



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-1559-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 11 de Febrero de 2019

**Referencia:** EX-2018-57382979-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-57382979-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada METOTREXATÓ MICROSULES / METOTREXATO Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, METOTREXATO (COMO SAL SODICA) 50 mg – 500 mg – 1 g; aprobada por Certificado N° 51.087.

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

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

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

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada METOTREXATO MICROSULES / METOTREXATO Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE,

METOTREXATO (COMO SAL SODICA) 50 mg – 500 mg – 1 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-65393873-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-65393844-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.087, 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.

EX-2018-57382979-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.02.11 09:54:00 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2019.02.11 09:54:04 -03'00'

Proyecto de Prospecto para profesional

Industria Argentina

**METOTREXATO MICROSULES**

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

Polvo liofilizado para inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

**Composición**

**METOTREXATO MICROSULES 50 mg**

Cada frasco ampolla contiene:

Metotrexato (como sal sódica) 50 mg

Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,5

**METOTREXATO MICROSULES 500 mg**

Cada frasco ampolla contiene:

Metotrexato (como sal sódica) 500 mg

Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,5

**METOTREXATO MICROSULES 1 g**

Cada frasco ampolla contiene:

Metotrexato (como sal sódica) 1 g

Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,5

**Acción Terapéutica**

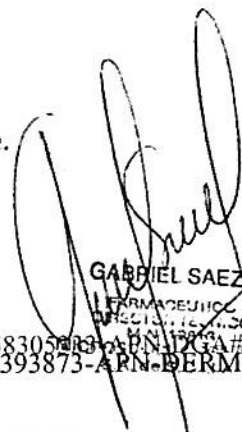
Antimetabolito. Antineoplásico e inmunomodulador. Código ATC: L01BA01.

**Indicaciones**

METOTREXATO está indicado para el tratamiento de:

***Enfermedades neoplásicas:***

Coriocarcinoma gestacional, corioadenoma invasor y mola hidatiforme.



GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
N.º 30

IF-2018-5830583-PS-PRN-DGA#ANMAT  
IF-2018-65393873-ARN-DEPM#ANMAT

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

Tratamiento de leucemia meníngea.

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

Linfoma no Hodking avanzado en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

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

Tratamiento de casos avanzados de micosis fungoides.

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

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

Los corticoesteroides pueden suspenderse gradualmente si el Metotrexato actúa favorablemente.

### **Acción Farmacológica**

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

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

En artritis reumatoidea el mecanismo de acción no se conoce bien pero actuaría sobre la función inmune suprimiendo la producción de Interleukina 2 y por inhibición de la captación del ADN precursor por las células mononucleares.



Metotrexato mejora los síntomas de dolor, hinchazón y rigidez de la artritis reumatoidea pero no impide la evolución de la enfermedad. La mejoría clínica sintomática se obtiene en 3 a 6 semanas.

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

#### **Farmacocinética**

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

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

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

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

Una escasa porción de Metotrexato se metaboliza a 7 hidroximetotrexato.

La vida media de Metotrexato es de 3 a 10 horas para pacientes que reciben menos de 30 mg/m<sup>2</sup>. Para altas dosis de Metotrexato la vida media es de 8 a 15 horas.

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

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

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

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

Metotrexato se elimina por leche materna.

#### Posología - Modo de Administración

##### ADVERTENCIAS

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

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

##### *Adultos y niños:*

Vía parenteral (intravenosa, intramuscular, intrarterial, intraventricular o intratecal).

La posología debe ser establecida en función de la superficie corporal o del peso del paciente. En la administración intratecal o intraventricular no se debe superar los 15 mg por inyección.

La posología debe ser disminuida de caso de insuficiencia renal o hepática o de depresión de la hematopoyesis.

Las dosis superiores a 100 mg generalmente deben ser administradas mediante perfusión intravenosa con una duración que no exceda las 24 horas.

Una parte de las dosis puede ser administrada por inyección intravenosa inicial, como tratamiento de ataque. Todas las formas parenterales de metotrexato pueden conservarse en la heladera durante 24 horas una vez reconstituida la solución.

Para la dilución pueden utilizarse los siguientes solventes: cloruro de sodio 0,9%, glucosa, cloruro de sodio y glucosa, solución Ringer y Ringer lactato.

Los esquemas posológicos son extremadamente variables en función de la situación clínica, particularmente en los que se utilizan dosis altas y los esquemas en los que se

IF-2018-58305333-APN-DC#ANMAT  
IF-2018-65393873-GRN-DE-RATE#ANMAT

FARMA TEJUNCO  
DIRECCIÓN REGIONAL  
M. N. 12019

Página 60 dc 185  
Página 4 de 27

MICROSURFES S.A. DE CAPITAL  
S.A. DE CAPITAL

debe administrar Folinato de calcio para evitar la toxicidad sobre las líneas celulares normales.

Los ejemplos de la posología de metotrexato en indicaciones particulares se describen a continuación.

*Coriocarcinoma, corioadenoma, mola hidatiforme:* 15-30 mg/día durante 5 días. Este esquema se puede repetir 3 a 5 veces según sea necesario, con intervalos libres de tratamiento de una o más semanas según los síntomas de toxicidad. La efectividad del tratamiento se evalúa por el dosaje de gonadotropina coriónica urinaria por 24 horas. Esta deberá disminuir a valores de 50 UI /24 hs.

