



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3804**

BUENOS AIRES, 30 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005033-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto ABITREXATE / METOTREXATE forma farmacéutica y concentración: Solución inyectable 5mg/2ml, 50mg/2ml, 100mg/4ml, 200mg/8ml, 500mg/20ml, 1.000mg/40ml, 5.000mg/200ml, 1.000mg/10ml, 5.000mg/50ml autorizado por el Certificado N° 42.101.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 195 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 3804

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 22 a 30, 45 a 53 y 68 a 76 de los proyectos de prospectos de fojas 8 a 21, 31 a 44, y 54 a 67 para la Especialidad Medicinal denominada ABITREXATE / METOTREXATE forma farmacéutica y concentración: Solución inyectable 5mg/2ml, 50mg/2ml, 100mg/4ml, 200mg/8ml, 500mg/20ml, 1.000mg/40ml, 5.000mg/200ml, 1.000mg/10ml, 5.000mg/50ml propiedad de la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.101 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3804**

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-005033-11-0

DISPOSICION N° **3804**

gg

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

PROYECTO DE PROSPECTO

ABITREXATE
METOTREXATE
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

COMPOSICIÓN**METOTREXATE Solución Inyectable**

Cada ml de solución inyectable de concentración... contiene:	2,5 mg/ml	25 mg/ml	100 mg/ml
Metotrexate	2,5 mg	25,0 mg	100,0 mg
Cloruro de sodio	8,6 mg	4,9 mg	4,9 mg
Hidróxido de sodio	0,6 mg	4,8 mg	21,7 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, análogo del ácido fólico.

Clasificación ATC: **L01BA01**.

INDICACIONES

Metotrexate está indicado en las siguientes patologías:

- Psoriasis vulgar severa generalizada, resistente a la terapia, incluyendo la artritis psoriásica.
- Leucemia linfocítica aguda (LLA).
- Profilaxis y tratamiento de la leucemia meníngea (administración intratecal)
- Linfomas No Hodgkin
- Cáncer de ovario
- Cáncer de cabeza y cuello
- Cáncer de mama
- Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares
- Cáncer de cuello uterino
- Carcinoma broncogénico
- Osteosarcoma
- Micosis fungoide
- Cáncer de vejiga

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Metotrexate es un antimetabolito que inhibe el metabolismo del ácido fólico debido a sus efectos sobre la enzima dihidrofolato reductasa, por lo cual disminuye las cantidades de folato disponible. El folato es un cofactor esencial, especialmente para la síntesis de ADN, pero también para la síntesis de purinas y proteínas, por lo tanto, la inhibición por Metotrexate interfiere con la reproducción celular. Los tejidos en proliferación activa, como las células malignas, son generalmente más sensibles al efecto de Metotrexate. Además, Metotrexate posee efectos inmunosupresores y antiinflamatorios.

FARMACOCINÉTICA

Metotrexate se encuentra completamente disponible en forma sistémica luego de la administración por vía intravenosa, intramuscular o intratecal. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan dentro de 0,5 a 2 horas tras la administración intravenosa o intramuscular. Dosis convencionales de Metotrexate de 25–100 mg/m² resultaron en concentraciones plasmáticas máximas de 1–10 × 10⁻⁶ M. Regímenes de infusión de dosis altas utilizando 1500 mg/m² o mayores resultaron en niveles máximos de 1–10 × 10⁻⁴ M.

La droga es transportada activamente a través de las membranas celulares y se encuentra unida como conjugados de poliglutamato. La droga se distribuye ampliamente en los tejidos, con las más altas concentraciones en riñones, vesícula biliar, bazo, hígado, piel, colon e intestino delgado. La droga puede permanecer en el organismo durante varios meses, especialmente en el hígado. Como la droga penetra al líquido ascítico y efusiones, estos espacios pueden actuar como depósitos. Después de la administración por vía intravenosa el volumen inicial de distribución es aproximadamente 0,18 l/kg (18% de peso corporal) y el volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente 0,4 a 0,8 l/kg, que corresponden a 40% a 80% del peso corporal.

Metotrexate es transformado por metabolismo hepático e intracelular a poliglutamatos, que se pueden reconvertir a Metotrexate por enzimas hidrolasas. Pequeñas cantidades de estos metabolitos activos podrían ser convertidos en 7-hidroxiMetotrexate. La acumulación de este metabolito puede ser sustancial tras la administración de altas dosis. Se reportó un clearance sérico de Metotrexate con modo trifásico, y la semivida de eliminación terminal fue de 3 a 10 horas para pacientes que recibieron Metotrexate para el tratamiento de artritis reumatoide, psoriasis o que han recibido terapia antineoplásica con dosis bajas de Metotrexate. En los pacientes que recibieron altas dosis de Metotrexate, la semivida de eliminación resultó de 8 a 15 horas. La droga se elimina principalmente en la orina por filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de la administración intravenosa, alrededor de 80-90% se excreta en la orina como drogas sin metabolizar dentro de las 24 horas. La excreción biliar se limita a alrededor del 10% y pequeñas cantidades (hasta el 10%) también pueden detectarse en heces (circulación enterohepática). Las tasas de clearance de Metotrexate varían ampliamente y generalmente disminuyen a dosis más altas, y dependen de la vía de administración. El clearance plasmático de Metotrexate en condiciones de función renal normal es de 103 ml/min/m².

El clearance retardado de la droga se ha reportado como una de las principales razones de la toxicidad de Metotrexate. La excreción se ve perjudicada y la acumulación se produce más rápidamente en pacientes con deterioro de la función renal, derrame pleural o aquellos que presentan otros compartimentos de "tercer espacio" (por ejemplo, ascitis).

Aproximadamente el 50% de la droga se encuentra unido a las proteínas del suero, y estudios de laboratorio demuestran que la droga puede ser desplazada de la albúmina plasmática por varios compuestos, incluyendo sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol y fenitoína.

Metotrexate atraviesa la barrera fetoplacentaria y se distribuye en la leche materna. La droga no alcanza concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) luego de la administración parenteral de dosis bajas. Se pueden lograr altas concentraciones en LCR mediante la administración intratecal. Después de la administración de dosis extremadamente altas (15.000 a 30.000 mg/m²), las concentraciones en LCR que pueden lograrse corresponden a las concentraciones obtenidas por administración intratecal. Tras la administración intratecal existe un paso significativo a la circulación sistémica. La administración intratecal se asocia con un retraso en la eliminación corporal de Metotrexate debido a la liberación lenta del LCR (semivida de eliminación terminal de 52 a 78 horas).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Nota: La presentaciones 5000 mg/200 ml, 1000 mg/40 ml y 500 mg/20 ml de Metotrexate solución inyectable 25 mg/ml, y las presentaciones de Metotrexate solución inyectable 100 mg/ml, son hipertónicas y por lo tanto, no son aptas para administración intratecal e intraventricular.

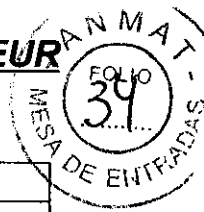
Metotrexate puede aplicarse en forma de inyección intravenosa, intramuscular, intraventricular, intraarterial o intratecal, así como en perfusión intravenosa. En el ámbito de la terapia con altas dosis, Metotrexate es administrado como una perfusión intravenosa continua (diluido en dextrosa o solución salina isotónica). La duración del tratamiento es determinada por el médico tratante, considerando el protocolo de terapia y la situación individual.

Las dosis normalmente están basadas en el peso corporal o la superficie corporal del paciente. Normalmente se administran dosis totales superiores a 100 mg por perfusión intravenosa.

La función renal puede verse afectada por la administración de Metotrexate. Las dosis altas pueden causar la precipitación de Metotrexate o sus metabolitos en los túbulos renales, con riesgo de causar daño renal (ver **ADVERTENCIAS**).

Antes de iniciar una terapia de combinación que requiera altas dosis de Metotrexate, los recuentos de leucocitos y trombocitos deberán superar los valores mínimos respectivos (leucocitos 1.000 a 1.500/ μ l, trombocitos 50.000 a 100.000/ μ l). Al aplicar la terapia de altas dosis de Metotrexate, se deberá chequear la concentración sérica de Metotrexate a intervalos regulares. Los tiempos de toma de muestras y los valores máximos para las concentraciones séricas tóxicas de Metotrexate, que requieren medidas tales como un aumento en la dosis de leucovorina cálcica o el suministro de fluidos por vía intravenosa, pueden tomarse de los protocolos de cada terapia individual. Como medida profiláctica contra los efectos nefrotóxicos, al realizar un curso de terapia con altas dosis de Metotrexate, es necesario el suministro de fluidos por vía intravenosa y la alcalinización de la orina. Durante la perfusión de Metotrexate deberá monitorearse el flujo urinario y el pH de la orina. Después de altas dosis de tratamiento con Metotrexate, deberá realizarse terapia de rescate con leucovorina cálcica.

Metotrexate debe ser administrado únicamente por médicos con experiencia en quimioterapia con antimetabolitos y en los otros rangos de indicación. Es útil separar el tratamiento con Metotrexate según el siguiente régimen:



Terapia con baja dosis	Dosis única menor a 100 mg/m ²
Terapia con dosis media	Dosis única entre 100 mg/m ² y 1000 mg/m ²
Terapia con dosis alta	Dosis única mayor a 1000 mg/m ²
Para dosis de Metotrexate superiores a aproximadamente 100 mg/ m ² en una sola dosis, el tratamiento de Metotrexate debe ser seguido por la administración de leucovorina cálcica (ver rescate con leucovorina cálcica).	

Las recomendaciones de aplicación y dosis de administración de Metotrexate (terapia con baja dosis, principalmente como parte de una poliquimioterapia) para diferentes indicaciones varían considerablemente. A continuación, se mencionan algunas dosis y protocolos de terapia comunes, que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad en cada caso. Además, varias poliquimioterapias diferentes que incluyen Metotrexate han demostrado ser eficaces para las diversas indicaciones de la terapia con dosis altas de Metotrexate. Ninguno de estos protocolos de tratamiento puede describirse actualmente como terapia estándar. Dado que las recomendaciones de administración y dosis para la terapia con Metotrexate en alta y baja dosis varían, sólo se presentan las más comúnmente usadas a modo de ejemplo. La terapia con dosis alta de Metotrexate sólo se podrá llevar a cabo si la concentración de creatinina está dentro del rango normal. Si hay evidencias que indiquen deterioro de la función renal (por ejemplo, marcados efectos secundarios de la terapia previa con Metotrexate o deterioro del flujo urinario), deberá determinarse el clearance de creatinina. Deberán consultarse los protocolos publicados actuales para la dosis, y el método y secuencia de administración.

