la administración de Leucovorina cálcica durante la fase inicial de eliminación de Metotrexato en el plasma.

El control farmacocinético de las concentraciones de Metotrexato en suero, puede ayudar a identificar a aquellos pacientes que presentan alto riesgo de toxicidad por Metotrexato y a ayudar al ajuste adecuado de la dosis de Leucovorina.

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

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### ADVERTENCIAS:

**Comprimidos:** Para el Tratamiento de enfermedades reumáticas o enfermedades de la piel que requieran una dosificación una vez por semana, Trixate, comprimidos (2.5, 7.5 y/o 10 mg) **solo se debe realizar una dosis por semana.** Los errores de administración de durante el tratamiento con metotrexato, pueden producir reacciones adversas graves, incluyendo la muerte. La dosis es siempre una vez por semana y opuede variar de acuerdo a la tolerabilidad del paciente al metotrexato. El médico tratante debe especificar al paciente que Trixate **se administra solo una vez por semana, además deberá especificarle el día que deberá realizar el tratamiento.** El médico que prescribe Trixate debe estar seguro de explicar muy claramente al paciente, que debe cumplir con el régimen posológico que se le ha indicado.

**Inyectable:** Para el uso de metotrexato en **enfermedades tumorales**, la dosis **deberá ser ajustada cuidadosamente** dependiendo de la superficie corporal. Por administración de dosis mal calculadas, se han descrito casos mortales de intoxicación.

Informar a los médicos, profesionales de la salud y pacientes sobre los efectos tóxicos de metotrexato.

### Enfermedades neoplásicas:

Administrar por vía oral siempre que se requieran dosis de hasta 30 mg/m<sup>2</sup>, es importante tener en cuenta que, si es necesario adminitrar mayor dosis, las mismas deben ser administradas por vía parenteral pues la absorción es rápida y los niveles séricos obtenidos son efectivos. El inyectable puede ser administrado por vía intravenosa, intramuscular; intra arterial o intratecal.

Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares: TRIXATE® deberá ser administrado por vía oral o intramuscular en dosis de 15 a 30 mg diarios durante 5 días. Esta dosis se puede repetir de 3 a 5 veces, según se requiera, con periodos de descanso de una a más semanas entre secuencias, hasta que disminuya cualquier síntoma tóxico manifestado. La eficacia de esta terapia generalmente se evalúa mediante análisis cuantitativos en orina de 24 horas de gonadotrofina coriónica, la cual debe volver a valores normales (50 IU/24 hs o menos) por lo general luego del tercer o cuarto curso de tratamiento y usualmente es seguida por resolución completa de lesiones mensurables en 4 a 6 semanas. Se recomienda realizar uno a dos ciclos de tratamiento con Metotrexato luego de la normalización de la gonadotrofina coriónica. Luego de cada ciclo de aplicación de la droga, es fundamental asegurar el estado clínico del paciente. Se ha informado que la terapia de combinación cíclica de Metotrexato con otras drogas antitumorales resulta útil.

Leucemia: La leucemia linfática aguda (linfoblástica) en niños y en adolescentes jóvenes es la más sensible en la actualidad a la quimioterapia. La remisión clínica, en adultos jóvenes y en pacientes mayores, es más difícil de obtener y es común una recaída temprana. En la leucemia linfática crónica, el pronóstico para una respuesta adecuada es menos alentador.

El Metotrexato solo o en combinación con esteroides se utiliza inicialmente para inducir la remisión en la leucemia linfoblástica. Más recientemente, la terapia corticosteroide en combinación con otras drogas antileucémicas o en combinaciones cíclicas con Metotrexato parece producir remisiones rápidas y efectivas. Cuando se lo utiliza para la inducción, el Metotrexato en dosis de 3,3 mg/m<sup>2</sup> en

combinación con prednisona 69 mg/m<sup>2</sup>. suministrado en forma diaria, produce remisión en el 50% de los pacientes tratados en un período de 4 a 6 semanas. El Metotrexato sólo o en combinación con otros agentes, parece ser la droga de elección para asegurar el mantenimiento de remisiones inducida por drogas. Cuando se logra la remisión y los cuidados de apoyo han producido una mejora clínica general, se inicia la terapia de mantenimiento de la siguiente manera: se administra Metotrexato 2 veces por semana, tanto por vía oral como intramuscular en dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>/ semana. También se puede administrar por vía endovenosa cada 14 días. Si el deterioro se produce, en ese momento, se puede obtener la reinducción de la remisión repitiendo el régimen de inducción inicial.

Se han propuesto una variedad de planes de dosis tanto para la inducción, como para el mantenimiento de la remisión, con distintas combinaciones de agentes alquilantes y antifólicos. La terapia con varios agentes, incluyendo el Metotrexato, suministrado en forma concomitante, está adquiriendo un respaldo creciente tanto para las formas de leucemia aguda como crónica. El médico deberá estar familiarizado con los nuevos avances en la terapia contra la leucemia.

La leucemia granulocítica aguda es inusual en niños pero es común en los adultos. Esta forma de leucemia responde en forma insatisfactoria a la quimioterapia y las remisiones son cortas siendo comunes las recaídas y el rápido desarrollo de resistencia a la terapia.

Para el tratamiento o profilaxis de leucemia meníngea, el Metotrexato deberá ser administrado por vía intratecal, diluido en solución de cloruro de sodio 0,9% para obtener una concentración de 1 mg/ ml.

Se deberá examinar el fluido cerebroespinal en todos los pacientes con leucemia ya que el mismo depende de la edad y no de la superficie corporal. La administración de Metotrexato intratecal a dosis de 12 mg/m<sup>2</sup> (máximo 15 mg/m<sup>2</sup>) resulta, según ha sido reportado, en baja concentración de Metotrexato en el fluido cerebroespinal y reducida eficacia en niños y en altas concentraciones y neurotoxicidad en adultos. El siguiente esquema da el régimen de dosificación basado en la edad en lugar de la superficie corporal:

Edad (años)	Dosis (mg)
Menor a 1	6
1	8
2	10
3 ó más	12

Debido a que el fluido cerebroespinal disminuye en pacientes ancianos, se deberá reducir la dosis en tales pacientes. Para el tratamiento de leucemia meníngea, la administración por vía intratecal de Metotrexato deberá ser por intervalos de 2 5 días. Sin embargo, la administración a intervalos menores de una semana puede provocar incremento de toxicidad subaguda. El Metotrexato se deberá administrar hasta que el recuento de células en el fluido cerebroespinal vuelva a ser normal.

En ese momento es recomendable la aplicación de una dosis adicional. Como profilaxis de leucemia meníngea, la dosis es la misma que para el tratamiento, excepto por los intervalos de administración.

Con la aplicación de cualquier inyección intratecal puede ocurrir la aparición de reacciones secundarias adversas, en general de carácter neurológico. Altas dosis pueden convulsiones.

El Metotrexato administrado por vía intratecal irrumpe en circulatorio el sistema y puede ocasionar ocasionar toxicidad sistémica. Por lo tanto, la terapia antileucémica con la droga deberá ser apropiadamente, reducida o discontinuada. En caso de leucemias que involucren al SNC se deberá ajustadatratar con radioterapia, pues la quimioterapia intratecal puede no responder.

Linfomas: En los estadios I y II del tumor de Burkitt, el Metotrexato ha producido remisiones prolongadas en algunos casos. La dosis recomendada es de 10 a 25 mg por día en forma oral durante 4 a 8 días. En el estadio III, el Metotrexato se utiliza en forma concomitante con de otros agentes antitumorales. El tratamiento en todos los estadios consiste en varias secuencias la droga interpuestas con períodos de 7 a 10

días de descanso. Los linfosarcomas en estadio III pueden responder a la terapia de drogas combinadas con Metotrexato suministrado en dosis de 0,625 mg a 2,5 mg/kg diariamente. La enfermedad de Hodgkin responde insatisfactoriamente al Metotrexato y a la mayoría de los esquemas de quimioterapia.