Se recomiendan uno o dos ciclos de tratamiento, luego de la normalización de la gonodotropina coriónica.

Antes de cada tratamiento es conveniente un examen clínico completo.

*Leucemia:* Inducción: 3,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/día en combinación con 60 mg/m<sup>2</sup>/día de prednisona producen la remisión dentro de 4-6 semanas.

Mantenimiento: 30 mg/m<sup>2</sup> dos veces por semana por vía intramuscular ó 2,5 mg/kg vía intravenosa cada 14 días.

*Leucemia meníngea en niños:* 12 mg/m<sup>2</sup> por vía intratecal (dosis máxima 15 mg). La dosificación depende de la edad debido a la variación de la cantidad de líquido cefalorraquídeo según la edad.

Un esquema de dosificación es el siguiente:

<1 año	6 mg
1 año	8 mg
2 años	10 mg
3 años y > de 3 años	12 mg

La administración se hará cada 2-5 días hasta que el recuento de células en el líquido cefalorraquídeo se normalice, habitualmente durante 2 a 3 semanas.

*Micosis fungoide:* 50 mg una vez por semana ó 25 mg dos veces por semana, vía intramuscular. La eficacia de la terapia se evalúa por la clínica y el control hematológico.

*Osteosarcoma:* Dosis inicial: 12 gramos/m<sup>2</sup> por vía intravenosa (infusión durante 4 horas).

GABRIEL SAEZ  
IE-2018-5830533-FAFAN/DIGA#ANMAT  
IF-2018-65393875-ANLDERM#ANMAT  
MICROSOFT ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

Si no se alcanza un pico plasmático de Metotrexato de 103 mol /l se debe aumentar la dosis a 15 g/m<sup>2</sup>. (se debe instituir Folinato de calcio: 15 mg por vía oral cada 6 hs por 10 dosis a las 24 hs luego del inicio de Metotrexato) y a las 4, 5, 6, 7, 11, 12, 15, 16, 29, 30, 44 y 45 semanas luego de la cirugía. Si se presentan vómitos intratables por vía oral se debe instituir Folinato de calcio por vía IV ó IM a la misma dosis que por vía oral (15 mg cada 6 hs por 10 dosis). La terapia combinada con otros quimioterápicos pueden incluir doxorubicina, cisplatino, bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina.

**Cáncer mamario:** La posología usual es de 10 a 60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía intravenosa junto con otros agentes citostáticos en el curso de ciclos de tratamientos combinados en las formas avanzadas de cáncer de mama. Los mismos ciclos de tratamiento pueden ser utilizados como tratamiento adyuvante precoz después de mastectomía y/o radioterapia.

**Cáncer de cabeza y cuello:** Dosis de 240 a 1080 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por infusión intravenosa seguido de un tratamiento de rescate con Folinato de calcio antes de la cirugía o para el tratamiento de formas avanzadas.


**Cáncer de vejiga:** La administración intravenosa o por infusión de 100 mg cada 1 ó 2 semanas hasta la mejoría sintomática o la remisión total (no permanente).

**Linfomas:** Los linfomas no Hodgkin como por ejemplo los linfosarcomas en el niño, pueden ser tratados por inyección intravenosa de 3 a 30 mg/kg (aprox. 90 a 900 mg/m<sup>2</sup>) de metotrexato seguido de Folinato de calcio en las dosis mayores de Metotrexato.

De toda forma, debería ser utilizada una quimioterapia combinada en todos los estadios de la enfermedad.

**Carcinoma broncogénico:** Perfusiones intravenosas de 20 a 100 mg/kg de metotrexato deben ser incluidas en las combinaciones terapéuticas administradas cíclicamente en las formas avanzadas. La administración de altas dosis de metotrexato seguidas de la administración de Folinato de calcio es también recomendada como tratamiento único.

**Psoriasis:** El paciente deberá ser exhaustivamente informado acerca de los riesgos de esta medicación y deberá ser controlado por el médico en forma permanente.

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACIA  
IF-2018-58305333-DA-ANMAT  
IF-2018-65393873-APN-DEB-ANMAT  
MICROSUBSISTEMAS S.A. de S.C.I.A.

La dosis media usual es de 10 mg una vez por semana por vía intramuscular o intravenosa, que se puede incrementar a 25 mg una vez por semana hasta obtener una respuesta positiva.

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

- Uso intratecal: diluir en un medio estéril, libre de conservador, como cloruro de sodio para inyección al 0,9% o solución de Eliott, para obtener una concentración de 1 mg/ml

- Uso intramuscular: diluir en agua estéril para inyección, cloruro de sodio 0,9% o dextrosa al 5% para obtener una concentración de 25 a 50 mg/ml

- Uso intravenoso: utilizar dextrosa al 5% para preparar la solución.

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

#### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida al Metotrexato.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 20 ml/min)
- Embarazo.
- Lactancia
- Pacientes que padecen alcoholismo u otra enfermedad hepática crónica.
- Pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea que tienen evidencia de síndrome de inmunodeficiencia por laboratorio o que tienen discrasias sanguíneas previas tales como hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, anemia significativa.
- Infecciones graves, agudas y crónicas, como la tuberculosis y el sida. Úlceras de la cavidad bucal y enfermedad ulcerosa digestiva activa conocida.

#### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIR. DE INVEST. Y DESARROLLO  
IF-2018-58305333-ABN-DE-ANMAT  
IF-2018-63393876-ABN-DE-ANMAT  
S.A. de S.C.I.A.

Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves (que pueden ser mortales), el metotrexato deberá utilizarse únicamente en enfermedades neoplásicas potencialmente mortales. Se han descrito muertes durante el tratamiento de neoplasias malignas con metotrexato. El médico deberá informar al paciente de los riesgos del tratamiento y deberá supervisarlo constantemente.

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

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

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

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

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

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

IE-2018-583053-33-7-ANMAT  
IF-2018-65393873-ANMAT

GABRIEL SÁEZ  
DIRECTOR GENERAL  
MATERIA  
MICROSUBSISTEMAS  
S.A. de S.C.I.A.



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

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

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

#### **Infección o enfermedades inmunológicas**

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

#### **Inmunización**

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

#### **Supervisión del tratamiento**

Los pacientes tratados con metotrexato deberán someterse a una supervisión estricta para poder detectar los efectos tóxicos inmediatamente. Los análisis previos al tratamiento deberán incluir un hemograma completo con fórmula leucocítica y recuentos de plaquetas, enzimas hepáticas, análisis de infecciones por hepatitis B y C, pruebas funcionales renales y radiografías torácicas. El metotrexato puede producir

IF-2018-58305333-APNADIRMA#ANMAT  
GABRIEL RAEZ  
DIRECTOR  
M.N. 12413  
MICROSU. S.A. de S.C.I.A.  
PINA

efectos tóxicos incluso en dosis bajas, por lo que es importante la supervisión estricta de los pacientes tratados. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan de forma temprana.

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

Deberán realizarse biopsias de la médula ósea según necesidad.

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

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

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

**Pruebas funcionales hepáticas:** deberá prestarse especial atención a la aparición de toxicidad hepática. No deberá iniciarse el tratamiento o deberá suspenderse en caso de cualquier anomalía en las pruebas funcionales hepáticas o las biopsias hepáticas, o en caso de que estas aparezcan durante el tratamiento. Estas anomalías deberán recuperar la normalidad en dos semanas, después de las cuales podrá reanudarse el tratamiento a discreción del médico. Se precisan más investigaciones para establecer si las pruebas de química hepática en serie o los propéptidos del colágeno de tipo III pueden detectar hepatotoxicidad de forma suficiente. Esta evaluación debería diferenciar entre los pacientes sin ningún factor de riesgo y los pacientes con factores

IE-2018-58305333-APN-DGA#ANMAT  
IF-2018-65393873-OPN-DE#ANMAT

FARMA DEU IPUC  
DIRECCIÓN DE REGISTRO  
14 N 12813  
MICROSUBSISTEMAS  
S.A. de S.C.I.A.



de riesgo, como consumo previo excesivo de alcohol, aumento persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de hepatopatía, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y contacto previo con fármacos u otras sustancias químicas hepatotóxicos y tratamiento prolongado con metotrexato o dosis acumuladas de 1,5 g o más.

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

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

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

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

**Actividad renal:** el tratamiento con metotrexato en los pacientes con alteración de la actividad renal deberá controlarse mediante la realización de pruebas funcionales renales y análisis de orina, puesto que la alteración de la actividad renal reduce la eliminación del metotrexato, lo que puede dar lugar a reacciones adversas graves.

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

GABRIEL SAEZ  
IF-2018-58305333-APN-DERMAT  
IF-2018-63393873-APN-DERMAT  
DIRECCIÓN DE  
M. N. 12413  
MICROSUR  
S.A. de S.C.I.A.

del metotrexato. Se recomienda la alcalinización de la orina y el aumento de la diuresis.

**Sistema respiratorio:** puede producirse neumonía atípica aguda o crónica, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han notificado muertes. Los síntomas suelen incluir disnea, tos (especialmente una tos seca y no productiva) y fiebre, por lo que los pacientes deberán controlarse en todas las visitas de seguimiento. Deberá informarse a los pacientes sobre el riesgo de neumonitis y se les deberá aconsejar que se pongan en contacto con su médico inmediatamente en caso de tos o disnea persistentes. Deberá retirarse el metotrexato a los pacientes con síntomas pulmonares y deberá llevarse a cabo un estudio minucioso (incluidas radiografías torácicas) para excluir la infección. Si se sospecha de enfermedad pulmonar inducida por el metotrexato, deberá iniciarse tratamiento con corticosteroides y no deberá reanudarse el tratamiento con metotrexato.

Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con metotrexato. Puede producirse neumonitis con todas las dosis.

Los preparados vitamínicos u otros productos con ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden reducir la eficacia del metotrexato.

#### **Niños**

El metotrexato debe utilizarse con precaución en los pacientes pediátricos. El tratamiento deberá seguir los protocolos de tratamiento publicados actualmente para niños. Se ha descrito neurotoxicidad grave, frecuentemente manifestada como convulsiones generalizadas o focales con un aumento inesperado de la frecuencia entre los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que recibieron tratamiento con metotrexato intravenoso en dosis intermedia (1 g/m<sup>2</sup>). Se observó que los pacientes sintomáticos presentaron leucoencefalopatía o calcificaciones microangiopáticas en los estudios de imagen diagnósticos.

