



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

DISPOSICIÓN Nº 1910

BUENOS AIRES, 16 MAR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004725-10-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.



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

DISPOSICIÓN Nº 1910

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.

Por ello;

El interventor DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial METOJECT y



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 1910

nombre/s genérico/s METOTREXATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.



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

DISPOSICIÓN N° 1910

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-004725-10-3

DISPOSICIÓN N°: **1910**

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

19



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **1910**

Nombre comercial: METOJECT

Nombre/s genérico/s: METOTREXATO

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Oncotec Pharma
Produktion GmbH, Am Pharmapark, 06861, Dessau- Roblau, Alemania.

Nombre o razón social de los acondicionadores secundarios: IDT Biológica GmbH,
Am Pharmapark, 06861, Dessau- Roblau, Alemania ó Medac Theaterstrasse 6,
22880, Wedel, Alemania.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: MARCONI 877 CARLOS
SPEGAZZINI, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: METOJECT.

Clasificación ATC: L01BA01.

Indicación/es autorizada/s: ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA EN PACIENTES



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

1910

ADULTOS, PSORIASIS GRAVE REFRACTARIA E INCAPACITANTE QUE NO RESPONDE ADECUADAMENTE A OTROS TRATAMIENTOS TALES COMO LA FOTOTERAPIA, PUVA Y RETINOIDES Y EN LA ARTRITIS PSORIASICA GRAVE EN PACIENTES ADULTOS.

Concentración/es: 50 MG / 1 ML de METOTREXATO (COMO SAL DISODICA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METOTREXATO (COMO SAL DISODICA) 50 MG / 1 ML.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 4, 00 MG, HIDROXIDO DE SODIO 10 MG, AGUA 1 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA DE VIDRIO NEUTRO INCOLORO PRELLENADA.

Presentación: Jeringas prellenadas que contienen 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml, 0,40 ml ó 0,50 ml de solución disponibles en envases de 1, 4, 6, 12 y 24 jeringas con agujas de inyección subcutánea acoplada y algodones impregnados en alcohol.

Contenido por unidad de venta: Jeringas prellenadas que contienen 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml, 0,40 ml ó 0,50 ml de solución disponibles en envases de 1, 4, 6, 12 y 24 jeringas con agujas de inyección subcutánea acoplada y algodones impregnados en alcohol.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR LAS JERINGAS PRELLENADAS EN EL



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

ESTUCHE Y PROTEGERLAS DE A LUZ; TEMPERATURA INFERIOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Oncotec Pharma
Produktion GmbH, Am Pharmapark, 06861, Dessau- Roblau, Alemania.

Nombre o razón social de los acondicionadores secundarios: IDT Biológica GmbH,
Am Pharmapark, 06861, Dessau- Roblau, Alemania ó Medac Theaterstrasse 6,
22880, Wedel, Alemania.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: MARCONI 877,
CARLOS SPEGAZZINI, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **1910**

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 1910

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-004725-10-3

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1910, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: METOJECT

Nombre/s genérico/s: METOTREXATO

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Oncotec Pharma Produktion GmbH, Am Pharmapark, 06861, Dessau- Roblau, Alemania.

Nombre o razón social de los acondicionadores secundarios: IDT Biológica GmbH, Am Pharmapark, 06861, Dessau- Roblau, Alemania ó Medac Theaterstrasse 6, 22880, Wedel, Alemania.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: MARCONI 877 CARLOS SPEGAZZINI, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:





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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: METOJECT.

Clasificación ATC: L01BA01.

Indicación/es autorizada/s: ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA EN PACIENTES ADULTOS, PSORIASIS GRAVE REFRACTARIA E INCAPACITANTE QUE NO RESPONDE ADECUADAMENTE A OTROS TRATAMIENTOS TALES COMO LA FOTOTERAPIA, PUVA Y RETINOIDES Y EN LA ARTRITIS PSORIASICA GRAVE EN PACIENTES ADULTOS.

Concentración/es: 50 MG / 1 ML de METOTREXATO (COMO SAL DISODICA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METOTREXATO (COMO SAL DISODICA) 50 MG / 1 ML.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 4, 00 MG, HIDROXIDO DE SODIO 10 MG, AGUA 1 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA DE VIDRIO NEUTRO INCOLORO PRELLENADA.

Presentación: Jeringas prellenadas que contienen 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml, 0,40 ml ó 0,50 ml de solución disponibles en envases de 1, 4, 6, 12 y 24 jeringas con agujas de inyección subcutánea acoplada y algodones impregnados en alcohol.

Contenido por unidad de venta: Jeringas prellenadas que contienen 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml, 0,40 ml ó 0,50 ml de solución disponibles en envases de 1, 4,

7



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

6, 12 y 24 jeringas con agujas de inyección subcutánea acoplada y algodones impregnados en alcohol.