**Micosis fúngica:** La terapia con Metotrexato parece producir remisión clínica en la mitad de los casos tratados. La dosis usual es de 2,5 a 10 mg diarios por vía oral durante semanas o meses. Los niveles de dosis de la droga y el ajuste del régimen de la dosis con reducción o cesación, dependen de la respuesta del paciente y del control hematológico. Se pueden administrar también en forma intramuscular en dosis de 50 mg/semana ó 25 mg 2 veces por semana.

**Osteosarcoma:** Se requiere la administración de varios agentes quimioterapéuticos citotóxicos para lograr un ajuste efectivo de la quimioterapia. Además de altas dosis de Metotrexato junto con Leucovorina, se deberá administrar Doxorubicina, Cisplatino y la combinación de Bleomicina, Ciclofosfamida y Dactinomicina (BCD) en las dosis y esquemas presentados en la tabla siguiente. La dosis inicial para altas dosis de Metotrexato es de 12 g/m<sup>2</sup>. Si esta dosis no es suficiente para producir un pico de concentración sérica de Metotrexato de 1 µm al final de la infusión, la dosis deberá aumentar a 15 g/m<sup>2</sup> en tratamientos subsecuentes. Si el paciente vomita o no tolera la medicación oral, se deberá administrar Leucovorina por vía intravenosa o intramuscular.

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

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

1. El Metotrexato se deberá suspender sí: el recuento de glóbulos blancos es menor a 1500/mm<sup>3</sup>, el recuento de neutrófilos es menor a 200/mm<sup>3</sup>, el recuento de plaquetas es menor a 75000/mm<sup>3</sup>, los niveles de bilirrubina sérica son mayores a 1,2 mg/dl, los niveles de GPT son mayores a 450 UI. Si se observa mucositis, se suspenderá hasta que exista evidencia de cura y en presencia de derrame pleural persistente, se deberá drenar antes de la infusión.
2. Se deberá asegurar una adecuada función renal: la creatinina sérica deberá ser normal y la depuración deberá ser mayor a 60 ml/min, antes de comenzar la terapia.

#### Psoriasis y Artritis reumatoidea :

Advertencia importante respecto a la posología de TRIXATE (Metotrexato comprimidos): En el tratamiento de enfermedades reumáticas, o enfermedades de la piel que requieren una dosificación una vez por semana, metotrexato 2.5; 7.50 mg y 10 mg, comprimidos (metotrexato 2.5, 7.5 y 10 mg), solo se debe tomar una vez por semana. Los errores de administración durante el uso de metotrexato comprimidos (metotrexato) pueden producir reacciones adversas graves, incluida la muerte.

Los pacientes deberán estar informados de los riesgos involucrados y estar bajo constante supervisión médica. (ver Precauciones). Se deberá realizar al paciente, antes, durante y luego de comenzar el tratamiento, una evaluación de la función renal, hepática, hematológica y pulmonar. Se deberán tomar precauciones para evitar el embarazo durante la terapia con Metotrexato.

IF-2022-86380703-APN-DGA#ANMAT

Inicialmente, se indicará una dosis de prueba antes del tratamiento regular, para 000069  
minimizar los efectos de sensibilidad y reacciones adversas (ver Reacciones Adversas). La máxima mielosupresión ocurre a los 7 a 10 días.

**Psoriasis:** La dosis inicial recomendada es de 10 a 25 mg/semana como única dosis por vía oral o bien, hasta que se logra una adecuada respuesta 2,5 mg/ 12 horas (3 dosis). La dosis a indicar en cada una de las opciones puede ser gradualmente ajustada hasta obtener una respuesta clínica adecuada. Puede llegar hasta 30 mg/semana. Una vez obtenida la respuesta clínica óptima, puede ser reducida hasta la mínima dosis útil, con períodos de descanso, cuya duración será la mayor posible. El uso de Metotrexato permite retornar a la terapia tópica.

**Artritis reumatoidea:** La dosis inicial puede ser una única dosis semanal de 7,5 mg ó 2,5 mg/12 horas (3 dosis) por semana. La dosis a indicar en cada una de las dos opciones de administración, puede ser gradualmente ajustada hasta obtener una respuesta clínica adecuada, pudiendo llegar hasta 20 mg/semana. Una vez obtenida la respuesta clínica óptima, cada una de las dos opciones de administración puede ser reducida a la mínima dosis útil, con los períodos más largos posibles de descanso. La respuesta terapéutica comienza a observarse entre las 3 a 6 semanas y el paciente puede continuar con 12 semanas más. La duración óptica del tratamiento no es conocida. Los estudios realizados a largo plazo determinan que el tratamiento deberá mantenerse en forma continua por lo menos dos años. Cuando el tratamiento con Metotrexato es discontinuado, la Artritis usualmente empeora entre la tercera y sexta semana.

**Instrucciones especiales: manipulación y eliminación de drogas citotóxicas**

La preparación de todos los agentes antineoplásicos deberá hacerse bajo una campana de flujo laminar vertical. El personal que prepara los agentes antineoplásicos parenterales deberá utilizar guantes de PVC, gafas, camisolines descartables y máscaras. Todas las jeringas, frascos, ampollas y otro material que haya entrado en contacto con las drogas citotóxicas, deberán ser separados e incinerados a 1000°C o a una temperatura superior. El personal que habitualmente está en contacto con la preparación y manipulación de agentes citotóxicos deberá realizar un análisis sanguíneo semestral

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Embarazo y lactancia: el Metotrexato ha causado muertes fetales y anomalías congénitas.

El Metotrexato está contraindicado en presencia de discrasias sanguíneas preexistentes, tales como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Enfermedades renales, enfermedades hepáticas incluyendo la fibrosis, cirrosis, hepatitis reciente o activa. Enfermedad infecciosa activa y úlcera péptica activa. Colitis ulcerosa.

Alcoholismo. Infecciones graves, agudas o crónicas como tuberculosis y VIH. Estomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad de ulceración gastrointestinal activa conocida. Vacunación concomitante de vacuna de microorganismos vivos atenuados

**ADVERTENCIAS:**

El Metotrexato deberá ser utilizado únicamente por médicos con experiencia en el suministro de quimioterapia antimetabólica. El Metotrexato, sin conservantes, está recomendado para la administración intratecal a fin de eliminar la posibilidad de toxicidad de los conservantes.

El médico deberá informar en forma total a los pacientes acerca del riesgo de reacciones tóxicas fatales o graves, implícitas en la administración del Metotrexato y los mismos deberán estar bajo constante supervisión médica.

  
Carlos Donato  
Farmacéutico - M.N. 0763  
DINIA # ANMAT  
GP Pharm S.A.

IF-2022-86380703-APN-DINIA # ANMAT  
GP Pharm S.A.

Se recomienda realizar una biopsia del hígado antes de la terapia con Metotrexato y también en forma periódica durante la terapia. 000070

La terapia con Metotrexato no está recomendada en pacientes que consuman excesivas cantidades de alcohol.

Se han informado muertes durante el tratamiento de la Psoriasis con Metotrexato. Aunque las razones de las muertes súbitas no han sido explicadas completamente, es posible que se hayan producido por reacciones de hipersensibilidad.

El Metotrexato deberá restringirse a la Psoriasis grave, recalcitrante y productora de incapacidad, que no responda en forma adecuada a otras formas de terapia, pero solamente cuando el diagnóstico ha sido establecido y se haya confirmado la necesidad de la terapia por medio de una consulta dermatológica.

El Metotrexato es tóxico para el sistema hematopoyético y puede producir depresión de la médula ósea, anemia, leucopenia, trombocitopenia y hemorragias. En dosis altas o prolongadas, el Metotrexato puede ser hepatotóxico. Se han informado casos de atrofia del hígado, necrosis, cirrosis, cambios en las grasas y fibrosis periportal. Se deberá determinar la función hepática antes de la iniciación del tratamiento con Metotrexato, dado que pueden ocurrir cambios sin signos previos de toxicidad gastrointestinal o hematológica.