Uso en Adultos y Niños

Psoriasis vulgar severa generalizada, resistente a la terapia, incluyendo la artritis psoriásica:

Artritis psoriásica: La dosis inicial recomendada de Metotrexate es 7,5 mg una vez por semana por vía intravenosa o intramuscular. De acuerdo a la actividad de la enfermedad, la dosis inicial puede incrementarse progresivamente con 2,5 mg de Metotrexate. No debe superarse una dosis semanal de 20 mg de Metotrexate. Después de alcanzar los resultados de terapia deseados, la dosis debe disminuirse de a poco a la dosis efectiva de mantenimiento más baja posible.

Psoriasis: La dosis inicial recomendada es 5-10 mg y la dosis máxima es 25 mg de Metotrexate una vez por semana por vía intravenosa o intramuscular. La dosis inicial puede aumentarse progresivamente, hasta que se llegue a un resultado óptimo de terapia, pero no debe superarse una dosis semanal de 25 mg. Después de alcanzar los resultados de terapia deseados, la dosis debe disminuirse de a poco a la dosis efectiva de mantenimiento más baja posible.

Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)

En bajas dosis, Metotrexate se aplica dentro del ámbito de los protocolos complejos de terapia, para mantener la remisión en niños y adultos con leucemia linfocítica aguda. La dosis única normal se encuentra dentro del rango de 20-40 mg/m² de Metotrexate. La dosis de mantenimiento para todos los casos es de 15-30 mg/m², una vez o dos veces por semana.

Profilaxis y Tratamiento de la Leucemia Meníngea (Administración Intratecal)

Nota: Esta indicación se aplica solamente para la presentación de 50 mg/2 ml.

Algunos pacientes con leucemia están sujetos a invasión leucémica del sistema nervioso central, y deberá examinarse el líquido cefalorraquídeo (LCR) en todos los pacientes de leucemia.

El pasaje de Metotrexate de la sangre al líquido cefalorraquídeo es mínimo, y para una terapia adecuada el medicamento debe ser administrado por vía intratecal.

Metotrexate puede administrarse en un régimen profiláctico en todos los casos de leucemia linfocítica. Metotrexate se administra por inyección intratecal en dosis de 200 a 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal. La administración debe ser a intervalos de 2 a 5 días y generalmente se repite hasta que el conteo de células en el líquido cefalorraquídeo retorna a la normalidad. En este punto, se recomienda una dosis adicional. Como alternativa, puede administrarse una dosis de Metotrexate de 12 mg/m^2 , una vez por semana durante dos semanas y, a continuación, una vez por mes. Dosis grandes pueden causar convulsiones, y pueden ocurrir efectos secundarios adversos al igual que con cualquier inyección intratecal, los cuales son comúnmente de carácter neurológico.

Linfoma no Hodgkin

Los estadios I o II del linfoma de Burkitt han sido tratados con Metotrexate (por vía oral). Los linfomas en estadio III y linfosarcomas pueden responder a Metotrexate administrado en dosis diarias de 0,625 a 2,5 mg/kg peso de corporal, como parte de la poliquimioterapia, y en dosis de 90 a 900 mg/m^2 en perfusión intravenosa, seguido de administración de leucovorina cálcica.

En los linfomas no Hodgkin en niños, Metotrexate se administra en función de la fase de la enfermedad y el tipo histológico dentro del ámbito de varias poliquimioterapias en las dosis adecuadas. El rango de dosificación para terapia con Metotrexate en dosis media o alta es de 300 a 5.000 mg/m^2 para una única dosis, como perfusión intravenosa.

Cáncer de Ovario

Se han reportado dosis únicas de 40 a 1.000 mg/m^2 . Uno de los regímenes de poliquimioterapia informados (dosis bajas de Metotrexate) incluye Metotrexate (40 mg/m^2 por vía intravenosa en los días 1 y 8), altretamina (150 $\text{mg}/\text{día}$ por vía oral durante 14 días), ciclofosfamida (150 $\text{mg}/\text{día}$ por vía oral durante 14 días) y 5-fluorouracilo (600 mg/m^2 por vía intravenosa en los días 1 y 8), con repetición cada 28 días. Regímenes de dosis alta incluyen 1.000 mg/m^2 como perfusión intravenosa cada 4 semanas.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Se han utilizado perfusiones de 240 a 1.080 mg/m^2 por vía intravenosa con rescate de leucovorina cálcica como terapia adyuvante preoperatoria y en el tratamiento de tumores avanzados. Perfusiones intraarteriales de Metotrexate también han sido utilizadas.

Cáncer de Mama

La terapia prolongada cíclica en combinación con ciclofosfamida, Metotrexate y fluorouracilo ha dado buenos resultados cuando se utiliza como tratamiento adyuvante después de una mastectomía radical en cáncer de mama primario con ganglios linfáticos axilares positivos. La dosis de Metotrexate es 40 mg/m^2 por vía intravenosa en el primer y octavo día del ciclo. Metotrexate en dosis intravenosa de 10-60 mg/m^2 , también se incluye comúnmente en los regímenes de combinación cíclicos con otros fármacos citotóxicos en el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

Coriocarcinoma y Enfermedades Trofoblásticas similares (por ejemplo, Mola hidatiforme y Corioadenoma destruens)

Se recomienda una dosis de 15-30 mg/m² por vía intramuscular durante cinco días. Normalmente pueden repetirse dichos cursos de 3 a 5 veces, según sea necesario, con períodos de descanso de una o más semanas interpuestas entre los cursos, hasta la desaparición de cualquier manifestación de síntomas tóxicos.

Cáncer de Cuello Uterino

Se recomienda una dosis de 5 mg/m² por vía intravenosa durante cinco días (se informaron también dosis únicas de 3 a 20 mg/m²). Un régimen de poliquimioterapia informado incluyó Metotrexate (30 mg/m² por vía intravenosa en los días 1, 15 y 22), vinblastina (3 mg/m² por vía intravenosa en días 2, 15 y 22), doxorubicina (30 mg/m² por vía intravenosa en el día 2) y cisplatino (70 mg/m² por vía intravenosa en el día 2), con repetición cada 28 días.

Carcinoma Broncogénico

Perfusiones de 20-100 mg/m² de Metotrexate por vía intravenosa han sido incluidas en regímenes cíclicos de combinación para el tratamiento de tumores avanzados. Dosis altas de rescate con leucovorina cálcica también han sido utilizadas como único tratamiento.

Osteosarcoma

La quimioterapia adyuvante efectiva requiere la administración de varias drogas quimioterapéuticas citotóxicas. El Metotrexate es utilizado en dosis altas (8.000-12.000 mg/m²) una vez a la semana. Es necesario el rescate con leucovorina cálcica. Metotrexate también ha sido usado como único tratamiento en casos metastásicos de osteosarcoma.

Micosis Fungoides

Se recomienda una dosis de 50 mg una vez por semana, o 25 mg 2 veces por semana, por vía intramuscular. Los niveles de dosis de la droga y el ajuste del régimen de dosis por reducción o interrupción de la droga deberán estar guiados por la respuesta de paciente y la supervisión hematológica.

Cáncer de Vejiga

Se han utilizado inyecciones por vía intravenosa o perfusiones de Metotrexate en dosis de hasta 100 mg cada una o dos semanas en el tratamiento del cáncer de vejiga con resultados prometedores, variando desde alivio sintomático hasta regresión completa pero no sostenida.

Uso en Ancianos

Metotrexate debe utilizarse con extrema precaución en pacientes de edad avanzada. Se debe considerar una reducción de la dosis.

Preparación de la Solución para Administración

Las preparaciones de Metotrexate deben ser conservadas a temperatura ambiente protegidas de la luz solar directa. No deben mezclarse otras drogas con Metotrexate en el mismo recipiente de perfusión.

Debe inspeccionarse visualmente la presencia de partículas y la decoloración, previo a la administración de drogas parenterales, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.



Dilución de Metotrexate Solución Inyectable

Metotrexate solución inyectable puede diluirse con un medio apropiado, libre de conservante, como solución de dextrosa (5%) o solución de cloruro de sodio (0,9%) para inyección. La solución es estable durante 24 horas. Cualquier solución no utilizada debe ser desechada.

CONTRAINDICACIONES

Metotrexate está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Metotrexate, insuficiencia renal y/o hepática severa, deterioro funcional pronunciado del sistema hematopoyético, tal como anemia, leucopenia y trombocitopenia (por ejemplo, radio o quimioterapia previa), supresión de médula ósea, infecciones activas, evidencias manifiestas o de laboratorio de síndrome(s) de inmunodeficiencia, y en embarazadas o mujeres en período de lactancia.

ADVERTENCIAS

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas fatales o graves, el paciente debe estar plenamente informado por el médico de los riesgos, y deberá estar bajo su constante supervisión.

Puede producirse neumonitis intersticial aguda o crónica, a menudo asociada con eosinofilia en sangre, y se han reportado muertes. Los síntomas usualmente incluyen disnea, tos (especialmente tos seca no productiva) y fiebre, por lo cual los pacientes deben ser monitoreados en cada visita de seguimiento. Los pacientes deben ser informados del riesgo de neumonitis y se les debe indicar que se contacten con su médico inmediatamente si desarrollan tos persistente o disnea.

Metotrexate debe ser interrumpido en pacientes con síntomas pulmonares y debe hacerse una investigación a fondo para excluir infección. Si se sospecha enfermedad pulmonar inducida por Metotrexate, debe iniciarse tratamiento con corticosteroides, y el tratamiento con Metotrexate no debe reiniciarse.