Período de vida útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR LAS JERINGAS PRELLENADAS EN EL ESTUCHE Y PROTEGERLAS DE A LUZ; TEMPERATURA INFERIOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Oncotec Pharma Produktion GmbH, Am Pharmapark, 06861, Dessau- Roblau, Alemania.

Nombre o razón social de los acondicionadores secundarios: IDT Biológica GmbH, Am Pharmapark, 06861, Dessau- Roblau, Alemania ó Medac Theaterstrasse 6, 22880, Wedel, Alemania.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: MARCONI 877, CARLOS SPEGAZZINI, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C. el Certificado Nº **56161**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **16 MAR 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **1910**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1910 MERCK



Proyecto de Rótulo

METOJECT

METOTREXATO (Como Metotrexato disódico) 50 mg/ml

SOLUCIÓN INYECTABLE en JERINGA PRELLENADA

Venta bajo receta archivada

Industria Alemania

Composición

Cada 1 ml de solución inyectable contiene:

Metotrexato (como Metotrexato disódico)	50,00 mg
Cloruro de sodio	4,00 mg
Hidróxido de sodio	10,00 mg
Agua para inyectables c.s.p.	1,00 ml

Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto

Presentación

Jeringa prellenada que contiene 0,15 ml de solución con aguja de inyección subcutánea acoplada y algodones impregnados en alcohol.

Conservar por debajo de 25° C. Conservar las jeringas prellenadas en el estuche para protegerlas de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaboración y acondicionamiento primario en: Oncotec Pharma Produktion GmbH, Am Pharmapark, 06861 Dessau-Roßlau, Alemania

Acondicionamiento secundario: IDT Biologika GmbH, Am Pharmapark, 06861 Dessau-Roßlau, Alemania

o


medac Theaterstraße 6, 22880 Wedel, Alemania.

Importado y distribuido por Merck Química Argentina SAIC - Tronador 4890, Buenos Aires - Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

Atención al cliente: 0800-888-MERCK (63725).

Director técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Dic-09

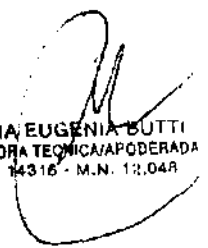

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
M.P. 14318 - M.N. 12.048

1910

MERCK



Nota: El presente proyecto de rótulo es idéntico para las presentaciones de 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml, 0,40 ml ó 0,50 ml de solución disponibles en envases de 1, 4, 6, 12 y 24 jeringas con aguja de inyección subcutánea acoplada y algodones impregnados en alcohol


MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
M.P. 14316 - M.N. 12.048

Dic-09

1910



Proyecto de Prospecto:

METOJECT

**METOTREXATO (Como Metotrexato disódico) 50 mg/ml
SOLUCIÓN INYECTABLE en JERINGA PRELLENADA**

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

Composición

Cada 1 ml de solución inyectable contiene:

Metotrexato (como Metotrexato disódico)	50,00 mg
Cloruro de sodio	4,00 mg
Hidróxido de sodio	10,00 mg
Agua para inyectables c.s.p.	1,00 ml

Acción Terapéutica

Antimetabolito, antipsoriático y antirreumático.

Indicaciones

Metoject está indicado para el tratamiento de:

- la artritis reumatoide activa en pacientes adultos,
- la psoriasis grave refractaria e incapacitante que no responde adecuadamente a otros tratamientos tales como la fototerapia, PUVA y retinoides, y la artritis psoriásica grave en pacientes adultos.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas:

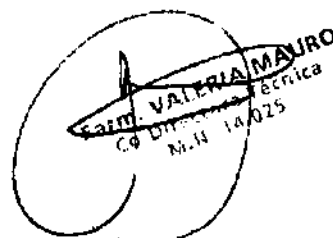
Grupo farmacoterapéutico: Análogos del ácido fólico

Código ATC: L01BA01

Antirreumático para el tratamiento de enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas.

El Metotrexato es un antagonista del ácido fólico que pertenece a la clase de fármacos citotóxicos conocidos como antimetabolitos. Actúa por inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa, inhibiendo así la síntesis del ADN. Todavía no se ha determinado si la

Sep-10



1910



MERCK

eficacia del Metotrexato en el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica y la poliartritis crónica se debe a un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor y hasta qué punto el aumento de la concentración de la adenosina extracelular inducido por el Metotrexato en los lugares inflamados contribuye a estos efectos.