También, se deberá controlar la función hepática en forma regular durante cada curso de tratamiento.

El uso concomitante de drogas antiinflamatorias no esteroideas pueden potenciar la toxicidad del Metotrexato.

En los hombres y mujeres en edad fértil, se deberán tomar las medidas necesarias para evitar la concepción durante la terapia con Metotrexato. El riesgo de anomalías genéticas puede persistir luego de discontinuar la terapia con Metotrexato. Por ende, se recomienda que tanto hombres como mujeres eviten tener relaciones sexuales sin protección que puedan originar una concepción, durante un período de por lo menos 8 semanas luego de tomar Metotrexato para asegurar el restablecimiento de las células germinales normales.

La interrupción de la terapia con Metotrexato por toxicidad está indicada en las siguientes situaciones: estomatitis ulcerante, diarrea grave, enteritis hemorrágica, fibrosis o cirrosis hepática, deterioro en la función hepática, deterioro en la función renal, supresión del sistema hematopoyético.

### **Exploraciones recomendadas y medidas de seguridad**

#### ***Antes de iniciar el tratamiento o al reanudar el tratamiento después de un período de descanso***

Se deben efectuar un hemograma completo con fórmula leucocitaria y trombocitos, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, una radiografía torácica y pruebas de función renal. Si está clínicamente indicado, se debe descartar la presencia de tuberculosis y hepatitis B y C.

#### ***Durante el tratamiento***

Las siguientes pruebas se deben realizar cada semana durante las primeras dos semanas, y después cada dos semanas durante el mes siguiente; posteriormente, en función del recuento leucocitario y la estabilidad del paciente, al menos una vez al mes durante los seis meses siguientes y al menos cada tres meses posteriormente.

También se debe considerar la posibilidad de aumentar la frecuencia de supervisión al aumentar la dosis. Se debe realizar una exploración de los pacientes de edad avanzada para detectar signos precoces de toxicidad a intervalos cortos

- Exploración de la cavidad oral y la garganta para detectar cambios en la mucosa.
- Hemograma completo con fórmula leucocitaria y trombocitos. La supresión hematopoyética

inducida por metotrexato puede aparecer de forma repentina y con dosis aparentemente seguras.

En el caso de un descenso significativo de los leucocitos o los trombocitos, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento de apoyo adecuado. Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar todos los signos y síntomas que sugieran una infección. En pacientes que toman medicamentos hematotóxicos de forma

IF-2022-86380703-APN  
Carlos Donolo  
Farmacéutico H.M.N. 18738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.

concomitante (por ejemplo, leflunomida), se debe llevar un control estricto del hígado y los trombocitos. 000071

– Pruebas de función hepática - Se debe prestar especial atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir si se detectan anomalías en las pruebas de función hepática o en biopsias de hígado, o si estas aparecen durante el tratamiento.

Estas anomalías deberían volver a la normalidad en dos semanas, después de las cuales, el tratamiento se podrá reanudar según el criterio del médico.

*Análisis de enzimas hepáticas en suero.* Se han notificado aumentos temporales de las transaminasas entre dos y tres veces el límite superior de la normalidad en los pacientes con una frecuencia del 13-20 %. Las anomalías persistentes de las enzimas relacionadas con el hígado y/o la disminución de la albúmina sérica pueden ser signos indicativos de hepatotoxicidad grave. En indicaciones reumatológicas, no existen evidencias que justifiquen el uso de biopsias hepáticas en el control de la hepatotoxicidad. En el caso de los pacientes con psoriasis, la necesidad de una biopsia hepática antes y durante el tratamiento es controvertida.

Se requiere más investigación para establecer si los análisis bioquímicos en serie del hígado o del propéptido del colágeno de tipo III permiten determinar la hepatotoxicidad suficientemente. Esta valoración debería distinguir entre los pacientes sin factores de riesgo y los pacientes con factores de riesgo, es decir, con consumo excesivo previo de alcohol, elevación persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y exposición previa a medicamentos hepatotóxicos o sustancias químicas y tratamiento prolongado con metotrexato o una dosis total acumulada de 1,5 g o más.

En el caso de un aumento constante de las enzimas hepáticas, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o de interrumpir el tratamiento.

Debido al posible efecto tóxico para el hígado, no se deben administrar medicamentos hepatotóxicos adicionales durante el tratamiento con metotrexato, a menos que sea *necesario de manera urgente*, y se debe evitar el consumo de alcohol o reducirse en gran medida.

Se debe llevar un control estricto de las enzimas hepáticas en los pacientes que toman otros medicamentos hepatotóxicos de forma concomitante (por ejemplo, leflunomida). Este control estricto se debe considerar también durante la administración simultánea de medicamentos hematotóxicos.

Se debe tener un especial cuidado con los pacientes con diabetes mellitus dependiente de insulina, puesto que durante el tratamiento con metotrexato se produjeron casos aislados de hepatocirrosis sin un aumento de las transaminasas.

– Se debe efectuar un seguimiento de la *función renal* por medio de pruebas de función renal y análisis de orina. Si aumenta la creatinina sérica, se debe reducir la dosis. Si el aclaramiento de la creatinina es inferior a 30 ml/min, no se debe administrar el tratamiento con metotrexato.

El tratamiento con dosis moderadamente altas y altas de metotrexato no debe iniciarse con valores de pH de la orina inferiores a 7,0. Se debe evaluar la alcalinización de la orina mediante controles repetidos del pH (valor superior o igual a 6,8) durante al menos las primeras 24 horas tras iniciar la administración de metotrexato.

– *Evaluación del sistema respiratorio* - Se vigilará al paciente por si presenta síntomas de trastornos pulmonares y, en caso necesario, se efectuarán pruebas de la función pulmonar. Los síntomas pulmonares (especialmente tos seca improductiva) o neumonitis inespecífica que aparezcan durante el tratamiento con metotrexato pueden ser signo de un daño potencialmente peligroso y precisan la interrupción del tratamiento y un estrecho seguimiento del paciente.

Aunque las manifestaciones clínicas varían, los pacientes con enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato suelen presentar fiebre, tos, disnea o hipoxemia. Se debe realizar una radiografía torácica para poder descartar una infección. Se puede producir una neumonitis intersticial aguda o crónica, asociada a menudo con eosinofilia sanguínea, y se han notificado muertes. Se debe informar a los pacientes del riesgo de neumonitis y se les debe aconsejar que se pongan en contacto con su médico inmediatamente en caso de tos persistente o disnea.

Carlos Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8788  
IF-2022-86380703-APNEDG07-ANMA  
GP Pharm S.A.

## PRECAUCIONES:

### Generales:

000072

El Metotrexato tiene un alto potencial de toxicidad que generalmente está relacionado con la dosis. Antes de utilizar Metotrexato el médico deberá estar familiarizado con las características y uso clínico establecido del Metotrexato.

Los pacientes a quienes se administra Metotrexato, deberán estar bajo supervisión apropiada para que los signos y los síntomas de toxicidad y los efectos adversos puedan detectarse y ser evaluados tan pronto como sea posible.

El uso de Metotrexato en la quimioterapia requiere evaluaciones hematológicas previas al tratamiento y periódicas como resultado de sus efectos supresores hematopoyéticos.

La administración de Metotrexato deberá discontinuarse si se produce una gran caída en el recuento de los glóbulos blancos y deberá indicarse una terapia adecuada. Se deberá utilizar la droga con precaución en pacientes con enfermedades malignas, en quienes exista previamente aplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia.

La posible acción inmunosupresora del Metotrexato deberá tenerse en cuenta cuando se considere el uso de la droga en pacientes en los cuales la respuesta inmune es importante o esencial.

Cuando se considera el uso del Metotrexato para la quimioterapia, los médicos clínicos deberán evaluar la necesidad y el valor potencial de la droga comparado con los riesgos, las reacciones adversas o los efectos tóxicos.