Se han reportado casos de muerte con el uso de Metotrexate en el tratamiento de la psoriasis. En el tratamiento de la psoriasis, Metotrexate debe restringirse a los casos de psoriasis severa recalcitrante, inhabilitante, no suficientemente sensible a otras formas de terapia, pero sólo cuando se ha establecido el diagnóstico por biopsia y/o previa consulta dermatológica.

Deben monitorearse estrechamente los recuentos sanguíneos completos antes, durante y después del tratamiento. Si se desarrolla una caída clínicamente significativa en el recuento de glóbulos blancos o plaquetas, Metotrexate debe interrumpirse inmediatamente. Se les debe indicar a los pacientes que informen todos los síntomas o signos que sugieran la presencia de infección.

Metotrexate puede ser hepatotóxico, especialmente en dosis alta o con una terapia prolongada. Se han reportado casos de atrofia hepática, necrosis, cirrosis, cambios grasos y fibrosis periportal. Dado que los cambios pueden ocurrir sin signos previos de toxicidad gastrointestinal o hematológica, resulta imperativo que la función hepática se determine antes de la iniciación del tratamiento y se monitoree periódicamente a lo largo de la terapia. Si se presentan anomalías sustanciales de la función hepática, la dosis de Metotrexate debe suspenderse durante al menos 2 semanas. Se recomienda precaución especial en casos de daño hepático preexistente o función hepática disminuida. Debe evitarse el uso concomitante de otras drogas con potencial hepatotóxico (incluido el alcohol).



Metotrexate ha demostrado ser teratogénico; se ha observado muerte fetal o anomalías congénitas. Por lo tanto, no se recomienda en mujeres en edad fértil, a menos que existan evidencias médicas apropiadas de los beneficios esperados que superen los riesgos considerados. Las pacientes psoriásicas embarazadas no deben recibir Metotrexate.

Debe monitorearse estrechamente la función renal antes, durante y después del tratamiento. Se debe tener precaución si se desarrollo deterioro renal significativo. En pacientes con insuficiencia renal debe reducirse la dosis de Metotrexate. Las dosis altas pueden causar la precipitación de Metotrexate o sus metabolitos en los túbulos renales. Como medida preventiva, se recomienda pasaje de gran cantidad de fluidos y alcalinización de la orina a pH 6,5 – 7,0 por administración oral o intravenosa de bicarbonato de sodio (por ejemplo, comprimidos de 625 mg cada tres horas por 5 veces) o acetazolamida (por ejemplo, 500 mg por vía oral cuatro veces al día). Metotrexate se excreta principalmente por vía renal. Su uso en presencia de función renal disminuida puede resultar en la acumulación de cantidades tóxicas o incluso daño renal adicional. En pacientes con función renal disminuida, los regímenes de dosis deberán ajustarse de acuerdo al clearance de creatinina y las concentraciones séricas de Metotrexate.

Diarrea y estomatitis ulcerosa son efectos tóxicos frecuentes y requieren la interrupción del tratamiento, de lo contrario podría ocurrir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal.

Metotrexate afecta a la gametogénesis durante el período de su administración y puede resultar en disminución de la fertilidad, la cual se cree que es reversible al discontinuar la terapia. Debe evitarse la concepción durante el período de administración de Metotrexate y durante al menos 6 meses después. Se les debe advertir de este efecto a los pacientes y a sus parejas.

Los derrames pleurales y ascitis deberán ser drenados previamente a la iniciación de la terapia con Metotrexate.

Se han reportado muertes con el uso de Metotrexate. Se han informado reacciones adversas graves, incluyendo muertes, con administración concomitante de Metotrexate (generalmente en dosis altas) junto con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

La administración concomitante de antagonistas del folato, tales como trimetoprima/ sulfametoxazol ha ocasionado pancitopenia megaloblástica aguda en raras ocasiones.

Puede ocurrir toxicidad sistémica tras la administración intratecal. Deben monitorearse los recuentos sanguíneos cuidadosamente.

Se recomienda realizar una radiografía de tórax previamente a la iniciación del tratamiento con Metotrexate.

Si se produce alguna toxicidad aguda causada por Metotrexate, los pacientes pueden requerir tratamiento con leucovorina cálcica.

PRECAUCIONES

Generales

Metotrexate tiene un alto potencial de toxicidad, generalmente relacionado con la dosis, y debe ser utilizado únicamente por médicos experimentados en quimioterapias con antimetabolitos, en pacientes bajo su supervisión constante. El médico debe estar familiarizado con las diversas características de la droga y su uso clínico establecido.

Antes de comenzar el tratamiento de Metotrexate, o reinstaurar Metotrexate tras un período de descanso, debe realizarse una evaluación de la función renal, la función hepática y las células sanguíneas, por medio del examen físico y pruebas laboratorio.

Debe señalarse que la dosis intratecal es transportada al sistema cardiovascular y puede dar lugar a toxicidad sistémica. La toxicidad sistémica de Metotrexate también puede exacerbarse en pacientes con disfunción renal, ascitis u otros derrames, debido a la prolongación de la vida media sérica.

Los pacientes sometidos a terapia deben ser sujetos a supervisión adecuada para que los signos o síntomas de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan ser detectados y evaluados con lo antes posible. El pretratamiento y los estudios hematológicos periódicos son esenciales para el uso del Metotrexate como quimioterapia, debido a su efecto común de supresión de células hematopoyéticas. Esto puede ocurrir abruptamente y a dosis aparentemente seguras, y cualquier caída profunda en el recuento de células sanguíneas requiere interrupción inmediata de la droga y terapia apropiada. En pacientes con enfermedad maligna que tienen aplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia preexistentes, Metotrexate debe utilizarse con precaución, o no debe utilizarse en absoluto.

En general, se recomiendan los siguientes exámenes de laboratorio como parte de una evaluación clínica esencial y monitoreo adecuado de los pacientes seleccionados para recibir o que reciben terapia con Metotrexate: hemograma completo; hematocrito; análisis de orina; pruebas de función renal; pruebas de función hepática y radiografía de tórax. El objetivo es determinar cualquier disfunción existente en un órgano o insuficiencia de un sistema. Las pruebas deben realizarse antes a la terapia, a intervalos apropiados durante la terapia y luego de la terminación de la terapia.

Si se sospecha de insuficiencia hepática, puede considerarse una biopsia del hígado después de la administración de dosis acumulativas mayores a 1,5 g.

Metotrexate debe utilizarse con precaución extrema en la presencia de infección, úlcera péptica, colitis ulcerosa, debilidad y en extrema juventud y vejez. Si se produce leucopenia profunda durante la terapia, puede ocurrir infección bacteriana o convertirse en una amenaza. Se recomienda interrumpir la droga y establecer una terapia con antibióticos adecuada. En la depresión severa de médula ósea, pueden ser necesarias transfusiones de sangre o de plaquetas.

Dado que se ha informado que Metotrexate puede tener una acción inmunosupresora, puede disminuir las respuestas inmunológicas a la vacunación simultánea. El efecto inmunosupresor de Metotrexate debe tenerse en cuenta cuando la respuesta inmunológica del paciente sea importante o esencial.

En todos los casos donde se considera el uso de Metotrexate para quimioterapia, el médico deberá evaluar la necesidad y la utilidad de la droga respecto a los riesgos de efectos tóxicos o reacciones adversas. La mayoría de tales reacciones adversas son reversibles si se detectan a tiempo. Cuando se produzcan tales efectos o reacciones, la dosis de la droga debe ser reducida o suspendida y deben tomarse medidas correctivas apropiadas de acuerdo con el juicio clínico del médico. La reinstauración de la terapia con Metotrexate debe llevarse a cabo con precaución, considerando adecuadamente la necesidad posterior de la droga y permaneciendo alerta a la posible repetición de la toxicidad.

Interacciones con otras Drogas y otras Formas de Interacción

Metotrexate se une ampliamente a proteínas, y la toxicidad puede incrementarse a causa de desplazamientos por ciertos medicamentos como salicilatos, sulfonamidas, fenitoína y algunos



antibióticos como tetraciclina, cloranfenicol y ácido paraaminobenzoico. Estos medicamentos, especialmente los salicilatos y sulfonamidas, tanto antibacterianos, hipoglucemiantes, hipotensivos, diuréticos, no se deben administrar simultáneamente con Metotrexate.

Debe evitarse el uso concomitante de otras drogas nefrotóxicas o con potencial hepatotóxico (incluido el alcohol).

Los preparados vitamínicos que contengan ácido fólico o sus derivados pueden disminuir la efectividad de Metotrexate.

Se debe tener precaución cuando se administra AINE y salicilatos de forma concomitante con Metotrexate. Se ha reportado que estos medicamentos reducen la secreción tubular de Metotrexate, por lo cual podrían exacerbar su toxicidad. El uso concomitante de AINE y salicilatos se ha asociado con toxicidad fatal de Metotrexate. Sin embargo, los pacientes que reciben regímenes de dosis constante de AINE han recibido dosis simultáneas de Metotrexate sin problemas observados.

El transporte tubular renal también se ve disminuido por probenecid y penicilinas; el uso de éstos con Metotrexate debe vigilarse cuidadosamente.

Se ha reportado depresión severa de médula ósea tras el uso concurrente de Metotrexate y cotrimoxazol o trimetoprima. Debe evitarse el uso concurrente.

La ocurrencia de estomatitis inducida por Metotrexate y otros efectos tóxicos pueden incrementarse por el uso de óxido nítrico.

Se reportó un aumento del riesgo de hepatitis tras el uso de Metotrexate y el metabolito de la acitretina, etretinato. En consecuencia, debe evitarse el uso concomitante de Metotrexate y acitretina.

Metotrexate administrado de forma concomitante con radioterapia puede aumentar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la fertilidad

Estudios de carcinogénesis en animales han demostrado que Metotrexate está libre de potencial carcinogénico. Aunque se reportado que Metotrexate causó daño cromosómico a células somáticas animales y células de médula ósea en humanos, estos efectos son transitorios y reversibles. En los pacientes tratados con Metotrexate, la evidencia es insuficiente para permitir una evaluación concluyente de cualquier aumento del riesgo de neoplasia.