#### **Personas de edad avanzada**

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

#### **Sodio**

GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR  
M. N. 12873

IF-2018-58305333-APN-ANMAT  
IF-2018-65393873-APN-ANMAT

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

#### **Interacciones Medicamentosas**

*Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*: el uso conjunto con Metotrexato a dosis altas eleva los niveles séricos de Metotrexato provocando un aumento de la toxicidad. Se han reportado casos graves de depresión medular y toxicidad gastrointestinal.

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

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

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

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

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

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

Metotrexato aumenta los niveles séricos de teofilina

Vitaminas que contengan ácido fólico contrarrestan la acción de Metotrexato.

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

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

IF-2018-58305333-~~SECRETARÍA DE SALUD~~  
IF-2018-65393873-~~SECRETARÍA DE SALUD~~

~~SECRETARÍA DE SALUD~~  
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS  
M.N. 12893  
MICROSUBSISTEMAS S.A. de S.C.I.A.

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

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

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

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

GABRIEL SAEZ  
FARMACIA SAEZ S.A. DE S.C.I.L.A.  
IF-2018-5830533-APN-DK#ANMAT  
IF-2018-63393873-APN-DK#ANMAT  
MICHOSU S.A. DE S.C.I.L.A.  
S.A. de S.C.I.L.A.

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

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

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

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

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

#### Leflunomida

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

#### Antibióticos orales

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

#### Productos antineoplásicos

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

GABRIEL SAEZ  
IF-2018-58305333-ARNDCA#ANMAT  
IP-2018-65593873-ARNDCA#ANMAT  
MIN 12943  
MICROSOFT CORPORATION  
S.A. de S.C.I.A.



### Radioterapia

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

### Teofilina

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

### Mercaptopurina

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

### Furosemida

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

### **Interacción e influencia sobre pruebas de laboratorio:**

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

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

El monitoreo deberá ser más frecuente en caso de neoplasias.

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

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

### **Fertilidad Embarazo y lactancia**

#### **Metotrexato está contraindicado en Embarazo y la Lactancia.**

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

IF-2018-58305323-APN/DGA#ANMAT  
IF-2018-65393879-APN/DGA#ANMAT

FARMACIA DESTINA  
DIRECCIÓN GENERAL  
M. N. 12843  
MICROSURSA S.A. de S.C.I.A.  
TINA

metotrexato durante el primer trimestre comporta un riesgo alto de malformaciones (en especial, malformaciones craneales y de las extremidades).

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

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

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Puesto que pueden producirse fatiga y mareos como efectos secundarios, la capacidad para reaccionar y el criterio pueden verse alterados, lo que debe tenerse en cuenta, por ejemplo, al conducir o llevar a cabo trabajos que requieran una gran precisión.

#### **Reacciones adversas**

##### *Tratamiento convencional y en dosis alta*

La frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas dependen de la dosis administrada, la duración de la exposición y el método de administración, aunque se han visto efectos secundarios en todas las dosis y pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan en una fase temprana. Cuando se producen reacciones graves, deberá reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento e iniciarse medidas adecuadas. En caso de reanudación del tratamiento con metotrexato, deberá realizarse con cautela después de tener en cuenta de manera adecuada la necesidad de volver a administrar el fármaco. Se precisa una mayor vigilancia respecto a cualquier recidiva de la toxicidad.

GABRIEL SAEZ  
IF-2018-58305333-APN-DESA-ANMAT  
IF-2018-65395873-APN-DESA-ANMAT  
MICROSU...  
S.A. de S.C.I.A.

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia son estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas y sensación de plenitud. Otras reacciones adversas descritas con frecuencia son malestar, cansancio inusual, escalofríos y fiebre, mareos o reducción de la resistencia a las infecciones. El tratamiento con ácido folínico durante el tratamiento con dosis altas puede contrarrestar o aliviar una serie de reacciones adversas. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en caso de signos de leucopenia.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Desconocidos
Infecciones e infestaciones		Herpes zóster			Septicemia, infecciones oportunistas (pueden ser mortales en algunos casos), infecciones causadas por citomegalovirus	
Trastornos cardíacos				Pericarditis derrame pericárdico, taponamiento pericárdico		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucocitopenia trombocitopenia y anemia	Pancitopenia agranulocitosis, trastornos hematopoyéticos	Anemia megaloblástica	Evoluciones graves de mielodepresión, anemia aplásica.  Linfadenopatía, trastornos linfoproliferativos (parcialmente reversibles), eosinofilia y Neutropenia	Hemorragias, hematomas
Trastornos del sistema inmunitario			Reacciones anafilactoides, vasculitis alérgica		Inmunosupresión hipogammaglobulinemia	
Trastornos psiquiátricos					Insomnio	Psicosis
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, fatiga, mareos	Vértigo, confusión, depresión, crisis, convulsión encefalopatía	Alteración grave de la visión, Alteraciones del estado de ánimo, parésia, Afectación del habla incluidos disartria y afasia, mielopatía	Dolor, astenia muscular o parestesia de las extremidades, miastenia, alteración del sentido del gusto (sabor metálico),	

IF-2018-58305373-APN-DEPARTAMENTO

FARMACIA  
CREDITO TECNICO  
MAY 12 2019  
MICROSUBSISTEMAS S.A. de C.V.