La mayoría de los efectos adversos son reversibles si se detectan en forma temprana. Cuando se producen efectos o reacciones adversas, se deberá reducir la dosis o discontinuar el uso y se deberán tomar las acciones correctivas apropiadas de acuerdo con el juicio clínico del facultativo. Se deberá tener precaución al restituir la terapia con Metotrexato y se deberá prestar consideración a la necesidad de la administración de la droga en forma adicional, así como también se deberá estar alerta a la posible recurrencia de la toxicidad. Durante el tratamiento con metotrexato, se pueden producir infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, que en ocasiones pueden tener un desenlace mortal. Si un paciente presenta síntomas pulmonares, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se trate de una neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Se requiere especial precaución en pacientes con deterioro de la función pulmonar. Se debe proceder con especial precaución también en caso de infecciones inactivas y crónicas (por ejemplo, herpes zóster, tuberculosis, hepatitis B o C) debido a una posible activación

### **Sistema inmunitario**

El metotrexato, debido a su efecto en el sistema inmunitario, puede afectar a la respuesta a las vacunas e interferir en el resultado de las pruebas inmunológicas. No se debe administrar de forma concomitante una vacuna de microorganismos vivos atenuados.

### **Linfomas malignos**

Pueden aparecer linfomas malignos en pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato; en cuyo caso, se debe interrumpir el tratamiento con metotrexato. En caso de que los linfomas no reviertan espontáneamente, se debe iniciar un tratamiento citotóxico.

### **Derrames pleurales y ascitis**

Los derrames pleurales y la ascitis se deben drenar antes de iniciar el tratamiento con metotrexato

### **Trastornos que producen deshidratación, como emesis, diarrea o estomatitis**

Los trastornos que producen deshidratación, como emesis, diarrea o estomatitis, pueden aumentar la toxicidad como consecuencia del aumento de los niveles del principio activo. En estos casos, se debe interrumpir el uso de metotrexato hasta que cesen los síntomas

IF-2022-86380703-APN-DGAP/ARM/MD  
Carlos Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.

**Pruebas de laboratorio:**

Se deberán realizar las siguientes pruebas de laboratorio como parte de la evaluación clínica y del control de los pacientes bajo terapia con Metotrexato: hemograma completo, hematocrito, análisis de orina, pruebas de función renal, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y láctico deshidrogenasa sérica (LDH). Es obligatorio realizar una biopsia del hígado. Se recomienda tomar una radiografía de mama.

Se recomienda la aspiración de médula ósea cada 2 semanas hasta que se produzca la remisión.

**Interacciones medicamentosas:**

Se debe tener en cuenta el riesgo de interacción entre los AINE y metotrexato en pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato, especialmente si presentan insuficiencia renal. En experimentos realizados en animales se demostró que la administración de AINE, incluido el ácido salicílico, reducía la secreción de metotrexato tubular y, por consiguiente, potenciaba sus efectos tóxicos. Sin embargo, en los estudios clínicos en los que se administraron AINE y ácido salicílico como medicamentos concomitantes a pacientes con artritis reumatoide, no se observó un aumento de las reacciones adversas. El tratamiento de la artritis reumatoide con estos medicamentos puede continuar durante el tratamiento con dosis bajas de metotrexato, pero solo bajo una estricta supervisión médica.

Los pacientes que toman medicamentos potencialmente hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato (por ejemplo, leflunomida, azatioprina, sulfasalazina y retinoides) se deben supervisar de cerca para detectar un posible aumento de la hepatotoxicidad. Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con metotrexato. El consumo habitual de alcohol y la administración de medicamentos hepatotóxicos adicionales aumentan la probabilidad de reacciones adversas hepatotóxicas al metotrexato.

La administración de medicamentos hematotóxicos adicionales (por ejemplo, metamizol) aumenta la probabilidad de reacciones adversas hematotóxicas graves del metotrexato.

Se deben tener en cuenta las interacciones farmacocinéticas entre el metotrexato, los medicamentos antiepilépticos (disminución de los niveles séricos de metotrexato) y 5-fluorouracilo (aumento de la semivida de 5-fluorouracilo).

Los salicilatos, la fenilbutazona, la difenilhidantoína (fenitoína), los barbitúricos, los tranquilizantes, los anticonceptivos orales, las tetraciclinas, los derivados de la amidopirina, las sulfamidas, los diuréticos tiazídicos, los hipoglucemiantes orales, la doxorubicina y el ácido p-aminobenzoico desplazan al metotrexato en la unión de la albúmina sérica, por lo que aumenta la biodisponibilidad y, en consecuencia, su toxicidad (aumento indirecto de la dosis).

El probenecid y los ácidos orgánicos débiles también pueden reducir la secreción tubular de metotrexato, y causar así elevaciones indirectas de la dosis.

Los antibióticos como las penicilinas, los glucopéptidos, las sulfonamidas, el ciprofloxacino y la cefalotina pueden, en casos individuales, reducir el aclaramiento renal de metotrexato, por lo que se podrían generar mayores concentraciones séricas de metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal simultáneas.

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

En la fase de (pre)tratamiento con medicamentos que pueden tener efectos adversos en la médula ósea (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina), se debe considerar la posibilidad de trastornos hematopoyéticos.

La administración conjunta de medicamentos que causan deficiencia de folatos (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprima/sulfametoxazol) puede aumentar la toxicidad del metotrexato. Por ello, también se deben tomar precauciones especiales en pacientes con una deficiencia de ácido fólico ya existente.



Por otra parte, la administración concomitante de medicamentos que contengan ácido fólico o preparados vitamínicos con ácido fólico o derivados puede afectar a la eficacia del metotrexato.

La combinación de metotrexato y sulfasalazina puede potenciar el efecto del metotrexato, puesto que la sulfasalazina inhibe la síntesis del ácido fólico y puede aumentar con ello el riesgo de reacciones adversas, si bien en algunos estudios esto se observó solo en algunos pacientes

La ciclosporina puede potenciar la eficacia y la toxicidad del metotrexato. Existe riesgo de una excesiva inmunodepresión con riesgo de linfoproliferación cuando se utiliza la combinación.

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

La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o pantoprazol, puede dar lugar a interacciones: la administración concomitante de metotrexato y omeprazol se ha asociado a una eliminación renal más lenta del metotrexato. En un caso en el que se combinó metotrexato con pantoprazol, se inhibió la eliminación renal del metabolito 7-hidroximetotrexato y aparecieron mialgia y temblores.

El uso de procarbazona durante el tratamiento con altas dosis de metotrexato aumenta el riesgo de deterioro de la función renal.

Se debe evitar el consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, refrescos que contengan cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato, puesto que la eficacia del metotrexato puede verse reducida debido a una posible interacción entre el metotrexato y las metilxantinas en los receptores de adenosina.

El uso combinado de metotrexato y leflunomida puede aumentar el riesgo de pancitopenia.

Particularmente en el caso de la cirugía ortopédica, en la que la propensión a contraer infecciones es elevada, la combinación de metotrexato con medicamentos inmunomoduladores debe utilizarse con precaución.

La colestiramina puede aumentar la eliminación no renal del metotrexato al interferir con la circulación enterohepática.

Se debe considerar la posibilidad de un aclaramiento retardado del metotrexato en combinación con otros medicamentos citostáticos.

La radioterapia durante el uso de metotrexato puede aumentar el riesgo de necrosis de huesos o tejidos blandos.

El metotrexato puede reducir el aclaramiento de la teofilina. Por consiguiente, durante el tratamiento concomitante con metotrexato se deben controlar los niveles sanguíneos de teofilina.

La administración conjunta de mercaptopurina y metotrexato puede aumentar la biodisponibilidad de la mercaptopurina, posiblemente como resultado de la inhibición del metabolismo de la mercaptopurina.

Debido a su posible efecto sobre el sistema inmunitario, el metotrexato puede falsear los resultados de las vacunas y de las pruebas (procedimientos inmunológicos para evaluar la reacción inmunitaria).