Se ha reportado que Metotrexate causa deterioro de la fertilidad, oligospermia, disfunción menstrual y amenorrea en humanos, durante y por un breve período después del cese de la terapia. Además, Metotrexate causó embriotoxicidad, aborto y defectos fetales en humanos. Por lo tanto, se deben discutir los posibles riesgos de efectos sobre la reproducción con los pacientes en edad fértil (ver **ADVERTENCIAS**).

Uso en Embarazo

Se ha producido aborto, muerte fetal o anomalías congénitas, en mujeres embarazadas que recibieron Metotrexate, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. Metotrexate está contraindicado en el manejo de la psoriasis o la artritis reumatoide en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil no deben recibir Metotrexate hasta que se excluya el embarazo. Para el manejo de la psoriasis o la artritis reumatoide, el tratamiento con Metotrexate en mujeres se debe iniciar inmediatamente después de un período menstrual y



deben tomarse medidas apropiadas en hombres o mujeres para evitar la concepción durante y por al menos 6 meses después de la finalización de la terapia con Metotrexate.

Tanto los hombres como las mujeres que reciben Metotrexate deberán estar Informados sobre el riesgo potencial de efectos adversos sobre la reproducción. Las mujeres en edad fértil deben estar plenamente informadas de los posibles riesgos para el feto si quedan embarazadas durante el tratamiento con Metotrexate. En la quimioterapia para el cáncer, Metotrexate no debe utilizarse en mujeres embarazadas, o mujeres en edad fértil que podrían quedar embarazadas, a menos que los beneficios potenciales para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Se han reportado casos de ovogénesis o espermatogénesis defectuosa, oligospermia transitoria, disfunción menstrual e infertilidad en pacientes que recibieron Metotrexate.

Uso en Lactancia

Metotrexate se distribuye en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves causadas por Metotrexate en lactantes, se deberá tomar una decisión respecto a interrumpir la lactancia o la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes incluyen: estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Aunque muy rara vez, se han producido reacciones anafilácticas a Metotrexate. Otras reacciones adversas informadas son: malestar general, fatiga excesiva, escalofríos y fiebre, mareos y disminución de la resistencia a la infección. En general, la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios se consideran relacionados con la dosis. Las reacciones adversas informadas según los diversos sistemas se mencionan a continuación:

Trastornos de la Piel: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, erupciones cutáneas eritematosas, prurito, urticaria, fotosensibilidad, cambios de pigmentación, alopecia, equimosis, telangiectasia, acné, furunculosis. Las lesiones de la psoriasis pueden verse agravadas por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta. Se han reportado casos de ulceración de la piel en pacientes psoriásicos y rara vez erosión de placas psoriásicas dolorosa. El fenómeno de recall se ha reportado en la piel dañada tanto por radiación como por exposición solar.

Trastornos Hematológicos: Depresión de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipogammaglobulinemia, hemorragia en varios sitios, septicemia.

Trastornos Gastrointestinales: Gingivitis, faringitis, estomatitis, anorexia, vómitos, diarrea, hematemesis, melena, ulceración y hemorragia gastrointestinal, enteritis, toxicidad hepática resultando en atrofia hepática activa, necrosis, metamorfosis grasa, fibrosis periportal o cirrosis hepática. En casos raros, el efecto del Metotrexate sobre la mucosa intestinal ha conducido a cuadros de malabsorción o megacolon tóxico.

Trastornos Hepáticos: Toxicidad hepática resultando en elevaciones significativas de las enzimas hepáticas, atrofia hepática aguda, necrosis, metamorfosis grasa, fibrosis periportal o cirrosis. Puede ocurrir la muerte, por lo general tras la administración crónica.

Trastornos Urogenitales: Insuficiencia renal, azoemia, cistitis, hematuria, ovogénesis o espermatogénesis defectuosa, oligospermia transitoria, disfunción menstrual, infertilidad,

aborto, defectos fetales, nefropatía severa. También se han reportado casos de vaginitis, úlceras vaginales, cistitis, hematuria y nefropatía.

Trastornos Pulmonares: Puede ocurrir neumonitis intersticial aguda o crónica, a menudo asociada con eosinofilia sanguínea, y se han reportado muertes (ver **ADVERTENCIAS**). También se ha reportado edema pulmonar agudo después del uso oral e intratecal. La fibrosis pulmonar es rara. Se ha reportado un síndrome que consiste en dolor pleurítico y espesamiento pleural después de altas dosis.

Trastornos del Sistema Nervioso Central: Se han producido cefaleas, somnolencia, visión borrosa, afasia, hemiparesia y convulsiones, posiblemente relacionados con hemorragias o complicaciones de la cateterización intraarterial. Tras la administración intratecal se ha observado convulsión, paresia, síndrome de Guillain-Barré y aumento de presión del líquido cefalorraquídeo.

Reacciones Adversas tras Administración Intratecal: Generalmente se clasifican en tres grupos: agudas, subagudas y crónicas. La forma aguda es una aracnoiditis química manifestada por fiebre, cefalea, dolor en el hombro o la espalda y rigidez de nuca. La forma subaguda puede incluir paresia, usualmente transitoria, paraplejía, parálisis nerviosas y disfunción cerebelosa. La forma crónica es una leucoencefalopatía manifestada por irritabilidad, confusión, ataxia, espasticidad, ocasionalmente convulsiones, demencia, somnolencia, coma y en raras ocasiones, muerte. Existen evidencias de que el uso combinado de Metotrexate intratecal y radiación craneal aumenta la incidencia de leucoencefalopatía.

Otras Reacciones Adversas: Otras reacciones relacionadas con, o atribuidas al uso de Metotrexate, como neumonitis, cambios metabólicos, precipitación de la diabetes, efectos osteoporósicos, cambios anormales en las células tisulares e incluso muerte súbita se han reportado. Han existido informes de leucoencefalopatía después de la administración de Metotrexate por vía intravenosa en dosis altas, o en dosis bajas luego de radiación craneal y de médula espinal.

Reacciones adicionales relacionadas con o atribuidas al uso de Metotrexate, como osteoporosis, morfología anormal de glóbulos rojos (generalmente megaloblástica), precipitación de la diabetes, otros cambios metabólicos y muerte súbita han sido comunicados.

SOBREDOSIFICACIÓN

En el caso de la terapia a altas dosis de Metotrexate, así como en casos de sobredosificación inadvertida de Metotrexate, se indica leucovorina cálcica para disminuir la toxicidad y contrarrestar los efectos del Metotrexate. No existen recomendaciones estándar generalmente válidas para la dosis y el modo de aplicación de leucovorina cálcica como antídoto. Los regímenes de dosificación de leucovorina cálcica varían dependiendo de la dosis de Metotrexate administrada. En general, deben administrarse 10 dosis de 15 mg (aproximadamente 10 mg/m²) cada 6 horas, por vía parenteral mediante inyección intramuscular, inyección intravenosa en bolo o perfusión intravenosa. Cuando se sospecha una sobredosificación de Metotrexate, la dosis debe ser igual o mayor a la dosis recibida de Metotrexate y debe administrarse dentro de la primera hora.

En casos de sobredosis masiva con Metotrexate, puede ser necesaria la hidratación y diuresis alcalina para impedir la precipitación de Metotrexate o sus metabolitos en los túbulos renales. No se ha demostrado que se mejore la eliminación de Metotrexate con la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal.



La sobredosificación por vía intratecal (superior a 100 mg) resultó en neurotoxicidad grave, que se manifiesta como ardor o entumecimiento repentino en las extremidades inferiores, estupor, agitación, convulsiones y/o insuficiencia respiratoria, y en algunos casos daño cerebral o leucoencefalopatía necrotizante fatal. Ante estos casos son necesarios un apoyo sistémico intensivo, leucovorina cálcica sistémica a altas dosis, diuresis alcalina y rápido drenaje de LCR y perfusión ventriculolumbar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con el hospital más cercano, o consultar a los siguientes Centros de Toxicología:

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

Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655 / 4801-7767

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Como con todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones especiales para la manipulación y eliminación seguras de Metotrexate.

1. Solamente el personal entrenado debe manipular la droga. Las mujeres embarazadas no deben estar involucradas en el proceso de manipulación.
2. La manipulación debe ser realizada en un área designada, idealmente en un flujo laminar vertical (Gabinete de Seguridad Biológico - Clase II). La superficie de trabajo debe estar cubierta con un papel absorbente apoyado sobre un plástico desechable.
3. Debe llevarse una vestimenta protectora adecuada, por ejemplo, guantes de PVC, anteojos de seguridad, túnicas y barbijos descartables. En caso de contacto con los ojos, lavar con cantidades copiosas de agua o solución salina.
4. Se deben utilizar jeringas y equipos con ajuste Luer-Lock. La posible formación de aerosoles puede reducirse utilizando agujas de gran calibre y agujas con salida de aire.
5. Todo el material utilizado, agujas, jeringas, frascos ampolla y otros ítems que hayan estado en contacto con drogas citotóxicas, deben ser separados, puestos en bolsas de polietileno con doble sello e incinerados a 1000°C o más. Los desechos deben recibir un tratamiento similar. Los residuos líquidos puede arrojarlos por las cañerías con cantidades copiosas de agua.

PRESENTACIÓN

METOTREXATE Solución Inyectable 2,5 mg/ml:

Ampollas de 2 ml. Envases conteniendo 1, 5 y 10 ampollas.

Fascos ampolla de 2 ml. Envases conteniendo 1, 5 y 10 fascos ampolla.

METOTREXATE Solución Inyectable 25 mg/ml:

Ampollas de 2 ml. Envases conteniendo 1, 5 y 10 ampollas.

Fascos ampolla de 2 ml. Envases conteniendo 1, 5 y 10 fascos ampolla.

Fascos ampolla de 4 ml, 8 ml y 20 ml. Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Fascos de Perfusión de 40 ml y 200 ml. Envases conteniendo 1 frasco de perfusión.



METOTREXATE Solución Inyectable 100 mg/ml:

Frascos ampolla de 10 ml y 50 ml. Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Metotrexate debe conservarse a temperatura ambiente entre 15°-25°C, en el estuche cerrado, y protegido de la luz.