Propiedades farmacocinéticas:

Tras la administración oral, el Metotrexato se absorbe en el tubo digestivo. En el caso de la administración a dosis bajas (dosis entre 7,5 mg/m² y 80 mg/m² del área de superficie corporal), la biodisponibilidad media es aproximadamente del 70%, pero es posible que existan desviaciones interindividuales e intraindividuales considerables (25 - 100%). La concentración sérica máxima se alcanza después de 1 - 2 horas.

La biodisponibilidad de la inyección subcutánea, intravenosa e intramuscular es comparable y casi del 100%.

Aproximadamente el 50% del Metotrexato se fija a las proteínas plasmáticas. Después de su distribución por los tejidos corporales, se encuentran concentraciones altas en forma de poliglutamato, en particular en el hígado, los riñones y el bazo, que se pueden mantener durante semanas o meses. Cuando se administra a dosis pequeñas, el Metotrexato pasa a los fluidos orgánicos en cantidades mínimas. La vida media terminal tiene una duración promedio de 6 a 7 horas y muestra variaciones considerables (3 - 17 horas). La vida media se puede prolongar hasta 4 veces su duración normal en pacientes con distribución en un tercer espacio (derrame pleural, ascitis).

Aproximadamente el 10% de la dosis administrada de Metotrexato se metaboliza intrahepáticamente. El metabolito principal es el 7-hidroxiMetotrexato.

La excreción se produce, principalmente en forma de producto sin modificar, fundamentalmente por vía renal mediante filtración glomerular y secreción activa en el túbulo proximal.

Aproximadamente el 5 - 20% del Metotrexato y el 1 - 5% del 7-hidroxiMetotrexato se eliminan por vía biliar. Existe una importante circulación enterohepática.

En el caso de insuficiencia renal, la eliminación se retrasa significativamente. Se desconocen las alteraciones de la eliminación en casos de insuficiencia hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios en animales muestran que el Metotrexato afecta a la fertilidad, es embriotóxico, fetotóxico y teratogénico. El Metotrexato es mutagénico *in vivo* e *in vitro*. Como no se han llevado a cabo estudios convencionales de carcinogenicidad y los datos de los estudios de toxicidad crónica en roedores son inconsistentes, el Metotrexato se considera no clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los seres humanos.

Sep- 10

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.625

1910



Posología y forma de administración

Únicamente los médicos familiarizados con las distintas características del medicamento y con su mecanismo de acción deben prescribir Metoject.

Metoject se administra una vez a la semana.

Se debe informar claramente al paciente de que la administración se debe realizar una vez a la semana. Se recomienda elegir un día fijo de la semana que sea adecuado para recibir la inyección.

La eliminación del Metotrexato se reduce en pacientes con distribución en un tercer espacio (ascitis, derrames pleurales). Dichos pacientes necesitan un control especialmente cuidadoso de la toxicidad, y requieren una reducción de la dosis o, en algunos casos, suspender la administración del Metotrexato (ver secciones Propiedades farmacocinéticas y Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Posología en pacientes adultos con artritis reumatoide:

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de Metotrexato una vez a la semana, administrada por vía subcutánea. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y de la tolerabilidad del paciente, se puede aumentar la dosis inicial paulatinamente en 2,5 mg semanales. No se debería superar una dosis semanal de 25 mg. No obstante, las dosis superiores a 20 mg/semana se asocian a un aumento significativo de la toxicidad, en especial mielosupresión. Se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 4 - 8 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, se reducirá la dosis paulatinamente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Posología en pacientes con psoriasis vulgar y artritis psoriásica:

Se recomienda administrar por vía parenteral una dosis de prueba de 5 - 10 mg, una semana antes del tratamiento para detectar reacciones adversas idiosincrásicas. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de Metotrexato una vez a la semana, administrada por vía subcutánea. Se aumentará la dosis paulatinamente, pero por lo general, no deberá superar una dosis semanal de 25 mg de Metotrexato. No obstante, las dosis superiores a 20 mg/semana se pueden asociar a un aumento significativo de la toxicidad, en especial mielosupresión. Se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 2 - 6 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, se reducirá la dosis paulatinamente hasta la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

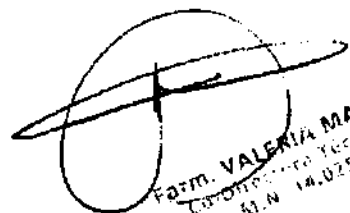
Pacientes con insuficiencia renal:

Metoject debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse de la siguiente manera:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis
> 50	100%
20 - 50	50%
< 20	No debe utilizarse Metoject

(Ver Contraindicaciones)

Sep- 10


FARM. VALERIA MAURO
Laboratorio Técnica
S.N. 14.025



Pacientes con insuficiencia hepática:

En caso necesario, el Metotrexato debe administrarse con gran precaución a los pacientes con enfermedad hepática actual o previa significativa, especialmente si se debe al alcohol. Si la bilirrubina es $> 5 \text{ mg/dl}$ ($85,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$), el Metotrexato está contraindicado.