Durante el tratamiento con metotrexato no se podrá efectuar la vacunación concomitante de microorganismos vivos atenuados.

Las preparaciones vitamínicas que contienen ácido fólico o sus derivados pueden alterar la respuesta al Metotrexato.

Utilizar el Metotrexato con extrema precaución cuando exista una infección y en los pacientes con úlcera péptica, colitis ulcerosa o debilidad general. Además se deberá tener especial cuidado con el uso del Metotrexato en niños pequeños y en los ancianos.

La infección bacteriana puede ser una amenaza o puede aparecer en caso de que se produzca una leucemia durante la terapia. En este caso, se deberá discontinuar la droga y se deberá entablar una terapia antibiótica apropiada. Si se produce una

depresión grave en la médula ósea, será necesario realizar transfusiones de sangre o plaquetas. 000075

El Metotrexato no se debe aplicar conjuntamente con drogas, tales como Salicilatos, Sulfonamidas, Difenilhidantoína y algunos antibacterianos tales como la Tetraciclina, Cloranfenicol y Acido paraaminobenzoico. No utilizar con metotrexate: Óxido nitroso, Ciprofloxacina, Antiinflamatorios no esteroides (AINEs), Leflunomida, Probenecid, Penicilinas, Citarabina, Teofilina, Mercaptopurina, Furosemida, Vitaminas, tratamientos radioterápicos, Inhibidores de la bomba de protones, Antibióticos orales.

Debido a la posibilidad de interacción de la droga, no se deberá suministrar corticosteroides en forma concurrente con el Metotrexato.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:**

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

Asegurar el potencial carcinogénico de Metotrexato es complicado, debido a evidencias conflictivas del incremento de los riesgos de ciertos tumores en Artritis Reumatoidea. Se debe sopesar estos riesgos potenciales antes del uso de Metotrexato sólo, o en combinación con otras drogas, especialmente en niños y adultos jóvenes.

El Metotrexato causa embriotoxicidad, abortos y defectos fetales. También causó dificultad en la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en las mujeres durante y después de terminada la terapia, por un corto tiempo.

**Embarazo:** Categoría X: El Metotrexato puede causar muerte fetal o efectos teratogénicos cuando es administrado a embarazadas. Metotrexato está contraindicado a embarazadas con Psoriasis o Artritis Reumatoidea y sólo debe ser utilizado en el tratamiento de enfermedades neoplásicas cuando el potencial beneficio sea mayor que los riesgos para el feto. Las mujeres con posibilidad de embarazarse no deben iniciar la terapia con Metotrexato hasta que la posibilidad de embarazo se descarte y deben ser advertidas sobre los serios riesgos para el feto si quedan embarazadas. Incluso debe evitarse el embarazo si el cónyuge está recibiendo Metotrexato por un mínimo de tres meses después de la terapia para pacientes masculinos y durante al menos un ciclo ovulatorio después de la terapia para pacientes femeninas.

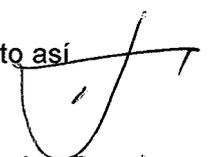
**Lactancia:** Debido a que la mayoría de las drogas se excretan a través de la leche materna y al potencial de las serias reacciones adversas del Metotrexato en niños lactantes, se deberá suspender la lactancia o evitar la administración de este medicamento.

**Teratogenicidad y Riesgo en la reproducción:** Metotrexato causa embriotoxicidad, aborto y/o malformaciones fetales en humanos. Se debe explicar tanto a hombres como mujeres, estos posibles efectos. Es importante confirmar ausencia de embarazo previo al inicio del tratamiento con metotrexato. En mujeres en edad de gestación, siempre utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante todo el tratamiento y al menos seis meses posteriores a la culminación del mismo.

**Pediatría:** Se ha establecido solo seguridad y efectividad en el caso de la quimioterapia para el cáncer.

**Insuficiencia renal o hepática:** Debido a que el Metotrexato se excreta principalmente a través de los riñones, el deterioro de la función renal puede conducir a una acumulación de la droga con la toxicidad resultante o incluso con daños renales adicionales. Por lo tanto, se considera a la enfermedad renal previa como una contraindicación a la terapia con Metotrexato. Se recomienda determinar la función renal de los pacientes propuestos para la terapia con Metotrexato, con anterioridad al inicio de la terapia, como así también realizar dicho estudio en forma periódica durante la terapia. Se deberá tener precaución si existe daño renal importante, se deberá reducir la dosis de la droga o discontinuarse hasta que la función renal mejore o se restaure. Del mismo modo se sugiere realizar una biopsia hepática previo al tratamiento con Metotrexato así como controlar la función hepática durante la terapia.

IF-2022-86380703

  
Carlos Dondio  
APN-DGIC#ANN14738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.

## Toxicidad orgánica sistémica:

000076

**Gastrointestinal:** Si ocurren vómitos, diarrea o estomatitis, que pueden resultar en deshidratación, se deberá discontinuar el tratamiento hasta la recuperación. El Metotrexato se deberá utilizar con suma precaución en pacientes con úlcera péptica o colitis ulcerosa.

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

**Hepática:** El Metotrexato posee un potencial de hepatotoxicidad aguda (elevación de transaminasas)

y crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente fatal. Ocurre generalmente luego del uso prolongado (generalmente 2 años o más) y luego de una dosis total de al menos 1,5 g.

En estudios realizados en pacientes psoriásicos, la hepatotoxicidad estuvo en función de la dosis total acumulativa y aumentada por el alcoholismo, obesidad, diabetes y edad avanzada. No se ha determinado un valor preciso de incidencia y se desconoce el rango de progresión y reversibilidad de las lesiones. Se aconseja cuidado especial en aquellos pacientes con lesiones hepáticas conocidas o función hepática disminuida. Se deberán realizar pruebas de la función hepática tales como albúmina sérica, en forma periódica antes de la dosificación. La fibrosis y cirrosis sólo se detectó por medio de una biopsia. En Psoriasis se aconseja una biopsia hepática a una dosis acumulada de 1,5 g. La aparición de una fibrosis moderada o de cualquier cirrosis indica que se debe discontinuar la medicación; en caso de hallarse una fibrosis media se aconseja repetir la biopsia a los 6 meses. La aparición de cambios en el tejido graso y un pequeño grado de inflamación portal son relativamente comunes durante la terapia. Aunque estos cambios son usuales, no existe una razón para discontinuar la terapia pero sí para usar la medicación con precaución. La experiencia clínica con las enfermedades hepáticas en Artritis Reumatoidea es limitada, pero los mismos factores de riesgo pueden ser anticipados. Los análisis de la función hepática son usualmente no predictivos de los cambios histológicos. No se ha establecido en que momento realizar una biopsia hepática en Artritis Reumatoidea tanto en dosis acumulativa como en duración de la terapia.

**Infecciones o estados inmunitarios deficientes:** Metotrexato se deberá utilizar con extrema precaución en presencia de infecciones activas y está usualmente contraindicado en presencia de evidencias de síndromes de inmunodeficiencia. La inmunización puede ser inefectiva cuando esté dada durante la terapia con Metotrexato. Por lo general no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos. Hay reportes de infecciones diseminadas por vacunas después de la inmunización por viruela en pacientes que recibieron terapia de Metotrexato. Raramente se reportó hipogamaglobulinemia. Infecciones oportunistas, incluyendo infecciones por *Pneumocystis carinii* se reportaron raramente en pacientes que recibían bajas dosis de Metotrexato.

**Neurológicas:** Hubo reportes de leucoencefalopatía luego de la administración intravenosa de Metotrexato en pacientes que tuvieron irradiación craneoespinal. La discontinuación de Metotrexato no siempre resulta en la recuperación completa. Las manifestaciones pueden incluir confusión, hemiparesia y coma. La causa exacta es desconocida. Después del uso intratecal de Metotrexato, la toxicidad del sistema nervioso central que puede ocurrir puede ser clasificada de la siguiente manera:

Aracnoditis química aguda manifestada por síntomas como cefalea, rigidez de la nuca y fiebre; mielopatía subaguda caracterizada por paresia/paraplegia asociada con compromiso de una o más raíces de los nervios espinales; leucoencefalopatía

Carlos Donolo  
IF-2022-86380703-APN-DC-#ANM/MIN.8738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.

crónica manifestada por confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, demencia 000077  
coma. Esta condición puede ser progresiva e incluso fatal.