Metotrexate Solución Inyectable diluida con solución inyectable de cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% es estable durante 24 horas a temperatura ambiente. Cualquier solución remanente debe ser descartada.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42101.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

PROYECTO DE RÓTULOS

ABITREXATE
METOTREXATE 5 mg/2 ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.*

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución inyectable contiene:	
Metotrexate	2,5 mg
Cloruro de sodio	8,6 mg
Hidróxido de sodio	0,6 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,0 ml

Conservar a temperatura ambiente (15-25°C). Proteger de la luz.

Las soluciones diluidas son estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42101

Lote N°:

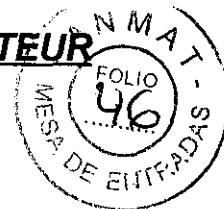
Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*** Igual rótulo llevarán las presentaciones por 5 y 10 frascos ampolla, y las presentaciones por 1, 5 y 10 ampollas.**



ABITREXATE
METOTREXATE 50 mg/2 ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.*

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución inyectable contiene:	
Metotrexate	25,0 mg
Cloruro de sodio	4,9 mg
Hidróxido de sodio	4,8 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,0 ml

Conservar a temperatura ambiente (15-25°C). Proteger de la luz.

Las soluciones diluidas son estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42101.

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*** Igual rótulo llevarán las presentaciones por 5 y 10 frascos ampolla, y las presentaciones por 1, 5 y 10 ampollas.**

ABITREXATE
METOTREXATE 100 mg/4 ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución inyectable contiene:	
Metotrexate	25,0 mg
Cloruro de sodio	4,9 mg
Hidróxido de sodio	4,8 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,0 ml

Conservar a temperatura ambiente (15-25°C). Proteger de la luz.

Las soluciones diluidas son estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 42101

Lote Nº:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ABITREXATE
METOTREXATE 200 mg/8 ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución inyectable contiene:	
Metotrexate	25,0 mg
Cloruro de sodio	4,9 mg
Hidróxido de sodio	4,8 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,0 ml

Conservar a temperatura ambiente (15-25°C). Proteger de la luz.

Las soluciones diluidas son estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42101

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



ABITREXATE
METOTREXATE 500 mg/20 ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución inyectable contiene:	
Metotrexate	25,0 mg
Cloruro de sodio	4,9 mg
Hidróxido de sodio	4,8 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,0 ml

Conservar a temperatura ambiente (15-25°C). Proteger de la luz.

Las soluciones diluidas son estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42101

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



ABITREXATE
METOTREXATE 1000 mg/40 ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco de perfusión.

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución inyectable contiene:	
Metotrexate	25,0 mg
Cloruro de sodio	4,9 mg
Hidróxido de sodio	4,8 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,0 ml

Conservar a temperatura ambiente (15-25°C). Proteger de la luz.

Las soluciones diluidas son estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42101

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ABITREXATE
METOTREXATE 5000 mg/200 ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco de perfusión.

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución inyectable contiene:	
Metotrexate	25,0 mg
Cloruro de sodio	4,9 mg
Hidróxido de sodio	4,8 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,0 ml

Conservar a temperatura ambiente (15-25°C). Proteger de la luz.

Las soluciones diluidas son estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42101

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



ABITREXATE
METOTREXATE 1000 mg/10 ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución inyectable contiene:	
Metotrexate	100,0 mg
Cloruro de sodio	4,9 mg
Hidróxido de sodio	21,7 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,0 ml

Conservar a temperatura ambiente (15-25°C). Proteger de la luz.

Las soluciones diluidas son estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42101

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ABITREXATE
METOTREXATE 5000 mg/50 ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución inyectable contiene:	
Metotrexate	100,0 mg
Cloruro de sodio	4,9 mg
Hidróxido de sodio	21,7 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,0 ml

Conservar a temperatura ambiente (15-25°C). Proteger de la luz.

Las soluciones diluidas son estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42101

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ABITREXATE / METOTREXATE

Industria de Israel



VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA



ABITREXATE

Solución Inyectable

Polvo Liofilizado para Inyección

COMPOSICION

ABITREXATE. Solución Inyectable

ABITREXATE 2.5 mg/ml. Solución Inyectable

Cada ml contiene:

ABITREXATE 2.5 mg

ABITREXATE 25 mg/ml. Solución Inyectable

Cada ml contiene:

ABITREXATE 25 mg

ABITREXATE 100 mg/ml. Solución Inyectable

Cada ml contiene:

ABITREXATE 100 mg

ABITREXATE 50 mg. Polvo Liofilizado para Inyección (con conservadores)

Cada frasco ampolla contiene:

ABITREXATE 50 mg

ACTIVIDAD TERAPEUTICA

El ABITREXATE es un antimetabolito utilizado en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas y de la psoriasis severa.

El ABITREXATE es un antagonista del ácido fólico que inhibe reversiblemente a la dihidrofolato reductasa, la enzima que reduce el ácido fólico a ácido tetrahidrofólico. La inhibición de la formación del tetrahidrofolato limita la disponibilidad de fragmentos necesarios para la síntesis de purinas y la conversión de deoxiuridilato en timidilato en la síntesis, reparación de ADN y reproducción celular.

Los tejidos activamente proliferantes como las células malignas, médula ósea, células fetales, mucosa bucal e intestinal y células de la vejiga son, en general, más sensibles al efecto del ABITREXATE. Cuando la proliferación celular en tejidos malignos es mayor que en la mayoría de los tejidos normales, el ABITREXATE puede disminuir el crecimiento maligno sin producir un daño irreversible de los tejidos normales.

En la psoriasis, la velocidad de producción de las células epiteliales en la piel está muy aumentada con respecto a la piel normal. Esta diferencia en las velocidades de proliferación es la base para el uso de ABITREXATE en el control del proceso psoriático.

En los tratamientos de quimioterapia de combinación, son utilizadas altas dosis de ABITREXATE, seguidas por una terapia de rescate con Leucovorina, junto con la resección quirúrgica o la amputación del tumor principal en el caso de pacientes con osteosarcoma no metastásico. La terapia de altas dosis de ABITREXATE se basa en el concepto de rescate selectivo de los tejidos normales por la Leucovorina, que

Ricardo M. López
Apoederado

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico

Laboratorios WILLET S.A.

JOSEPH WILLET

es un derivado del ácido tetrahidrofólico que bloquea los efectos del ABITREXATE, si es dado poco después del agente antineoplásico.

Puede desarrollarse una resistencia al ABITREXATE, que se asociaría con una captación celular disminuida de la droga; sin embargo, el mecanismo preciso de este desarrollo de resistencia no ha sido establecido. Existe una evidencia más reciente que sugiere que la terapia de altas dosis de ABITREXATE pueden también superar esta resistencia, ya sea provocada por un transporte activo alterado, por una menor afinidad de la dihidrofolato reductasa al ABITREXATE, por un aumento de los niveles de la dihidrofolato reductasa provocados por una amplificación genética o por una poliglutamación disminuida del ABITREXATE. El mecanismo real de acción es desconocido.

El ABITREXATE también posee una actividad inmunosupresora, posiblemente en parte como resultado de una inhibición de la multiplicación linfocitaria.

FARMACOCINETICA

Absorción y Distribución

El ABITREXATE generalmente se absorbe completamente una vez administrado por la vía parenteral y es transportado activamente a través de las membranas celulares.

La droga se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, alcanzando las mayores concentraciones en riñones, vesícula biliar, bazo, hígado y piel. El ABITREXATE compite con los folatos reducidos por el transporte activo a través de las membranas celulares mediado por un único transportador.

Cuando las concentraciones séricas son mayores que 100 µM, la difusión pasiva se convierte en la vía principal por medio de la cual se logran concentraciones intracelulares efectivas. Aproximadamente el 50% de la droga en la sangre está unida a las proteínas séricas.

El ABITREXATE es retenido durante varias semanas en los riñones y durante meses en el hígado. Con la administración de dosis diarias repetidas pueden obtenerse concentraciones séricas sostenidas de ABITREXATE y, a la vez, la acumulación del mismo en los tejidos. La droga no alcanza concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) cuando se da oral o parenteralmente.


Se pueden lograr altas concentraciones de ABITREXATE en el LCR administrándolo por vía intratecal. Sin embargo, el ABITREXATE pasa a la circulación sistémica lográndose concentraciones séricas máximas dentro de las 2 horas siguientes a la misma.

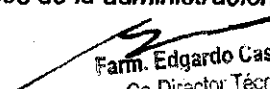
El ABITREXATE atraviesa la barrera placentaria y se distribuye en la leche materna. La relación de concentraciones más alta alcanzada entre la leche materna y el plasma fue de 0.08 : 1.

Metabolismo

Luego de la absorción, el ABITREXATE sufre un metabolismo hepático e intracelular a formas poliglutámicas que pueden ser reconvertidas en ABITREXATE por las enzimas hidrolasas.

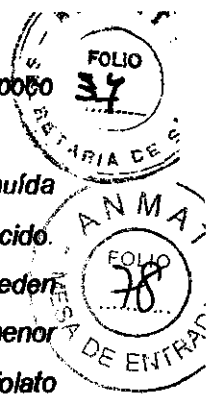
Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y la timidilato sintetasa. Unas cantidades pequeñas de poliglutamatos de ABITREXATE pueden permanecer en los tejidos por períodos extensos. La retención y acción prolongada de estos metabolitos activos varían entre diferentes células, tejidos y tumores. Una cantidad pequeña de la droga comúnmente prescrita puede metabolizarse a 7-hidroxi metotrexate. La acumulación de este metabolito puede tornarse significativa en el caso de un tratamiento de dosis altas, por ej., en el sarcoma osteogénico. La solubilidad acuosa del 7-hidroxi metotrexate es de tres a cinco veces menor que el compuesto original. El ABITREXATE es parcialmente metabolizado por la flora intestinal después de la administración oral.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagno
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Laboratorios TUTEUR S.A.

JOSEFINA L. GAETA
FARMACEUTICA



Vida Media

La vida media terminal del ABITREXATE es de aproximadamente 3-10 horas para aquellos pacientes que reciben un tratamiento para psoriasis o una terapia antineoplásica de bajas dosis (menor de 30 mg/m²). Para los pacientes que reciben dosis altas de ABITREXATE, la vida media terminal es de 8 - 15 horas.