Uso en pacientes ancianos:

En pacientes ancianos se debe considerar la reducción de la dosis debido a la disminución de las funciones hepática y renal, así como a la disminución de la reserva de folato que se produce en edades avanzadas.

Uso en pacientes con distribución en un tercer espacio (derrames pleurales, ascitis):

Como la vida media del Metotrexato puede tener aumentada hasta 4 veces su duración normal en pacientes con distribución en un tercer espacio, puede ser necesario reducir la dosis o, en algunos casos, suspender la administración de Metotrexato (ver secciones Propiedades farmacocinéticas y Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Duración y forma de administración:

El medicamento es para un único uso.

Metoject solución inyectable puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea (en niños y adolescentes únicamente por vía subcutánea o intramuscular).

NOTA: esta presentación sólo es para administración subcutánea.

El médico decidirá la duración total del tratamiento.

Nota:

Si se cambia la administración oral por la administración parenteral puede ser necesaria una reducción de la dosis debido a la variabilidad en la biodisponibilidad del Metotrexato después de la administración oral.

El aporte complementario de ácido fólico puede considerarse de acuerdo con las guías de tratamiento actuales.

Contraindicaciones

Metoject está contraindicado en caso de:

- hipersensibilidad al Metotrexato o a alguno de los excipientes,
- Insuficiencia hepática (ver sección Posología y Modo de Administración),
- alcoholismo,
- insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor de 20 ml/min. , ver sección Posología y Modo de Administración y Advertencias y precauciones especiales de uso),
- discrasias sanguíneas preexistentes, tales como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa,
- infecciones graves, agudas o crónicas tales como tuberculosis, VIH u otros síndromes de inmunodeficiencia,
- úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida,

Sep- 10

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025



- embarazo, lactancia (ver sección Embarazo y Lactancia),
- vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos atenuados.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Se debe informar con claridad a los pacientes de que el tratamiento se debe administrar una vez a la semana, no cada día.

Los pacientes en tratamiento deben ser sometidos a un control apropiado de forma que los signos de posibles efectos tóxicos o de reacciones adversas puedan ser detectados y evaluados con la máxima prontitud. Por tanto, el Metotrexato sólo debe ser administrado por o bajo la supervisión de médicos que conozcan y tengan experiencia en el tratamiento con antimetabolitos. El médico debe informar al paciente de todos los riesgos que conlleva el tratamiento y de las medidas de seguridad recomendadas, ya que existe la posibilidad de que se produzcan reacciones tóxicas graves e incluso mortales.

Pruebas de seguimiento y medidas de seguridad recomendadas:

Antes de comenzar o reinstaurar el tratamiento con Metotrexato tras un período de descanso: hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiografía de tórax y pruebas de la función renal. Si está clínicamente indicado, descartar tuberculosis y hepatitis.

Durante el tratamiento (como mínimo una vez al mes durante los seis primeros meses y después cada tres meses):

Se debe considerar igualmente un aumento de la frecuencia de los monitoreos al aumentar la dosis.

1. Exploración de la boca y la garganta para detectar alteraciones en las mucosas.
2. Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas. La supresión hematopoyética causada por el Metotrexato puede presentarse de forma súbita y con dosis aparentemente seguras. Cualquier disminución marcada en el número de glóbulos blancos o de plaquetas obliga a retirar inmediatamente el medicamento y aplicar un tratamiento complementario adecuado. Se debe informar a los pacientes que comuniquen cualquier signo o síntoma indicativo de infección. A los pacientes que reciben simultáneamente otros medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida) se les debe hacer un estrecho seguimiento con hemogramas y número de plaquetas.
3. Estudios de la función hepática: Debe prestarse una especial atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no debe instaurarse o debe suspenderse si se presenta o desarrolla durante el tratamiento cualquier anomalía en las pruebas de la función hepática o en la biopsia hepática. Tales anomalías deben volver a la normalidad en dos semanas, momento en el que se podrá reinstaurar el tratamiento a criterio del médico. No hay pruebas que apoyen la realización de una biopsia hepática para la detección de toxicidad hepática en las indicaciones reumatológicas. En el caso de los pacientes con psoriasis, la necesidad de la biopsia hepática, antes y durante el tratamiento, es un asunto controvertido. Es necesario investigar más para

Sep-10

Form. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

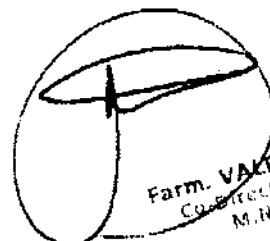
determinar si las pruebas bioquímicas hepáticas seriadas o el propéptido del colágeno tipo III son suficientes para detectar una hepatotoxicidad. La evaluación debería hacerse caso por caso y diferenciar entre pacientes sin factores de riesgo y pacientes con factores de riesgo tales como antecedentes de consumo excesivo de alcohol, elevación persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de enfermedad hepática, antecedente familiar de enfermedad hepática hereditaria, diabetes mellitus, obesidad, antecedente de exposición significativa a medicamentos o agentes hepatotóxicos y tratamiento prolongado con Metotrexato o dosis acumulativas de 1,5 g o más.