**Pulmonares:** Los síntomas pulmonares (especialmente tos no productiva) o neumonitis no específica que ocurren durante la terapia con Metotrexato pueden ser indicadores de potenciales lesiones peligrosas, con la necesidad de interrumpir el tratamiento y realizar una cuidadosa investigación.

**Renales:** Altas dosis de Metotrexato usadas en el tratamiento del osteosarcoma pueden causar daño renal y conducir a una falla renal aguda. En primer lugar la nefrotoxicidad se debe a la precipitación de Metotrexato y de 7- hidroximetotrexato en los túbulos renales. Es esencial poner estricta atención en la función renal para una administración segura. Esto incluye una adecuada hidratación, alcalinización de la orina, medición de Metotrexato sérico y de los niveles de creatinina.

#### **Otras precauciones:**

Metotrexato debe ser usado con extremo cuidado en caso de debilidad. Metotrexato sale de los compartimentos (ejemplo: derrames pleurales o ascitis) y resulta en una prolongada vida media plasmática terminal y en una toxicidad inesperada. Las lesiones de Psoriasis pueden ser agravadas por la exposición concomitante a radiación ultravioleta. La dermatitis por radiación y las quemaduras producidas por el sol pueden acentuarse por el uso de Metotrexato.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas más graves del metotrexato son supresión de la médula ósea, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, toxicidad renal, neurotoxicidad, acontecimientos tromboembólicos, choque anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson. Las reacciones adversas del metotrexato observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) son trastornos gastrointestinales (por ejemplo, estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida del apetito) y anomalías en las pruebas de la función hepática (por ejemplo, aumento de alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), bilirrubina, fosfatasa alcalina). Otras reacciones adversas que se producen con frecuencia (frecuentes) son leucopenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, cansancio, somnolencia, neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial asociadas con frecuencia a eosinofilia, úlceras bucales, diarrea, exantema, eritema y prurito. Aunque no se ha explicado hasta el momento en forma completa, la muerte súbita puede estar relacionada con reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones Adversas del metotrexato clasificadas por Órganos y Sistemas.

#### **Clasificación por órganos y sistemas**

**Infecciones e infestaciones:** frecuentes: herpes zóster; muy raros: septicemia, infecciones oportunistas (pueden ser mortales en algunos casos), infecciones causadas por el citomegalovirus

**Trastornos cardíacos:** raros: pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** frecuentes: leucocitopenia, trombocitopenia y anemia; poco frecuentes: pancitopenia, agranulocitosis, trastornos hematopoyéticos; raros: anemia megaloblástica; muy raros: evoluciones graves de mielosupresión aplásica. Linfadenopatía, eosinofilia y neutropenia, trastornos linfoproliferativos; desconocidos: hemorragias, hematomas

**Trastornos del sistema inmunitario:** poco frecuentes: reacciones anafilactoides, vasculitis alérgica; muy raros: inmunosupresión, hipogammaglobulinemia

**Trastornos psiquiátricos:** muy raros: insomnio; desconocidos: psicosis

**Trastornos del sistema nervioso:** frecuentes: cefalea, fatiga, mareos; poco frecuentes: vértigo, confusión, depresión, crisis, convulsión, encefalopatía; raros: alteración grave de la visión, alteraciones del estado de ánimo, paresia, afectación del habla, incluidos disartria y afasia, mielopatía; muy raros: dolor, astenia muscular o parestesia de las extremidades, miastenia, alteración del sentido del gusto, (sabor metálico), meningismo (parálisis, vómitos), aséptica aguda

Trastornos oculares: raros: trastornos visuales, visión borrosa; muy raros: conjuntivitis, retinopatía, ceguera/pérdida de la visión transitoria, edema periorbital, blefaritis, fotofobia

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos): poco frecuentes: casos individuales de linfoma que se mitigaron en una serie de casos tras la supresión del tratamiento con metotrexato; muy raros: síndrome de lisis tumoral

Trastornos vasculares: poco frecuente: vasculitis; raros: hipotensión, reacciones de episodios de tromboembolia (incl. trombosis arterial, trombosis cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuentes: complicaciones pulmonares debido a alveolitis intersticial/neumonitis y muertes relacionadas (independientes de la dosis y la duración del tratamiento con metotrexato). Los síntomas característicos pueden ser enfermedad general, tos seca e irritante, dificultad para respirar que evoluciona hacia disnea de reposo, dolor torácico, fiebre. En caso de sospecha de estas complicaciones, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con metotrexato y deberán excluirse infecciones (incluida la neumonía); poco frecuentes: fibrosis pulmonar; raros: faringitis, apnea, asma bronquial; muy raros: neumonía por *Pneumocystis carinii*, dificultad para respirar, enfermedad pulmonar y obstructiva crónica. También se han observado infecciones como neumonía. Derrame pleural; desconocidos: edema pulmonar agudo

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y úlceras de la membrana mucosa de la boca y la garganta (especialmente durante las primeras 24-48 horas después de la administración de metotrexato). Estomatitis, dispepsia; frecuentes: diarrea (especialmente durante las primeras 24-48 horas después de la administración de metotrexato); poco frecuentes: hemorragia y úlceras gastrointestinales, pancreatitis; raros: gingivitis, enteritis, melenas (heces sanguinolentas), hipoabsorción; muy raros: hematemesis (sangre en el vómito), megacolon tóxico; desconocidos: megacolon tóxico

Trastornos hepatobiliares: muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina y bilirrubina); poco frecuentes: aparición de esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis (se produce con frecuencia a pesar de los valores normales y periódicamente controlados de las enzimas hepáticas), metabolismo o diabético, reducción de la albúmina sérica; raros: hepatitis aguda y hepatotoxicidad; muy raros: reactivación de la hepatitis crónica, degeneración hepática aguda. Además, se han observado herpes simple, hepatitis e insuficiencia hepática; Desconocidos: trastorno metabólico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: frecuentes: exantema, eritema, picor; poco frecuentes: urticaria, fotosensibilidad, aumento de la pigmentación de la piel, pérdida de pelo, aumento de los nódulos reumáticos, herpes zóster, lesiones dolorosas de placas psoriásicas, reacciones tóxicas graves, vasculitis, erupción herpetiforme de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell); raros: aumento de cambios pigmentarios en las uñas, acné, petequias, equimosis, eritema multiforme, erupciones eritematosas cutáneas; muy raros: furunculosis, telangiectasia, paroniquia aguda. Además se ha descrito nocardiosis, histoplasmosis y micosis por *Cryptococcus* y herpes simple diseminado. Vasculitis alérgica, hidrosadenitis; desconocidos: dermatitis exfoliante, necrosis cutánea

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos: poco frecuentes: osteoporosis, artralgia, mialgia; raros: fractura por sobrecarga; desconocidos: osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)

Trastornos renales y urinarios: poco frecuentes: inflamación y ulceración de la vejiga urinaria (posiblemente con hematuria), disuria; raros: insuficiencia renal, origuria, anuria, azoemia, aumento de la creatinina sérica y de la concentración de urea; muy raros: proteinuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: poco frecuentes: inflamación y ulceración de la vagina; muy raros: pérdida de la libido, impotencia, oligospermia,

alteración de la menstruación, leucorrea, infertilidad, ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: poco frecuentes:

000073

reacciones alérgicas graves que progresan hacia choque anafiláctico; muy raros: fiebre, alteración de la cicatrización de heridas

También se han descrito las reacciones adversas siguientes, si bien no se ha establecido su frecuencia: neumonía por *Pneumocystis carinii* (incluidos los casos reversibles), muerte fetal, daño fetal y aborto; toxicidad orgánica sistémica; linfoma.