					meningismo (parálisis, vómitos), meningitis aséptica aguda	
Trastornos oculares				Trastornos visuales, visión borrosa	Conjuntivitis, retinopatía, ceguera/pérdida de visión transitorias, edema periorbital, blefaritis, epífora, fotofobia	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluso quistes y pólipos)			Casos individuales de linfomas que se mitigaron en una serie de casos tras la suspensión del tratamiento. En un estudio reciente, no fue posible establecer que el metotrexato incrementa la incidencia de linfomas.		Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos vasculares			Vasculitis	Hipotensión, reacciones de episodios de tromboembolia (incl. trombosis arterial, trombosis cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)		Edema cerebral, petequias
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Complicaciones pulmonares debido a alveolitis intersticial/neumonitis y muertes relacionadas (independientes de la dosis y la duración del tratamiento con metotrexato).	Fibrosis pulmonar	Faringitis, apnea, asma bronquial	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , dificultad para respirar, enfermedad pulmonar y obstructiva crónica. También se han observado infecciones como neumonía. Derrame pleural	Edema pulmonar agudo

IF-2018-58305333-A-PSADTIVONERMA T  
 IF-2018-65395873-APN-DERMAT

FAVIA S.C. S.R.L.  
 DIRECCIÓN GENERAL  
 M. V. 1813  
 MICROPOS... S.A. C. S. S. R. L.

		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).				
Trastornos gastrointestinales	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	Diarrea (especialmente durante las primeras 24-48 horas después de la administración de metotrexato)	Hemorragia y úlceras Gastrointestinales, pancreatitis	Gingivitis, enteritis, melenas (heces Sanguinolentas), hipoabsorción	Hematemesis (sangre en el vómito), megacolon tóxico	Megacolon tóxico
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina y bilirrubina)		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 diabético, reducción de la albúmina sérica	Hepatitis aguda y hepatotoxicidad	Reactivación de la hepatitis crónica, degeneración hepática aguda. Además, se han observado herpes simple, hepatitis e insuficiencia hepática	Trastorno metabólico
Trastornos de la piel y del tejido		Exantema, eritema, picor	Urticaria, fotosensibilidad,	Aumento de cambios	Furunculosis, telangiectasia,	Dermatitis exfoliante

IF-2018-58305223-APN-GENERAL-SAEZ T  
 IF-2018-65595873-APN-DERIVANMAT

PRIMA ENTIDAD  
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO  
 MICROSOFT CORPORATION  
 S.A. de S.C.I.A.

subcutáneo			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)	pigmentarios en las uñas, acné, petequias, equimosis, eritema multiforme, erupciones eritematosas cutáneas	paroniquia aguda. Además, se ha descrito nocardiosis, histoplasmosis y micosis por <i>Cryptococcus</i> y herpes simple diseminado. Vasculitis alérgica, hidrosadenitis	, necrosis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos			Osteoporosis, artralgia, mialgia	Fractura por sobrecarga		
Trastornos renales y urinarios			Inflamación y ulceración de la vejiga urinaria (posiblemente con hematuria), disuria.	Insuficiencia renal, oliguria, anuria, azoemia, hiperuricemia, aumento de la creatinina sérica y de la concentración de urea	Proteinuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Inflamación y ulceración de la vagina		Pérdida de infertilidad, ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Reacciones alérgicas graves que progresan hacia choque anafiláctico		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

Puede producirse linfoma maligno que puede remitir después de la suspensión del tratamiento con metotrexato en los pacientes con tratamiento en dosis bajas, por lo

GABRIEL GAEZ  
 FARMACIA S.A. DE C.V.  
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS  
 S.A. DE C.V. S.A.  
 IF-2018-58305333-APN-DE-SECRETARÍA DE SALUD  
 MIC-1350

que puede no precisarse ningún tratamiento citotóxico. Primero deberá suspenderse el uso de metotrexato e iniciarse un tratamiento adecuado si el linfoma no remite.

#### *Hematológico*

El metotrexato puede inhibir la hematopoyesis y causar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia. El metotrexato deberá administrarse con cuidado en los pacientes con neoplasias malignas y factores subyacentes que afectan a la hematopoyesis. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, únicamente deberá administrarse tratamiento con metotrexato si los posibles beneficios superan el riesgo de mielosupresión.

#### *Pulmones*

La enfermedad pulmonar causada por el metotrexato, incluida la neumonía atípica crónica o aguda, es una complicación potencialmente peligrosa que puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento. Esta reacción adversa se ha descrito con dosis bajas y no siempre revierte en su totalidad. Se han descrito muertes. Los signos de afectación pulmonar o síntomas como tos seca y no productiva, fiebre, dolor torácico, disnea, hipoxemia e infiltrados en la radiografía pulmonar o neumonitis inespecífica que se producen en relación con el tratamiento con metotrexato pueden indicar daño potencialmente grave y precisan la suspensión del tratamiento y una investigación minuciosa. Pueden producirse alteraciones pulmonares con todas las dosis. Debe excluirse la posibilidad de infección (incluida la neumonía).

#### *Tubo digestivo*

En caso de vómitos, diarrea o estomatitis, con deshidratación resultante, deberá suspenderse el uso de metotrexato hasta la recuperación del paciente. Pueden producirse enteritis hemorrágica y muertes debidas a perforación intestinal. El metotrexato deberá utilizarse con mucho cuidado en los pacientes con úlceras pépticas o colitis ulcerosa. La estomatitis puede evitarse o aliviarse con enjuagues bucales con ácido folínico.