Excreción

La droga se excreta principalmente por los riñones a través de la filtración glomerular y secreción tubular activa. Las cantidades pequeñas se excretan en las heces, probablemente a través de la bilis. ABITREXATE tiene un patrón bifásico de eliminación. Hasta el 92% de una dosis única se excreta dentro de las 24 horas luego de la administración i.v., seguido por una eliminación diaria de 1-2% de la dosis retenida. Se ha observado una eliminación no lineal debida a la saturación de la reabsorción tubular renal en aquellos pacientes psoriáticos que utilizan dosis entre 7.5 y 30 mg. En el caso de los pacientes con la función renal alterada, así como en el uso simultáneo de drogas que también sufren secreción tubular (p. ej. ácidos orgánicos débiles), pueden observarse aumentos marcados de los niveles séricos de ABITREXATE. Se ha informado una excelente correlación entre el clearance de ABITREXATE y el de la creatinina endógena. Las velocidades de eliminación varían ampliamente y están disminuidas generalmente a dosis más altas. Cuando un paciente tiene una eliminación retrasada de la droga debido a una función renal comprometida u otras causas, la concentración sérica del ABITREXATE puede permanecer elevada por periodos prolongados. El clearance demorado de la droga es uno de los mayores factores responsables de la toxicidad sobre los tejidos normales, debido a que ésta parece ser más dependiente de la duración de exposición de la droga que del nivel máximo logrado. El potencial de toxicidad provocado por los regímenes de dosis altas o por una eliminación retrasada es reducido por la Leucovorina Cálcica durante la fase final de eliminación del ABITREXATE plasmático. Los lineamientos generales para monitorear los niveles séricos del ABITREXATE y para ajustar la dosis de Leucovorina para reducir el riesgo de toxicidad, se detallan en **DOSIS Y ADMINISTRACION**.

INDICACIONES

Enfermedades Neoplásicas

El ABITREXATE está indicado en el tratamiento del coriocarcinoma gestacional, corioadenoma destruens y mola hidatiforme.


En la leucemia linfocítica aguda, el ABITREXATE está indicado en la profilaxis y tratamiento de la leucemia meníngea y se utiliza en la terapia de mantenimiento en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

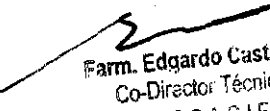
El mayor efecto se ha observado en la mitigación de las leucemias linfoblásticas agudas (célula madre).


El ABITREXATE también es efectivo en el tratamiento de las etapas avanzadas de linfosarcoma (III y IV, Sistema de Etapas de Peters), particularmente en aquellos casos en niños y en casos avanzados de micosis fúngicas.

El ABITREXATE se utiliza sólo o en combinación con otros agentes anticancerosos en el tratamiento del cáncer de mama, cánceres epidermoides de cabeza y cuello, cáncer osteogénico, cáncer de pulmón, particularmente en los tipos célula escamosa y de célula pequeña. El ABITREXATE también se utiliza en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de etapas avanzadas de los linfomas no Hodgkin.

Psoriasis

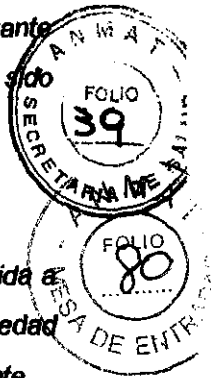

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Laboratorios TUTEUR S.A.

JOSEFINA L. GAETA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



El ABITREXATE está indicado en el control sintomático de psoriasis severa, inmanejable y discapacitante que no responde adecuadamente a otras formas de terapia, pero solamente cuando el diagnóstico ha sido establecido, por biopsia y/o después de la consulta dermatológica.



CONTRAINDICACIONES

El ABITREXATE está contraindicado en aquellos pacientes que presentan una hipersensibilidad conocida a la droga; también en pacientes con psoriasis y que sean alcohólicos; en aquellos que presenten enfermedad hepática alcohólica u otra enfermedad hepática crónica y en pacientes con enfermedad renal preexistente.

El ABITREXATE en pacientes con psoriasis que tengan síndromes de inmunodeficiencia manifiestos o por evidencia de laboratorio; también en pacientes con psoriasis que tengan discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa. ✓

ADVERTENCIAS

EL ABITREXATE DEBE SER UTILIZADO SOLAMENTE POR MEDICOS CUYO CONOCIMIENTO Y EXPERIENCIA INCLUYE EL USO DE TERAPIA CON ANTIMETABOLITOS.

EL USO DE REGIMENES DE ALTAS DOSIS DE ABITREXATE RECOMENDADAS PARA EL TRATAMIENTO DEL OSTEOSARCOMA REQUIERE UN CUIDADO METICULOSO (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).

LOS REGIMENES DE ALTAS DOSIS PARA OTRAS ENFERMEDADES NEOPLASICAS ESTAN EN INVESTIGACION Y NO SE HA ESTABLECIDO UNA VENTAJA TERAPEUTICA.

DEBIDO A LA POSIBILIDAD DE SERIAS REACCIONES TOXICAS, EL PACIENTE DEBE ESTAR INFORMADO POR EL MEDICO DE LOS RIESGOS QUE INVOLUCRA LA ADMINISTRACION DE ESTA DROGA Y ESTAR BAJO SUPERVISION MEDICA CONSTANTE.

SE HAN INFORMADO MUERTES CON EL USO DE ABITREXATE EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MALIGNAS Y PSORIASIS.

EN EL TRATAMIENTO DE PSORIASIS, EL USO DE ABITREXATE DEBE ESTAR RESTRINGIDO A LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD SEVERA, INMANEJABLE, DISCAPACITANTE, QUE NO RESPONDE ADECUADAMENTE A OTRAS FORMAS DE TERAPIA Y SOLAMENTE CUANDO EL DIAGNOSTICO HA SIDO ESTABLECIDO Y LUEGO DE UNA CONSULTA APROPIADA.

ABITREXATE - Polvo Liofilizado para Inyectable, contiene nipagin y nipasol como conservadores y no deben ser utilizados en la terapia intratecal, intraventricular o de altas dosis de ABITREXATE (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).

Se indica un monitoreo periódico para el control de la toxicidad, incluyendo un recuento diferencial de células sanguíneas, de plaquetas y pruebas de función hepática y renal como parte obligatoria de la terapia con ABITREXATE. En algunas situaciones pueden indicarse biopsias hepáticas periódicas.

Los pacientes que presenten un mayor riesgo debido a una eliminación de ABITREXATE alterada (p. ej. por disfunción renal, derrames pleurales o ascitis) deben estar monitoreados con más frecuencia (ver PRECAUCIONES).

El ABITREXATE causa hepatotoxicidad, fibrosis y cirrosis, pero generalmente solamente después del uso prolongado. Se han visto aumentos en los niveles de las enzimas hepáticas; éstos son generalmente transitorios y asintomáticos y no parecen ser predictorios de una enfermedad hepática posterior. La biopsia hepática, después del uso sostenido de la droga, muestra cambios histológicos frecuentemente y, en

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Laboratorios TUTEUR, S.A.
JOSEFINA C. GAETA

algunos casos, se ha observado fibrosis y cirrosis. Generalmente, estas últimas lesiones no están precedidas por síntomas de pruebas de función hepática anormal (ver **PRECAUCIONES**).

La enfermedad pulmonar inducida por **ABITREXATE** es una lesión potencialmente peligrosa, que puede ocurrir agudamente en cualquier momento durante la terapia y que ha sido informada para dosis tan bajas como 7.5 mg/semana; no siempre es completamente reversible. Los síntomas pulmonares (especialmente la tos seca) o una pneumonitis no específica de ocurrencia durante la terapia con **ABITREXATE** pueden ser indicadores de una lesión potencialmente peligrosa y requieren una interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa.

El **ABITREXATE** puede producir una depresión marcada de la médula ósea, que provoque anemia, leucopenia y/o trombocitopenia.

La diarrea y la estomatitis ulcerante requieren una interrupción de la terapia; de otra manera pueden ocurrir enteritis hemorrágica y muerte provocada por perforación intestinal.

La terapia con **ABITREXATE** en los pacientes con la función renal alterada debe llevarse a cabo con extrema cautela.

Han sido informadas una supresión severa de médula ósea, inesperada (a veces fatal) y una toxicidad gastrointestinal con administración concomitante de **ABITREXATE** (generalmente en dosis altas) junto con algún agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) (ver **PRECAUCIONES** e **INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS**).

USO EN EMBARAZO

El **ABITREXATE** ha provocado muertes fetales y anomalías congénitas. Está contraindicado en las pacientes embarazadas con psoriasis y debe ser utilizado en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas solamente cuando el beneficio potencial supere el riesgo para el feto.

En el caso de las mujeres en edad fértil no debe comenzarse el tratamiento con **ABITREXATE** hasta que se haya descartado la posibilidad de embarazo y debería advertirseles plenamente del riesgo serio para el feto si quedaran embarazadas durante el tratamiento.

El embarazo debe ser evitado si alguno de los cónyuges estuviera recibiendo **ABITREXATE**:

Pacientes Masculinos: Durante y por un mínimo de 3 meses después de la terapia.

Pacientes Femeninos: Durante y por lo menos un ciclo ovulatorio después de la terapia (ver **ADVERTENCIAS**).

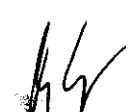
USO EN LACTANCIA


La lactancia debe ser evitada debido al potencial de reacciones adversas serias del **ABITREXATE** sobre los niños.


USO EN PEDIATRIA

En neonatos y niños debe usarse el **ABITREXATE** con cuidado debido a que presentan una reducción en las funciones renal y hepática.

USO EN ANCIANOS


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Laboratorios TUTEUR S.A.

JOSEFINA L. GAETA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



En los ancianos deben administrarse dosis relativamente bajas de ABITREXATE debido a que presentan una disminución en las funciones hepáticas y renales, y consecuentemente los depósitos de folatos pueden verse aumentados.

Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente en busca de signos tempranos de toxicidad.