#### **SOBREDOSIS:**

Los síntomas después de una sobredosis oral afectan principalmente al sistema hematopoyético y gastrointestinal. Los síntomas incluyen leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielosupresión, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, úlceras y hemorragias gastrointestinales.

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 que se han descrito con frecuencia son reacciones hematológicas y gastrointestinales.

Se han notificado muertes debido a septicemia, choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica. El folinato cálcico es un antídoto específico para neutralizar los efectos adversos tóxicos del metotrexato. La Leucovorina está indicada para disminuir la toxicidad y contrarrestar los efectos de una sobredosis accidental en la administración de Metotrexato. La administración de Leucovorina deberá ser realizada lo más rápido posible. A medida que se aumenten los tiempos entre la administración de Leucovorina y Metotrexato, la efectividad del primero decrece. Es necesario monitorear la concentración sérica de Metotrexato para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con Leucovorina. En casos de sobredosis masivas, serán necesarias, para prevenir la precipitación de Metotrexato y/o sus metabolitos en el túbulo renal, hidratación y alcalinización urinaria. Se ha observado que tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal aumentan la eliminación de Metotrexato.

*"En caso de sobredosis, acudir inmediatamente al médico y/o concurrir o consultar al centro toxicológico más cercano.*

**Centros toxicológicos de referencia:**

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

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

**Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555**

**Optativamente Otros Centros de Intoxicaciones"**

#### **PRESENTACIONES:**

**TRIXATE® Solución inyectable:** Envases conteniendo 1, 4 y 5 frascos ampolla.

**TRIXATE® Polvo liofilizado Inyectable:** Envases conteniendo 1, y 5 frascos ampolla

**TRIXATE® 2,5 mg, comprimidos:** Envases conteniendo 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos y 100, 500 y 1000 para Uso Hospitalario Exclusivo

**TRIXATE® 7,5 mg y 10 mg, comprimidos:** Envases conteniendo 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, y 60 comprimidos y 100, 500 y 1000 para Uso Hospitalario Exclusivo

**CONSERVACIÓN:** Mantener en su envase original, a temperatura entre 15°C y 30°C, Proteger de la luz.



Carlos Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.

IF-2022-86380703-APN-DGA#ANMAT

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

000030

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

**GP Pharm S.A.**

Panamá 2121, Martínez, Pcia. de San Isidro. Pcia. de Bs. As.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°51.411

Elaborado en:

-Comprimidos: Laprida 43 - Avellaneda. Solución inyectable: Panamá 2121, Martínez, Pcia. de San Isidro. Pcia. de Bs. As.; Acondicionamiento secundario: Panamá 2121, Martínez, Pcia. de Bs. As.

-Solución Inyectable y Polvo liofilizado Inyectable: Panamá 2121, Martínez, Pcia. de Bs. As.

Fecha de última revisión:   /  /  



**Carlos Donolo**  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.

IF-2022-86380703-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-85333854 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.12.01 07:27:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.01 07:27:40 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**TRIXATE®**

**METOTREXATO 15 mg/ 3 ml**

**Solución inyectable**

**TRIXATE®**

**METOTREXATO 15 mg y 50 mg**

**Polvo liofilizado inyectable**

**TRIXATE®**

**METOTREXATO 2.5; 7.5 y 10 mg**

**Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento. Conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico. Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, consulte e infórmeselo a su médico.

Si se encuentra bajo tratamiento con otros medicamentos, infórmeselo a su médico. Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas

1.- Qué es y para qué se utiliza este medicamento? El principio activo de TRIXATE es Metotrexato. Metotrexato inhibe la enzima reductasa del ácido dihidrofólico. Por lo tanto, metotrexato interfiere con la síntesis de ADN, reparación y replicación celular. Este medicamento está indicado en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, psoriasis severa y artritis reumatoidea del adulto.

2.- Que debo saber antes de iniciar y durante el tratamiento con Trixate?

No debe exceder la dosis indicada por su médico.

¿Quiénes no deben tomar TRIXATE?

Usted no debe utilizar este medicamento si:

- Presenta hipersensibilidad al metotrexato o a cualquiera de los excipientes,
- Padece insuficiencia hepática grave, la bilirrubina sérica es > 5 mg / dl (85,5 mmol /L)
- Realiza un consumo de alcohol elevado,
- Sufre falla renal grave (clearance de creatinina inferior a menor de 20ml/min o valores de creatinina sérica por encima de 2 mg / dl (valor preciso en mmol /L)
- Padece discrasias sanguíneas preexistentes, hipoplasia de médula ósea, hipoplasia, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativas,
- Es Inmunodeficiente,
- Sufre infecciones graves, agudas o crónicas, como tuberculosis y HIV,
- Padece stomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa,
- Ha sido vacunado de forma concurrente con cualquier vacuna con microorganismos vivos atenuados.

- Está embarazada, planea quedar embarazada o está amamantando y sufre de psoriasis o artritis reumatoidea: Metotrexato está contraindicado en embarazadas con psoriasis o artritis reumatoidea, y deberá ser usado en el tratamiento de enfermedades neoplásicas solo cuando el beneficio potencial sea superior a los riesgos en el feto.

- Posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa: Este medicamento contiene lactosa, consulte a su médico antes de utilizar TRIXATE.

### 3.-Qué debo informar a mi médico antes de tomar TRIXATE?

Consulte a su médico antes de empezar a tomar TRIXATE:

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

### 4.- Puedo utilizar TRIXATE 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. El Metotrexato combinado con otros medicamentos puede causar efectos adversos, por eso es importante que informe a su médico si está siendo medicado con:

- AINEs (incluido el ácido salicílico o aspirina).
- Medicamentos potencialmente hepatotóxicos y/o hematotóxicos durante tratamiento con metotrexato (por ejemplo, leflunomide, azatioprina, sulfasalazina, retinoides y metamizol).
- Fármacos anticonvulsivos y 5 - fluorouracilo.
- Salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, barbitúricos, tranquilizantes, anticonceptivos orales, tetraciclinas, sulfonamidas derivados amidopirine y ácido p-aminobenzoico.
- Probenecid ácidos orgánicos.
- Cualquier antibiótico (penicilinas, glicopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacina y cefalotina).
- Cafeína; teofilina (evite el exceso de café, té negro y/ refrescos con cafeína)
- Colestiramina
- Antiácidos inhibidores de la bomba de protones (como por ejemplo pantoprazol, omeprazol y lanzoprazol)
- Vacunas con microorganismos vivos atenuados (como por ejemplo vacunas contra sarampión, paperas, gripe y fiebre amarilla).

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

## 5.- Cómo debo utilizar Trixate?

Use TRIXATE exactamente como se lo indicó el médico, a la hora del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento. Durante el tratamiento con TRIXATE debe evitar el consumo excesivo de alcohol, café, refrescos que contengan cafeína y té negro.

Asimismo, asegúrese de beber líquidos en abundancia, ya que la deshidratación podría aumentar la toxicidad de TRIXATE

Trixate, comprimidos: debe ser ingerido en una toma, una vez por semana. El médico prescriptor puede especificar la fecha de toma en la receta. No debe exceder la dosis indicada por su médico.

Enfermedades neoplásicas: Administrar por vía oral siempre que se requieran dosis bajas. El inyectable puede ser administrado por vía IM e IV, intraarterial o intratecal.

Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares: Metotrexato deberá ser administrado por vía oral o intramuscular en dosis de 15 mg a 30 mg diariamente durante un curso de 5 días. Este curso se puede repetir 3 a 5 veces como sea requerido, con períodos de descanso de una o más semanas entre cada curso de aplicación, hasta que aparezca cualquier signo de toxicidad.

Leucemia: La leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes jóvenes es la que presenta mayor respuesta a la quimioterapia.