Control de las enzimas hepáticas séricas: Se han descrito en pacientes aumentos transitorios de las transaminasas dos o tres veces por encima del límite superior de la normalidad con una frecuencia del 13 - 20%. En el caso de un aumento constante de las enzimas hepáticas, deberá considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Debido a su efecto potencialmente tóxico en el hígado, no se deben tomar otros medicamentos hepatotóxicos durante el tratamiento con Metotrexato *a menos que sea claramente necesario* y se evitará o reducirá en gran medida el consumo de alcohol (ver sección 4.5). Debe realizarse un control más estrecho de las enzimas hepáticas en pacientes que tomen otros medicamentos hepatotóxicos concomitantemente (p. ej., leflunomida). Esto mismo debe tenerse en cuenta con la administración simultánea de medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida).

4. **Control de la función renal mediante pruebas de la función renal y análisis de orina** (ver secciones Posología y Forma de Administración y Contraindicaciones).
Como el Metotrexato se elimina principalmente por vía renal, en casos de insuficiencia renal cabe esperar un aumento de las concentraciones séricas, que podría dar lugar a reacciones adversas severas. Cuando pueda haber un deterioro de la función renal (p. ej., en ancianos), los controles deberán realizarse con mayor frecuencia. Ésto debe tenerse en cuenta sobre todo cuando se administran concomitantemente medicamentos que afectan a la eliminación del Metotrexato, que producen una lesión renal (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos) o que pueden potencialmente alterar la hematopoyesis. La deshidratación también puede intensificar la toxicidad del Metotrexato.
5. **Evaluación del aparato respiratorio:** es preciso estar alerta por si aparecen síntomas de insuficiencia pulmonar y, si fuera necesario se realizarán pruebas de la función pulmonar. La afectación pulmonar requiere un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con Metotrexato. Los síntomas pulmonares (especialmente una tos seca, improductiva) o una neumonitis no específica que se presenten durante el tratamiento con Metotrexato pueden ser indicativos de una lesión potencialmente peligrosa y pueden requerir la suspensión del tratamiento y las exploraciones complementarias oportunas. Pueden ocurrir casos de neumonitis intersticial aguda o crónica, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han notificado muertes. Aunque es clínicamente variable, el paciente típico con enfermedad pulmonar inducida por Metotrexato presenta fiebre, tos, disnea, hipoxemia y un infiltrado en la radiografía de tórax, siendo necesario descartar la infección. La afectación pulmonar requiere un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con Metotrexato. Esta lesión puede ocurrir con todas las dosis.

Sep- 10



Farm. VALERIA MAURO
Coordinadora Técnica
M.N. 14.025

1910



MERCK

- Debido a su efecto en el sistema inmunitario, el Metotrexato puede afectar a los resultados de la respuesta a la vacunación y al resultado de las pruebas inmunológicas. Será necesario también actuar con especial cautela en presencia de infecciones inactivas crónicas (p. ej., herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B o C) ante la posibilidad de que se produzca una activación. No se deben realizar vacunaciones con vacunas de microorganismos vivos atenuados durante el tratamiento con Metotrexato.

En pacientes que reciben dosis bajas de Metotrexato pueden presentarse linfomas malignos, en cuyo caso debe suspenderse el tratamiento. Si el linfoma no muestra signos de regresión espontánea, será necesario iniciar el tratamiento citotóxico.

Se ha notificado que la administración concomitante de antagonistas del folato como trimetoprim/sulfametoxazol produce pancitopenia megaloblástica aguda en casos raros.

Durante el tratamiento con Metotrexato pueden reaparecer dermatitis inducidas por la radiación y quemaduras solares (reacciones de memoria). Las lesiones psoriásicas pueden exacerbarse durante la radiación UV y la administración simultánea de Metotrexato.

La eliminación del Metotrexato está reducida en pacientes con distribución en un tercer espacio (ascitis, derrames pleurales). Dichos pacientes necesitan un control especialmente cuidadoso de la toxicidad, y requieren una reducción de la dosis o, en algunos casos, suspender la administración del Metotrexato. Los derrames pleurales y la ascitis deben drenarse antes de iniciar el tratamiento con el Metotrexato (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser efectos tóxicos y requieren la suspensión del tratamiento. Si no se suspende, podrían ocurrir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal.