MUTAGENICIDAD, CARCINOGENICIDAD Y TERATOGENICIDAD

Existe evidencia que el ABITREXATE causa un daño cromosómico a las células somáticas animales y a las células de médula ósea humana, aunque el significado clínico permanece incierto. El beneficio debe ser sopesado contra este riesgo potencial antes de utilizar el ABITREXATE en combinación con otras drogas, especialmente en los niños o adultos jóvenes.

Los antimetabolitos han mostrado ser carcinogénicos en animales y pueden asociarse con un mayor riesgo de desarrollo de carcinomas secundarios en humanos. Los estudios de carcinogenicidad con ABITREXATE en animales no han sido concluyentes.

Se ha informado que el ABITREXATE provoca muerte fetal y/o anomalías congénitas. Por lo tanto, no está recomendado para aquellas mujeres en edad fértil a menos que exista una clara evidencia médica que los beneficios puedan superar a los riesgos considerados.

EFFECTOS EN FERTILIDAD Y REPRODUCCION

Se ha informado que el ABITREXATE causa un deterioro de la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en humanos durante la terapia y un período corto después del cese de la misma.

REACCIONES ADVERSAS

(Ver también **ADVERTENCIAS**)

En general, la incidencia y severidad de los efectos secundarios agudos se relacionan con la dosis y la frecuencia de administración.

Generalmente, las reacciones adversas informadas incluyen estomatitis ulcerante, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Otros efectos adversos frecuentemente informados son indisposición, fatiga indebida, escalofríos y fiebre, vértigo y una menor resistencia a las infecciones.

En el campo de la oncología, el tratamiento concomitante y la enfermedad subyacente hacen que la atribución específica de un efecto secundario al ABITREXATE sea difícil.

Sistema Digestivo

Gingivitis, faringitis, estomatitis, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, hematemesis, melena, ulceración y sangrado gastrointestinales y enteritis.

Sistema Nervioso Central

Luego de la administración del ABITREXATE se han presentado dolores de cabeza, somnolencia, visión borrosa; también afasia, hemiparesis, parestias y convulsiones.

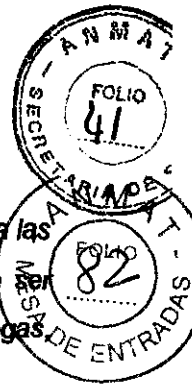
Luego de dosis bajas, algunos pacientes han informado una alteración sutil transitoria de la función cognoscitiva, alteración del ánimo o sensaciones craneales inusuales.

Se ha informado leucoencefalopatía luego del uso i.v. en pacientes que han recibido irradiación craneoespinal. Después del uso intratecal, la toxicidad en el SNC que puede ocurrir podría clasificarse como sigue:

- 1) Aracnoiditis química (dolor de cabeza, dolor posterior, rigidez de nuca, fiebre).

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castañeda Laboratorios TUTEUR S.A.
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JOSEFINA CASTAÑEDA



- 2) Paresis transitoria (paraplegia que involucra a las raíces de los nervios espinales).
- 3) Leucoencefalopatía (confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, demencia, ocasionalmente convulsiones mayores).

Sistema Respiratorio

Se han informado muertes por *pneumonitis intersticial*, ocasionalmente se ha presentado una enfermedad pulmonar crónica obstruyente intersticial.

Piel

Sarpullidos eritematosos, prurito, urticaria, fotosensibilidad, cambios pigmentarios, alopecia, moretones, telangiectasia, acné y forunculosis.

Las lesiones psoriáticas pueden agravarse por una exposición simultánea a la radiación ultravioleta.

Sistema Urogenital

Nefropatía severa o disfunción renal, azoemia, cistitis, hematuria; oogénesis o espermatogénesis defectuosas, oligospermia transitoria, disfunción menstrual y descarga vaginal, esterilidad, aborto y defectos fetales.

Otros

Otras reacciones más raras relacionadas con/o atribuidas al uso de ABITREXATE son artralgia, mialgia, pérdida de libido, impotencia, diabetes, osteoporosis y muerte repentina. Se han informado algunos casos de reacciones anafilácticas.

PRECAUCIONES

(Ver también **ADVERTENCIAS**).

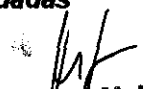
El ABITREXATE es potencialmente tóxico. Los efectos tóxicos pueden estar relacionados en frecuencia y severidad con la dosis o frecuencia de administración, pero se han visto en todas las dosis. Debido a que pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia, es necesario seguir a los pacientes estrechamente. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan temprano. Cuando tales reacciones ocurren, la dosis de droga debe reducirse o discontinuarse y deben tomarse medidas correctivas apropiadas. Si es necesario, éstas pueden incluir el uso de la Leucovorina Cálcica (ver **SOBREDOSIS**). Si se reinstituyera la terapia con el ABITREXATE, ésta debe llevarse a cabo con cuidado, considerando adecuadamente la necesidad posterior de la droga y con mayor vigilancia debido a una posible recurrencia de toxicidad.


Los estudios hematológicos previos al tratamiento y periódicos durante el mismo, son esenciales para el uso de ABITREXATE en quimioterapia debido a su efecto tóxico de supresión hematopoyética. Ante cualquier disminución profunda e inesperada en el recuento de glóbulos blancos se indica la inmediata interrupción de la droga y la aplicación de una terapia apropiada. La droga debe utilizarse con cautela en aquellos pacientes con enfermedad maligna que tengan aplasia preexistente de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia.

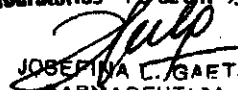
El ABITREXATE debe utilizarse con un cuidado extremo en presencia de infección, úlcera péptica, colitis ulcerante, debilidad y cuando se usa en niños pequeños o en ancianos (ver **ADVERTENCIAS**).

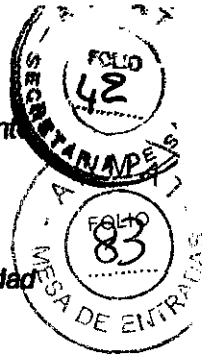
Dado que el ABITREXATE puede tener una acción inmunosupresora, este factor tiene que tomarse en consideración al evaluar el uso de la droga en aquellos pacientes donde la respuesta inmune pueda ser importante o esencial.

Pruebas de Laboratorio Recomendadas


Ricardo M. López
Apoderado
TITELUR S.A.C.I.F.A.


Farm. Edgardo Gastagna
Co-Director Técnico
TITELUR S.A.C.I.F.A.

Laboratorios TITELUR S.A.

JOSEFINA L. GAETA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



En general, las siguientes pruebas de laboratorio están recomendadas como parte de la evaluación clínica esencial y del monitoreo apropiado de los pacientes que van a recibir o que reciben una terapia con **ABITREXATE**: hemograma completo, hematocrito, análisis de orina y pruebas de función renal. La biopsia hepática es obligatoria. También se recomienda la práctica de radiografías de tórax.

El propósito es determinar cualquier disfunción o deterioro existente de los órganos. Las pruebas deben realizarse previamente a la terapia, a períodos apropiados durante la terapia y después de la terminación de la misma. Es importante realizar estudios de biopsia hepática y de aspiración de médula ósea cuando se está siguiendo una terapia con dosis altas o a largo plazo.

Uso en Pacientes con Función Renal Alterada

El **ABITREXATE** se elimina principalmente por los riñones. Su uso en un paciente con la función renal alterada puede provocar una acumulación de cantidades tóxicas o incluso, un daño renal adicional. Por esta razón, la enfermedad renal preexistente está considerada como una contraindicación para la terapia con **ABITREXATE**. La condición renal del paciente debe determinarse durante la terapia y tener precaución en el caso de confirmarse un deterioro renal significativo. La dosis de la droga debe reducirse o discontinuarse hasta que la función renal se haya mejorado o restaurado.

Terapia Intratecal

(Ver también **ADVERTENCIAS**). Las dosis grandes pueden provocar convulsiones. Con cualquier inyección intratecal pueden presentarse efectos indeseados, generalmente del tipo neurológico. El **ABITREXATE** intratecal aparece significativamente en la circulación sistémica y puede provocar una toxicidad sistémica; por lo que la terapia sistémica antileucémica debe ajustarse apropiadamente, reducirse o discontinuarse. La implicación leucémica focal del sistema nervioso central puede no responder a la quimioterapia intratecal, recomendándose en tal caso, el tratamiento con radioterapia.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

ABITREXATE/ Agentes Antiinflamatorios No Esteroides (AINE)/ Salicilatos: No deben administrarse agentes antiinflamatorios no esteroideos previa o simultáneamente a dosis altas de **ABITREXATE** utilizado en el tratamiento del osteosarcoma. Se ha informado que la administración simultánea de algún AINE con altas dosis de **ABITREXATE** eleva y prolonga los niveles séricos de **ABITREXATE**, provocando muertes debidas a la toxicidad hematológica y gastrointestinal.

También se debe tener cuidado cuando se administran AINE y salicilatos simultáneamente con dosis bajas de **ABITREXATE**. Se ha informado que en un modelo animal estas drogas reducen la secreción tubular de **ABITREXATE** y pueden aumentar su toxicidad.

ABITREXATE/ Fenitoína/ Sulfonamidas: Los efectos terapéuticos así como los efectos tóxicos del **ABITREXATE** pueden estar aumentados por estos agentes. Los mecanismos involucrados pueden ser la inhibición de la secreción tubular renal al competir por una vía de eliminación común o desplazamiento proteico. Las concentraciones séricas de Fenitoína pueden estar disminuidas por un régimen de quimioterapia de combinación que incluya **ABITREXATE**.

ABITREXATE/ Antibióticos Orales: Los antibióticos orales como tetraciclinas, Cloramfenicol y antibióticos no absorbibles, pueden disminuir la absorción intestinal del **ABITREXATE** o interferir con la circulación enterohepática inhibiendo la flora intestinal y suprimiendo el metabolismo de la droga por bacterias.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Laboratorios TUTEUR S.A.
JOSEFINA L. GAETA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

ABITREXATE/ Acido Fólico o sus Derivados: Los preparados vitamínicos que contengan Acido Fólico o sus derivados pueden disminuir la respuesta del ABITREXATE administrado sistemáticamente. Los estados de deficiencia de folatos pueden aumentar la toxicidad del ABITREXATE.