#### *Hígado*

El metotrexato implica un posible riesgo de hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente mortal y se produce con frecuencia después del uso a largo plazo (por lo general, después de 2 años o más) y después de una dosis acumulada total superior a 1,5 g. En estudios sobre pacientes

IF-2018-58305323-APN DE SANIAT  
IF-2018-65399873-APN DE SANIAT

FARMACIA  
DIRECCIÓN  
MEXICO  
MICROSOFT  
S.A. de C.V.

con psoriasis, se observó que la hepatotoxicidad era proporcional a la dosis acumulada y se veía potenciada por el alcoholismo, el sobrepeso, la diabetes y la edad.

Con frecuencia se observa un deterioro transitorio en los valores de las enzimas hepáticas después del tratamiento con metotrexato, que normalmente no requiere un ajuste de la dosis. Los valores hepáticos anómalos existentes y la reducción de la albúmina sérica pueden indicar hepatotoxicidad grave.

El metotrexato ha causado la reactivación de las infecciones por hepatitis B y la exacerbación de las infecciones por hepatitis C, en algunos casos con desenlace mortal. Se han producido algunos casos de reactivación de la hepatitis B tras la suspensión del metotrexato. Deberán realizarse análisis clínicos y de laboratorio para investigar cualquier aparición de hepatopatía en pacientes con infecciones previas por hepatitis B o C. Según estas investigaciones, el tratamiento con metotrexato puede resultar inadecuado para algunos pacientes.

En caso de alteración de la actividad hepática pueden exacerbarse las reacciones adversas del metotrexato (en especial la estomatitis).

#### *Riñones*

El metotrexato puede provocar daño renal, que puede dar lugar a insuficiencia renal aguda. La actividad renal puede verse exacerbada después de un tratamiento con dosis altas hasta el punto de que se inhibe la excreción de metotrexato, como consecuencia de lo cual puede producirse toxicidad por el metotrexato. Con el fin de evitar la insuficiencia renal, se recomienda la alcalinización de la orina y un consumo de líquidos suficiente (al menos 3 l/día). Se recomienda la medición del metotrexato sérico y de la actividad renal.

#### *Piel*

Se han descrito reacciones cutáneas graves, en algunos casos mortales, entre las cuales la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, pocos días después del tratamiento oral, intramuscular, intravenoso o intratecal con metotrexato en dosis únicas o repetidas. La dermatitis por radiación y las quemaduras solares pueden exacerbarse después del uso de metotrexato.

#### *SNC*

GABRIEL SAEZ

PARINA MÉDICO

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD

M. N. 19813

MICROSCOPIO TINA

IF-2018-65395873-APN-DEMAANMAT

Se han descrito casos de leucoencefalopatía tras el tratamiento intravenoso con metotrexato en pacientes que se han sometido a radioterapia craneoespinal. Se han observado casos de neurotoxicidad grave, a menudo manifestada como convulsiones generalizadas o focales con un aumento inesperado en la frecuencia en niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con una dosis moderadamente alta de metotrexato intravenoso (1 g/m<sup>2</sup>). Los pacientes sintomáticos presentaron con frecuencia leucoencefalopatía o calcificaciones microangiopáticas en los estudios radiográficos.

También se ha descrito leucoencefalopatía crónica en pacientes tratados con dosis altas repetidas de metotrexato junto con ácido folínico, incluso con radioterapia craneal concomitante. La suspensión del tratamiento con metotrexato no siempre dio lugar a la recuperación total. También se ha descrito leucoencefalopatía en pacientes tratados con comprimidos de metotrexato.

Se ha observado un síndrome neurológico agudo transitorio en pacientes sometidos a tratamiento con dosis altas. Las manifestaciones de este síndrome neurológico pueden incluir un comportamiento anómalo, síntomas sensorimotrices focales, como ceguera transitoria y reflejos anómalos. La causa exacta no está clara.

Se han producido algunos casos de efectos secundarios neurológicos, desde cefalea hasta parálisis, coma y episodios de tipo ictus, principalmente en niños y adolescentes tratados de forma concomitante con citarabina.

#### *Tratamiento intratecal*

La neurotoxicidad subaguda suele ser reversible tras la suspensión del metotrexato.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuente (> 1/100)
Trastornos del central y periférico sistema nervioso	Cefalea, subaguda, aracnoiditis química, leucoencefalopatía neurotoxicidad desmielinizante necrosante
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre

La *aracnoiditis química*, que puede producirse pocas horas después de la administración intratecal de metotrexato, se caracteriza por cefalea, dorsalgia, rigidez de cuello, vómitos, fiebre, meningismo y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo similar al de la meningitis bacteriana. La aracnoiditis suele desaparecer en unos días.

GABRIEL SAEZ  
 LEONARDO  
 MICHAEL  
 S.A. de S.C.I.A.  
 IF-2018-68393873-APN-DEPARTAMENTO



La *neurotoxicidad subaguda*, frecuente tras la administración intratecal repetida habitual, afecta principalmente a las funciones motoras del encéfalo o la médula espinal. Pueden producirse paraparesias/paraplejas, con afectación de una o más raíces nerviosas raquídeas, tetraplejia, disfunción cerebelosa, parálisis de los nervios craneales y convulsiones epilépticas.