Los preparados vitamínicos u otros productos que contienen ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden disminuir la eficacia del Metotrexato.

Para el tratamiento de la psoriasis, el Metotrexato debe limitarse a la psoriasis grave refractaria e incapacitante que no responde adecuadamente a otras formas de tratamiento, pero únicamente cuando el diagnóstico se haya establecido mediante biopsia o después de consultar con un dermatólogo.

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

Debe confirmarse la ausencia de embarazo antes de la administración de Metoject. El Metotrexato causa embriotoxicidad, abortos y anomalías fetales en los seres humanos. El Metotrexato afecta a la espermatogénesis y la oogénesis durante el período de administración, que pueden dar lugar a una disminución de la fertilidad. Estos efectos parecen ser reversibles al suspender el tratamiento. Los hombres y las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta seis meses después. Se debe hablar con las pacientes en edades fértiles sobre los posibles riesgos reproductivos, y sus parejas deben estar debidamente informadas (ver sección Embarazo y Lactancia).

Sep- 10

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Alcohol, medicamentos hepatotóxicos y medicamentos hematotóxicos

La probabilidad de que el Metotrexato produzca un efecto hepatotóxico aumenta con el consumo regular de alcohol y con la administración simultánea de otros medicamentos hepatotóxicos (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros medicamentos hepatotóxicos (p. ej., leflunomida) deberán ser controlados con especial atención. Esto mismo debe tenerse en cuenta con la administración simultánea de medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida, azatioprina, retinoides, sulfasalazina). La incidencia de pancitopenia y hepatotoxicidad puede aumentar cuando se combina la leflunomida con el Metotrexato.

El tratamiento combinado con Metotrexato y retinoides como la acitretina o el etretinato aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.

Antibióticos orales

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

Antibióticos

Los antibióticos, como las penicilinas, los glucopéptidos, las sulfonamidas, la ciprofloxacina y la cefalotina, pueden, en casos individuales, reducir el clearance renal del Metotrexato, de forma que se puede producir un aumento de las concentraciones séricas del Metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal.

Medicamentos con alta fijación a las proteínas plasmáticas

El Metotrexato se fija a las proteínas plasmáticas y puede ser desplazado por otros medicamentos que se fijan a las proteínas como los salicilatos, los hipoglucémicos, los diuréticos, las sulfonamidas, las difenilhidantoinas, las tetraciclinas, el cloranfenicol y el ácido p-aminobenzoico, y por los antiinflamatorios ácidos, lo que puede dar lugar a un aumento de la toxicidad cuando se utilizan concomitantemente.

Probenecid, ácidos orgánicos débiles, pirazoles y antiinflamatorios no esteroideos

El probenecid, los ácidos orgánicos débiles como los diuréticos del asa y los pirazoles (fenilbutazona) pueden reducir la eliminación del Metotrexato y provocar un aumento de las concentraciones séricas, induciendo una mayor toxicidad hematológica. Existe también una posibilidad de que la toxicidad aumente cuando se combinan bajas dosis de Metotrexato y antiinflamatorios no esteroideos o salicilatos.

Medicamentos que producen reacciones adversas en la médula ósea

En el caso de los tratamientos con medicamentos que pueden producir reacciones adversas en la médula ósea (p. ej., sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina), deberá prestarse atención a la posibilidad de una alteración importante de la hematopoyesis.

Sep- 10

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025



Medicamentos que provocan una carencia de folato

La administración concomitante de productos que provocan una carencia de folato (p. ej., sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol) puede provocar un aumento de la toxicidad del Metotrexato. Por lo tanto, se aconseja tener especial precaución cuando exista una carencia de ácido fólico.

Productos que contienen ácido fólico o ácido folínico

Los preparados vitamínicos u otros productos que contienen ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden disminuir la eficacia del Metotrexato.

Otros medicamentos antiinflamatorios

Por lo general, no se espera un aumento de los efectos tóxicos del Metotrexato cuando se administra Metoject simultáneamente con otros medicamentos antiinflamatorios (p. ej., sales de oro, penicilamina, hidroxycloroquina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina).

Sulfasalazina

Aunque la combinación de Metotrexato y sulfasalazina puede dar lugar a un aumento de la eficacia del Metotrexato y, en consecuencia, a un aumento de las reacciones adversas debido a la inhibición de la síntesis del ácido fólico por parte de la sulfasalazina, estas reacciones adversas únicamente se han observado en casos individuales aislados a lo largo de varios estudios.