En pacientes adultos, la remisión clínica es más difícil de obtener y es muy común una posterior recaída. Leucemia meníngea: En el tratamiento o profilaxis de leucemia meníngea, metotrexato deberá ser administrado por vía intratecal, diluido en solución de cloruro de sodio 0,9% para obtener una concentración de 1 mg/ml. El fluido cerebro espinal es dependiente de la edad y no de la superficie corpórea.

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

Micosis fungoide: La terapia con metotrexato produce remisión clínica en la mitad de los casos tratados. La dosis usual es de 2,5 mg a 10 mg diarios por vía oral durante semanas o meses.

Los niveles de dosificación y ajuste de dosis (reducción o cesación) están basados por la respuesta del paciente y el monitoreo hematológico. Se pueden administrar también en forma intramuscular en dosis de 50 mg/semana ó 25 mg 2 veces por semana.

Cáncer de Mama: El Metotrexate, en dosis intravenosas de 10-60 mg/m<sup>2</sup>, se incluye generalmente en tratamientos de combinación cíclicos con otras drogas citotóxicas en el tratamiento de cáncer de mama avanzado.

Osteosarcoma: Se requiere la administración de varios agentes quimioterápicos citotóxicos para lograr un ajuste efectivo de la quimioterapia.

Las dosis deben ser ajustadas gradualmente hasta alcanzar una respuesta óptima, habitualmente no debe excederse una dosis total semanal de 20 mg.

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana, por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Dosis en niños y adolescentes menores de 16 años con formas poliartríticas de la artritis idiopática juvenil. La dosis recomendada es de 10-15 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal / semana. En los casos de terapia de refractaria la dosis semanal se puede aumentar hasta 20mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal / semana. Sin embargo, un aumento de la frecuencia de monitoreo se indica si se aumenta la dosis.

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

Ante cualquier duda consulte a su médico.

6.- Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis? Si ha olvidado una sola dosis: tómla tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si es casi el momento de tomar su próxima dosis, no tome la dosis olvidada y tome su próxima dosis de la forma prescrita. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Si no está seguro o ha olvidado varias dosis informe a su médico. Si interrumpe el tratamiento: No deje de tomar su medicamento, a menos que su médico se lo indique.

Ante cualquier duda consulte a su médico.

7.- Qué debo hacer en caso de sobredosis? Si por error ha tomado TRIXATE en cantidades superiores a las recomendadas por su médico, consulte de inmediato con su médico, ó 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, Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

8.- Qué precauciones debo tomar durante el tiempo que se utiliza este medicamento?

Lea atentamente toda la información para el paciente, ya que se describen las precauciones a tener en cuenta antes del inicio y durante el tratamiento. Es importante que esté atento a la aparición de algún efecto indeseable y consulte a su médico a la brevedad.

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

**Embarazo:** No utilice TRIXATE durante el embarazo o si está intentando quedar embarazada. El metotrexato puede causar anomalías congénitas, perjudicar al feto o producir abortos, por lo que es muy importante que no se administre a mujeres embarazadas o que tengan previsto quedar embarazadas. En las mujeres en edad fértil, debe excluirse cualquier posibilidad de embarazo con las medidas adecuadas, por ejemplo una prueba de embarazo, antes de iniciar el tratamiento. Debe evitar quedar embarazada mientras toma metotrexato y durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento mediante el uso de métodos anticonceptivos fiables durante este tiempo. Si se queda embarazada durante el tratamiento, deben informarle sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el feto durante el tratamiento. Si desea quedarse embarazada debe consultar a su médico, quien le remitirá a un especialista antes del inicio previsto de tratamiento, porque el metotrexato puede ser genotóxico, lo que significa que el medicamento puede causar mutaciones genéticas.

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

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

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

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

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. 5.-

9.- Cuáles son los efectos adversos que puede provocar Trixate? Al igual que todos los medicamentos, TRIXATE puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más comúnmente observados son:

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

- Inflamación de los pulmones (los síntomas pueden ser enfermedad general, tos seca e irritante, dificultad para respirar, falta de aliento en reposo, dolor en el pecho o fiebre).
- Descamación grave o ampollas en la piel.
- Hemorragias (incluida sangre en los vómitos) o formación de hematomas inusuales.
- Diarrea grave.
- Úlceras en la boca
- Heces negras o alquitranadas.
- Sangre en la orina o las heces.
- Puntitos rojos en la piel.
- Fiebre.
- Coloración amarilla de la piel (ictericia).
- Dolor y dificultad para orinar.
- Sed y/o micción frecuente.
- Ataques (convulsiones).
- Pérdida del conocimiento.
- Pérdida de la visión o visión borrosa.

Se han comunicado los efectos adversos siguientes: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): Pérdida de apetito, náuseas (ganas de vomitar), vómitos, dolor de estómago, inflamación y úlceras en la boca y la garganta, y aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): Menor formación de glóbulos rojos (hematíes) con disminución de los glóbulos blancos (leucocitos) y/o hematíes y/o plaquetas (trombocitos) (leucopenia, anemia, trombocitopenia), dolor de cabeza, fatiga, somnolencia, inflamación de los pulmones (neumonía) con tos seca e improductiva, dificultad para respirar y fiebre, diarrea, erupción cutánea, enrojecimiento de la piel y picazón.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): Disminución del número de hematíes y trombocitos, mareos, confusión, depresión, convulsiones, inflamación de los vasos sanguíneos, daños pulmonares, úlceras y hemorragias en el tracto digestivo, trastornos hepáticos, diabetes, disminución de las proteínas sanguíneas, sarpullidos, leve sensibilidad, oscurecimiento de la piel, pérdida de cabello, aumento de los nódulos reumatoides, herpes zóster, psoriasis dolorosa, dolor articular o muscular, osteoporosis (reducción de la masa ósea), inflamación y úlceras de la vejiga (posiblemente con sangre en la orina), micción dolorosa, reacciones alérgicas graves, inflamación y úlceras en la vagina, cicatrización lenta de las heridas. Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): Inflamación del pericardio, líquido en el pericardio, trastornos visuales graves, fluctuaciones del estado de ánimo, baja presión arterial, coágulos sanguíneos, dolor de garganta, interrupción de la respiración, asma, inflamación del tracto digestivo, heces con sangre, inflamación de las encías, digestión anómala, hepatitis aguda (inflamación del hígado), cambio de color de las uñas, acné, puntos rojos o morados debido a hemorragias en los vasos, fractura ósea, insuficiencia renal, disminución o ausencia de orina, trastornos electrolíticos, formación defectuosa de esperma, trastornos menstruales.

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

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

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

Es importante que informe a su médico si está tomando Metotrexato. Se sabe que el metotrexato causa trastornos óseos como dolor articular y muscular y osteoporosis. Se desconoce la frecuencia de estos riesgos en niños. Metotrexato puede causar efectos adversos graves (en ocasiones, potencialmente mortales). Su médico le realizará pruebas para verificar las anomalías que se desarrollen en la sangre (por ejemplo, bajo recuento de leucocitos, bajo recuento de trombocitos, linfoma) y cambios en los riñones y el hígado. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

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

10.-Como conservar TRIXATE? Mantener en su envase original, a temperatura entre 15°C y 30°C, Proteger de la luz.

**PRESENTACIONES:**

TRIXATE® Solución inyectable: Envases conteniendo 1, 4 y 5 frascos ampolla.

TRIXATE® Polvo liofilizado Inyectable: Envases conteniendo 1, y 5 frascos ampolla

TRIXATE® 2,5 mg; comprimidos: Envases conteniendo 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos y 100, 500 y 1000 para Uso Hospitalario Exclusivo

TRIXATE® 7,5 mg y 10 mg; comprimidos: Envases conteniendo 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, y 60 comprimidos y 100, 500 y 1000 para Uso Hospitalario Exclusivo.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 51.411

**GP PHARM S.A.**

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires.  
Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.



Fecha de última revisión: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
**DONOLO Carlos**  
CUIL 20076050555



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-85333854 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.12.01 07:27:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.01 07:27:24 -03:00