La *leucoencefalopatía desmielinizante necrosante* puede producirse varios meses o años después del inicio del tratamiento intratecal. Esta enfermedad se caracteriza por el deterioro neurológico progresivo de inicio gradual, confusión, irritabilidad y somnolencia. En última instancia pueden aparecer demencia grave, disartria, ataxia, espasticidad, convulsiones y coma. La enfermedad puede ser mortal. La leucoencefalopatía se produce principalmente en los pacientes que han recibido grandes cantidades de metotrexato intratecal combinado con radioterapia craneal y/o metotrexato administrado por vía sistémica.

Los signos de neurotoxicidad (inflamación meníngea, paresia transitoria o permanente, encefalopatía) deberán seguirse después de la administración intratecal de metotrexato.

#### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

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

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

#### **Sobredosificación**

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

IF-2018-5830533-GABOJEN/STGA#ANMAT  
IF-2018-05393873-APN/DECM#ANMAT

DIRECCIÓN TÉCNICA  
M.N. 12819  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

Las notificaciones de sobredosis oral a menudo se han debido a la ingestión accidental diaria en lugar de semanal. Los síntomas descritos con frecuencia después de la sobredosis oral incluyen síntomas y signos observados con dosis farmacológicas, especialmente reacciones hematológicas y digestivas como leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielosupresión, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, úlceras gastrointestinales y hemorragia gastrointestinal. En algunos casos no se describieron síntomas. Se han descrito muertes asociadas a sobredosis. En estos casos también ha habido notificaciones de enfermedades con septicemia o choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica. Los síntomas más frecuentes de la sobredosis intratecal son síntomas del SNC como cefalea, náuseas y vómitos, crisis y convulsiones y encefalopatía tóxica aguda. En algunos casos no se describieron síntomas. Ha habido muertes tras la sobredosis intratecal. En estos casos, también ha habido notificaciones de hernia cerebelosa acompañada de aumento de la presión intracraneal y encefalopatía tóxica.

#### *Tratamiento recomendado*

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

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

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

**"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"**

**"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica  
y no puede repetirse sin nueva receta médica"**

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

Reconstituir antes de usar y descartar la porción no utilizada.

GABRIEL SAEZ

FARMACIA SAEZ  
DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

IF-2018-58305333-APN DE SANMAT  
IF-2018-65393873-APN DE SANMAT



**Presentación**

*Polvo liofilizado para inyectable:*

**METOTREXATO MICROSULES 50 mg:** 1 frasco ampolla

**METOTREXATO MICROSULES 500 mg:** 1 frasco ampolla

**METOTREXATO MICROSULES 1 g:** 1 frasco ampolla

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 51.087

**Director Técnico:** Saez, Gabriel. Farmacéutico.

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

Ruta Panamericana km 36,5 (C1619IEA)

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

TE (03327) 452629

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

Fecha última revisión:



GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2018-68395873-APN-DE#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:** IF-2018-65393873-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 13 de Diciembre de 2018

**Referencia:** EX-2018-57382979- MICROSULES - Prospectos, Certificado N°51.087.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.12.13 19:21:29 -03'00'

Rosa Gilda Amarilla  
Profesional de la Salud  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.12.13 19:21:31 -03'00'

**PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**Industria Argentina**

**METOTREXATO MICROSULES**  
**METOTREXATO 50 mg, 500 mg y 1g**  
**Venta bajo receta archivada**

**Composición**

**METOTREXATO MICROSULES 50 mg**

Cada frasco ampolla contiene:  
Metotrexato (como sal sódica) 50 mg  
Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,5

**METOTREXATO MICROSULES 500 mg**

Cada frasco ampolla contiene:  
Metotrexato (como sal sódica) 500 mg  
Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,5

**METOTREXATO MICROSULES 1 g**

Cada frasco ampolla contiene:  
Metotrexato (como sal sódica) 1 g  
Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,5

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

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

**1. Qué es Metotrexato Microsules y para qué se utiliza**

Metotrexato Microsules es un medicamento que tiene las siguientes propiedades:

- Interfiere con el crecimiento de ciertas células del cuerpo que se multiplican rápidamente (agente antitumoral),
- disminuye las reacciones no deseadas del propio mecanismo de defensa del organismo (inmunosupresor), y
- tiene efectos antiinflamatorios.

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

- Leucemia linfoblástica aguda (enfermedad de la sangre o la médula ósea con un aumento del número de glóbulos blancos);
- Cáncer de mama;
- Cáncer de hueso (osteosarcoma);
- Cáncer de cabeza y cuello;
- Cáncer ginecológico (coriocarcinoma, enfermedad trofoblástica - desarrollo de tumores asociados directamente con el embarazo);

GABRIEL AEZ  
IF-2018-5830531-APN-DGAM-ANMAT  
IF-2018-6539584-APN-DERM-ANMAT

- Cáncer del sistema linfático (linfomas no Hodgkin) en adultos y en niños;
- Cáncer de vejiga.

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

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

### No use Metotrexato Microsules

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

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

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

### Advertencias y precauciones

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

Tenga especial cuidado con Metotrexato Microsules si:

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

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

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

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

GABRIEL MAZ  
 IF-2018-58305388-APP-DECA#ANMAT  
 IF-2018-65393844-APP-DECA#ANMAT  
 S.A. de S.G.L.L.A.

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

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

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

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

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

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

#### **Uso de Metotrexato Microsules con otros medicamentos**

Comunique a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

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

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

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

GABRIEL MAEZ  
FARMACIA MAEZ  
DIRECTOR GENERAL  
MICROSULES S.A. de S. C. de L. A.