Mercaptopurina

El Metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de la mercaptopurina. La combinación de Metotrexato y mercaptopurina puede, por lo tanto, requerir un ajuste de la dosis.

Inhibidores de la bomba de protones

La administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol o el pantoprazol, puede dar lugar a interacciones: la administración concomitante de Metotrexato y omeprazol ha provocado un retraso en la eliminación renal del Metotrexato. En combinación con pantoprazol, se comunicó un caso de inhibición de la eliminación renal del metabolito 7-hidroxi-metotrexato con mialgias y escalofríos.

Teofilina

El Metotrexato puede disminuir el clearance de la teofilina. Cuando se utilice concomitantemente con Metotrexato, se deben controlar los niveles de teofilina.

Bebidas que contengan cafeína o teofilina

Debe evitarse el consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, gaseosas que contienen cafeína, té negro) durante el tratamiento con Metotrexato.

Embarazo y lactancia

Embarazo: Metoject está contraindicado (véase sección Contraindicaciones) durante el embarazo. En los estudios en animales, el Metotrexato ha mostrado toxicidad reproductiva (véase sección Datos preclínicos de seguridad). El Metotrexato ha demostrado ser teratogénico en los seres humanos; se ha informado que causa muerte fetal o anomalías congénitas. La exposición de un número limitado de mujeres gestantes (42) produjo un aumento de la incidencia (1:14) de malformaciones (craneales, cardiovasculares y de las extremidades). Se

Scp- 10

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

1910



MERE

han informado embarazos normales cuando se suspendió el tratamiento con Metotrexato antes de la concepción. Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con Metotrexato. En el caso de que una mujer quede embarazada durante el tratamiento, deberá buscar consejo médico sobre el riesgo de reacciones adversas para el niño asociadas al tratamiento con Metotrexato. Por lo tanto, tanto los hombres como las mujeres sexualmente activos deberán utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Metoject y hasta 6 meses después (ver sección Advertencias y Precauciones especiales de uso).

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

Como el Metotrexato puede ser genotóxico, se recomienda a todas las mujeres que deseen quedarse embarazadas que consulten con un centro de consejo genético, si es posible, antes del tratamiento, y los hombres deben informarse sobre la posibilidad de conservar el esperma antes de comenzar el tratamiento.

Lactancia: El Metotrexato se excreta en la leche materna en concentraciones que pueden suponer un riesgo para el lactante y, por tanto, se debe suspender la lactancia materna antes y durante la administración.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento pueden presentarse síntomas del sistema nervioso central tales como cansancio y mareos. La influencia de Metoject sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más relevantes son la supresión del sistema hematopoyético y los trastornos gastrointestinales.

Para organizar las reacciones adversas en orden de frecuencia se utilizan las siguientes clasificaciones:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Estomatitis, dispepsia, náuseas, pérdida de apetito.

Frecuentes: Úlceras bucales, diarrea.

Poco frecuentes: Faringitis, enteritis, vómitos.

Raras: Úlceras gastrointestinales.

Muy raras: Hematemesis, hematorrea, megacolon tóxico.

Sep- 10

1910



MERCCK

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Exantema, eritema, prurito.

Poco frecuentes: Fotosensibilización, caída del pelo, aumento de los nódulos reumáticos, herpes zoster, vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, urticaria.

Raras: Aumento de la pigmentación, acné, equimosis.

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), aumento de las alteraciones pigmentarias de las uñas, paroniquia aguda, furunculosis, telanglectasia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Reacciones alérgicas, shock anafiláctico, vasculitis alérgica, fiebre, conjuntivitis, infecciones, septicemia, trastornos en la cicatrización de las heridas, hipogammaglobulinemia.

Muy raras: Lesión local (formación de abscesos estériles, lipodistrofia) en el lugar de administración tras la inyección intramuscular o subcutánea.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Precipitación de diabetes meliitus.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefaleas, cansancio, somnolencia.

Poco frecuentes: Mareos, confusión, depresión.

Muy raras: Alteraciones de la visión, dolor, astenia muscular o parestesias en las extremidades, alteraciones del gusto (sabor metálico), convulsiones, meningismo, parálisis.

Trastornos oculares

Raras: Trastornos visuales.

Muy raras: Retinopatía.

Trastornos hepatobiliares (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso)

Muy frecuentes: Aumento de las transaminasas.

Poco frecuentes: Cirrosis, fibrosis y degeneración grasa del hígado, disminución de la albúmina sérica.

Raras: Hepatitis aguda.

Muy raras: Insuficiencia hepática.

Trastornos cardíacos

Raras: Pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico.

Trastornos vasculares

Raras: Hipotensión, eventos tromboembólicos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial a menudo asociadas a eosinofilia. Los síntomas que indican una lesión pulmonar potencialmente severa (neumonitis intersticial) son: tos seca improductiva, disnea y fiebre.