IF-2018-58305322-APN-DGA#ANMAT  
IF-2018-63393844-APN-DERMA#ANMAT

### **Uso de Metotrexato Microsules con alimentos, bebidas y alcohol**

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

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

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

#### Embarazo

No debe utilizar Metotrexato Microsules durante el embarazo. Durante el tratamiento y los seis meses después de haber terminado el tratamiento con Metotrexato Microsules, tanto hombres como mujeres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

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

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

#### Lactancia

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

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **Metotrexato Microsules contiene sodio**

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

## **3. Cómo usar Metotrexato Microsules**

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

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

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

Su médico puede indicarle que tome comprimidos de bicarbonato sódico o acetazolamida mientras se le administra este medicamento para asegurarse de que el metotrexato no se concentra en los riñones.

GABRIEL MAEZ  
DIRECTOR GENERAL  
DERMATOLOGÍA  
S.A. de S. C. de S. C. de S. C.

IF-2018-58305322-ARN-DERMA-SUMAT  
IF-2018-65395344-ARN-DERMA-SUMAT



Si recibe altas dosis de metotrexato, también se le administrará folinato cálcico para disminuir los efectos adversos del metotrexato.

#### **Uso en niños**

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

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

#### **Si usa más Metotrexato Microsules del que debe**

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

#### **Sobredosis**

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

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

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

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

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

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

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

#### **Si olvidó usar o interrumpe el tratamiento con Metotrexato Microsules**

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

#### **4. Posibles efectos adversos**

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

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

#### **Efectos adversos graves:**

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

- Molestias pulmonares (los síntomas pueden ser malestar general, tos irritante y seca, dificultad para respirar, sensación de falta de aire en reposo, dolor en el pecho o fiebre).
- Sangre al escupir o toser.
- Formación de ampollas o descamación grave de la piel.
- Hemorragias no habituales (incluidos vómitos con sangre) o hematomas.

GABRIEL MAEZ  
DIRECTOR GENERAL  
MICROSULES S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2018-58305333-APN-DGA#ANMAT  
IF-2018-65393844-APN-DERM#ANMAT

- Diarrea grave.
- Úlceras en la boca.
- Heces negras o como la brea.
- Sangre en orina o heces.
- Pequeñas manchas rojas en la piel.
- Fiebre.
- Coloración amarilla en la piel (ictericia).
- Dolor o dificultad para orinar.
- Sed y/o necesidad de orinar con frecuencia.
- Ataques (convulsiones).
- Pérdida de conciencia.
- Visión borrosa o disminución de la visión.

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

También se han comunicado los siguientes efectos adversos:

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

Inflamación de la boca, indigestión, pérdida del apetito, náuseas (sintiendo mareos), vómitos, dolor de tripa, inflamación y úlceras en la boca y la garganta, y aumento de las enzimas hepáticas (se puede detectar mediante un análisis realizado por un médico).

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

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

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

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

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

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

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

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

Infecciones, insuficiencia grave de médula ósea (se puede detectar mediante un análisis realizado por un médico), glándulas inflamadas, insomnio, dolor, debilidad muscular, hormigueos, alteración del gusto (sabor metálico), inflamación del revestimiento del cerebro que produce parálisis o vómitos, ojos rojos, ceguera, daño en la retina del ojo, líquido en los pulmones, vómitos con sangre, calenturas, proteínas en la orina (se puede detectar mediante un análisis realizado por un médico),

GABRIEL KAEZ

IF-2018-58305326-3000-DCA#ANMAT  
 IF-2018-65393844-APN-DEMA#ANMAT

MICROBIOLOGÍA Y  
 S.A. de S.C.I.A. JMA



pérdida del deseo sexual, problemas de erección, infección alrededor de la uñas, complicación grave del tubo digestivo, forúnculos, vasos sanguíneos pequeños en la piel, infecciones por hongos, daño de los vasos sanguíneos de la piel, bultos en las axilas o en las ingles, retraso en la cicatrización de heridas, baja producción de esperma, menstruación anómala, flujo vaginal, infertilidad.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): hemorragia pulmonar (se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en pacientes con enfermedad reumatológica subyacente).

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

#### **Comunicación de efectos adversos:**

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

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

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:**

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

#### **5. Conservación de Metotrexato Microsules**

*En su envase original, a una temperatura entre 15 y 30°C y protegido de la luz*  
Reconstituir antes de usar y descartar la porción no utilizada.

#### **6. Informe adicional**

##### **Presentación**

*Polvo liofilizado para inyectable:*

**METOTREXATO MICROSULES 50 mg:** 1 frasco ampolla

**METOTREXATO MICROSULES 500 mg:** 1 frasco ampolla


**METOTREXATO MICROSULES 1 g:** 1 frasco ampolla

**Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños**

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

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

**Director Técnico:** Saez, Gabriel. Farmacéutico.  
**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.A.**  
Ruta Panamericana km 36,5 (C1619IEA)  
Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires  
TE (03327) 452629  
[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)  
Fecha de última revisión

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2018-58305333-AR-DGA#ANMAT  
IF-2018-65393844-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:** IF-2018-65393844-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 13 de Diciembre de 2018

**Referencia:** EX-2018-57382979- MICROSULES - Inf. pacientes, Certificado N°51.087

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.12.13 19:21:12 -03'00'

Rosa Gilda Amarilla  
Profesional de la Salud  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.12.13 19:21:14 -03'00'