Raras: Fibrosis pulmonar, neumonía por *Pneumocystis carinii*, disnea y asma bronquial, derrame pleural.

Sep-10

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Leucopenia, anemia, trombocitopenia.

Poco frecuentes: Pancitopenia.

Muy raras: Agranulocitosis, episodios graves de mielosupresión.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Inflamación y ulceración de la vejiga urinaria, insuficiencia renal, alteración de la micción.

Raras: Insuficiencia renal, oliguria, anuria, alteraciones electrolíticas.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Inflamación y ulceración de la vagina.

Muy raras: Pérdida de la libido, impotencia, ginecomastia, oligospermia, alteración de la menstruación, secreción vaginal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Artralgia, mialgia, osteoporosis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Muy raras: Ha habido casos individuales de linfoma, algunos de los cuales remitieron una vez suspendido el tratamiento con Metotrexato. En un estudio reciente no se pudo establecer que el tratamiento con Metotrexato incrementara la incidencia de linfomas.

La aparición y el grado de severidad de las reacciones adversas dependerán de la dosis y de la frecuencia de administración. Sin embargo, puesto que pueden ocurrir reacciones adversas severas incluso con las dosis más bajas, es indispensable que el médico controle regularmente a los pacientes a intervalos cortos.

La administración subcutánea de Metotrexato se tolera bien a nivel local. Únicamente se observaron reacciones cutáneas locales leves, que disminuyeron durante el tratamiento.

Sobredosificación

a) Síntomas de sobredosis

La toxicidad del Metotrexato afecta principalmente al sistema hematopoyético.

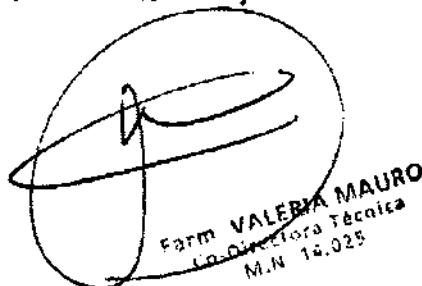
b) Medidas terapéuticas en caso de sobredosis

El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar las reacciones adversas tóxicas del Metotrexato.

En casos de sobredosis accidental, debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular una dosis de folinato cálcico igual o mayor que la dosis recibida de Metotrexato en el plazo de una hora y continuar su administración hasta que los niveles séricos del Metotrexato sean inferiores a 10^{-7} mol/l.

En los casos de sobredosis masiva, pueden ser necesarias la hidratación y la alcalinización de la orina para prevenir la precipitación del Metotrexato o de sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal han demostrado mejorar la eliminación del

Sep-10



Farm VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

1910



Metotrexato. Se ha informado un clearance efectivo del Metotrexato con hemodiálisis aguda, intermitente, usando un dializador de flujo alto.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Conservar las jeringas prellenadas en el estuche para protegerlas de la luz.

Presentaciones

Jeringas prellenadas que contienen 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml, 0,40 ml ó 0,50 ml de solución disponibles en envases de 1, 4, 6, 12 y 24 jeringas con aguja de inyección subcutánea acoplada y algodones impregnados en alcohol

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La forma de manipular y eliminar el producto se hará conforme a las directrices de otros preparados citotóxicos de acuerdo con la normativa local. El personal sanitario gestante no debe manipular ni administrar Metoject.

El Metotrexato no debe entrar en contacto con la piel ni las mucosas. En caso de contaminación, se debe lavar inmediatamente la zona afectada con agua abundante.

Para un solo uso.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

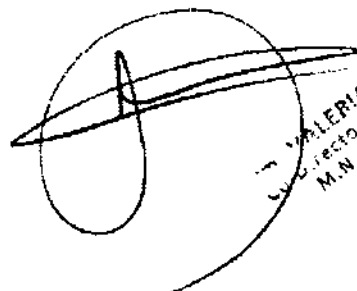
Elaboración y acondicionamiento primario en: Oncotec Pharma Produktion GmbH, Am Pharmapark, 06861 Dessau-Roßlau, Alemania

Acondicionamiento secundario: IDT Biologika GmbH, Am Pharmapark, 06861 Dessau-Roßlau, Alemania

o

medac Theaterstraße 6, 22880 Wedel, Alemania.

Sep-10


VALERIA MAURO
Subdirectora Técnica
M.N. 14.025

1910



MERCK

Importado y distribuido por Merck Química Argentina SAIC - Tronador 4890, Buenos Aires - Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania
Atención al cliente: 0800-888-MERCK (63725).
Director técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Aprobado por Disp. N°

Sep-10

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.925