ABITREXATE/ Trimetoprima y Sulfametoxazol: Raramente se ha informado que la Trimetoprima o el Sulfametoxazol aumenten la supresión de la médula ósea en los pacientes que reciben ABITREXATE, probablemente por un efecto antifolato aditivo.

ABITREXATE/ Alcohol/ Otros medicamentos hepatotóxicos: El uso simultáneo puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad.

ABITREXATE/ Procarbazina: La Procarbazina puede aumentar la nefrotoxicidad del ABITREXATE.

ABITREXATE/ Tiopurinas: La coadministración de ABITREXATE puede aumentar los niveles de tiopurinas en el AUC y plasma.

ABITREXATE/ Carbón: El carbón disminuye los niveles plasmáticos de ABITREXATE administrado tanto i.v. como oralmente y puede ser particularmente significativo en terapias de dosis altas. Dependiendo de la situación clínica, el carbón reducirá la efectividad o toxicidad del ABITREXATE.

ABITREXATE/ Etreinato: Se observó hepatotoxicidad en dos pacientes que recibieron Etreinato y ABITREXATE para psoriasis y en otro paciente se vió un aumento en los niveles de ABITREXATE plasmáticos.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Debe inspeccionarse visualmente la presencia de materia particulada y la coloración previa a la administración de drogas parenterales, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

EL ABITREXATE INYECTABLE, POLVO LIOFILIZADO CONTIENE NIPAGIN Y NIPASOL COMO CONSERVADORES Y NO DEBEN SER UTILIZADOS EN LA TERAPIA INTRATECAL O DE ALTAS DOSIS DE ABITREXATE.

El ABITREXATE puede ser administrado por vía intramuscular, intravenosa (como bolo o como perfusión), intratecal, intraarterial e intraventricular.


Para la administración intratecal, el ABITREXATE debe ser administrado como solución 1 mg/ml, utilizando un medio estéril apropiado, sin conservadores, como la Solución de Cloruro de Sodio Inyectable.

ABITREXATE 50 mg - Polvo Liofilizado (con conservadores) no está destinado para uso intratecal para una madre bajo tratamiento durante el período de amamantamiento (ver ADVERTENCIAS).

Las dosis se basan en el peso corporal o en el área superficial del paciente excepto en el caso de la administración intratecal o intraventricular, donde se recomienda una dosis máxima de 15 mg.

La dosis debe ser reducida en caso de una deficiencia hematológica y de deterioro hepático o renal. Cuando se administra por perfusión, el ABITREXATE debe ser solamente diluido con solución salina normal. Las dosis mayores a 100 mg son dadas generalmente por perfusión intravenosa durante períodos no superiores a 24 horas. Parte de la dosis puede darse como inyección intravenosa rápida inicial.

No deben mezclarse otras drogas con el ABITREXATE en el mismo recipiente de perfusión.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Laboratorios TUTEUR S.A.

JOSEFINA L. GAETA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



Enfermedades Neoplásicas

Coriocarcinoma y Enfermedades Trofoblásticas Similares

Una dosis diaria de 15 - 30 mg intramuscularmente en un curso de 5 días de tratamiento. Tales cursos se repiten generalmente 3 a 5 veces según sea requerido, con períodos de descanso de una o más semanas entre cursos, hasta la cesación de cualquier síntoma de toxicidad. La efectividad de la terapia generalmente se evalúa por un análisis cuantitativo de 24 horas de la gonadotropina coriónica urinaria (HCG), que debería regresar al valor normal o menor a 50 UI/24 horas, generalmente después del tercer o cuarto curso de tratamiento y estar seguido por una resolución completa de las lesiones mensurables en 4 - 6 semanas. Generalmente, se recomienda uno o dos cursos de ABITREXATE después de la normalización de HCG. Antes de cada curso de la droga, es esencial efectuar una evaluación clínica cuidadosa.

Pueden administrarse hasta 60 mg por vía intramuscular cada 48 horas, en 4 dosis, seguidas por rescate con Leucovorina (ver Lineamientos Generales para Terapia de ABITREXATE con Rescate de Leucovorina). Este curso debe repetirse en intervalos de siete días hasta que los niveles de HCG urinaria regresen al normal. En general, son necesarios no menos de cuatro cursos de tratamiento. Los pacientes con complicaciones, como metástasis extensivas, pueden ser tratados con ABITREXATE en combinación cíclica con otras drogas citotóxicas.

Corioadenoma Destruens y Mola Hidatiforme

Dado que la mola hidatiforme puede ser seguida por un coriocarcinoma, se recomienda la quimioterapia profiláctica con ABITREXATE. El corioadenoma destruens está considerado como una forma invasiva de la mola hidatiforme. El ABITREXATE se administra en estos casos en dosis similares a aquellas recomendadas para el coriocarcinoma.

Leucemia

La leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes jóvenes es la que más responde a la quimioterapia actual. En adultos jóvenes y pacientes mayores, es más difícil obtener la remisión clínica y es más común la recaída temprana.


Inicialmente se utilizó ABITREXATE solo o en combinación con esteroides para la inducción de remisión en la leucemia linfoblástica aguda. Recientemente se observó que la terapia corticosteroidea, en combinación con otra droga antileucémica o en combinaciones cíclicas que incluyen ABITREXATE, parecen producir remisiones rápidas y efectivas. Cuando se usa el ABITREXATE para la inducción en dosis de 3.3 mg/m² en combinación con 60 mg/m² de Prednisona diariamente, se producen remisiones en el 50% de los pacientes tratados, generalmente dentro de un período de 4 - 6 semanas.


El ABITREXATE en combinación con otros agentes parece ser la droga de elección para asegurar el mantenimiento de las remisiones inducidas por las drogas. Cuando se ha logrado la remisión y el cuidado de apoyo ha producido una mejora clínica general, se debe iniciar la terapia de mantenimiento como sigue: ABITREXATE administrado por vía intramuscular, dos veces por semana en dosis semanales totales de 30 mg/m². También se ha dado en dosis de 2.5 mg/kg por vía intravenosa cada 14 días. En el caso que ocurriera una recaída, la reinducción de la remisión puede obtenerse generalmente repitiendo el régimen de inducción inicial.

Leucemia Meningea

En el tratamiento o profilaxis de leucemia meníngea, el ABITREXATE debe ser administrado por vía intratecal. El ABITREXATE libre de conservadores se diluye hasta una concentración de 1 mg/ml en un


Ricardo M. López
Apoderado


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico

LABORATORIOS LUTEUB S.A.

JOSEFINA V. GAETA
FARMACEUTICA

medio estéril apropiado también libre de conservadores como la Solución de Cloruro de Sodio Inyectable 0.9%.

El volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) es dependiente de la edad y no del área de superficie corporal. En el momento del nacimiento, el LCR es el 40% del volumen en la edad adulta y alcanza este volumen luego de varios años. Se ha informado que con una administración intratecal de ABITREXATE en una dosis de 12 mg/m² (máximo 15 mg) se han obtenido concentraciones bajas de ABITREXATE en el LCR y una eficacia reducida en niños, y concentraciones altas y neurotoxicidad en adultos.

El siguiente régimen de dosis está basado en la edad en vez del área de superficie corporal:

EDAD (años)	DOSIS (mg)
Menor que 1	6
1	8
2	10
3 ó mayores	12

Dado que el volumen y el recambio del LCR disminuyen con la edad, una reducción de la dosis puede indicarse en los pacientes mayores.

Para el tratamiento de la leucemia meníngea, puede darse ABITREXATE intratecal en intervalos de 2 a 5 días. Sin embargo, la administración en intervalos menores que 1 semana puede provocar una toxicidad subaguda aumentada. Se administra ABITREXATE hasta que el recuento de células del LCR regrese al normal. En este punto una dosis adicional es aconsejable. Para la profilaxis contra la leucemia meníngea, la dosis es la misma que para el tratamiento, excepto por los intervalos de administración.

Con la administración de cualquier inyección intratecal pueden presentarse efectos secundarios indeseables, comúnmente de carácter neurológico. Las dosis grandes pueden provocar convulsiones. El ABITREXATE dado por vía intratecal aparece significativamente en la circulación sistémica y puede provocar una toxicidad sistémica. Por lo tanto, la terapia sistémica antileucémica con la droga debe ajustarse apropiadamente, reducirse o discontinuarse. La implicación leucémica focal del sistema nervioso central puede no responder a la quimioterapia intratecal y en este caso se recomienda el tratamiento con radioterapia.


Linfomas


En las etapas I a II del tumor de Burkitt, el ABITREXATE ha producido remisiones prolongadas en algunos casos. El tratamiento se lleva a cabo con ABITREXATE administrado oralmente. En la etapa III, el ABITREXATE se da comúnmente junto a otros agentes antitumorales. El tratamiento en todas las etapas generalmente consiste en varios cursos de la droga con períodos de descanso de 7-10 días entre los mismos. Los linfosarcomas en la etapa III pueden responder a una terapia combinada de drogas, con el ABITREXATE dado en dosis de 0.625-2.5 mg/kg por día.

Micosis Fungoides

El tratamiento habitual se lleva a cabo con ABITREXATE administrado oralmente. Sin embargo, el ABITREXATE también ha sido dado por vía intramuscular en dosis de 50 mg una vez por semana ó 25 mg dos veces por semana.

Cáncer de Mama


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Laboratorios TUTEUR S.A.


JOSEFINA L. GAETA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



El ABITREXATE, en dosis intravenosas de 10-60 mg/m², se incluye generalmente en tratamientos de combinación cíclicos con otras drogas citotóxicas en el tratamiento de cáncer de mama avanzado.

Los regímenes similares también han sido utilizados como terapia adyuvante en los casos tempranos, luego de una mastectomía y/o radioterapia.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Una perfusión intravenosa de 240-1080 mg/m² de ABITREXATE con rescate de Leucovorina puede ser utilizada tanto en terapia adyuvante prequirúrgica como en el tratamiento de tumores avanzados.

La perfusión intraarterial de ABITREXATE se indica en ciertos cánceres de cabeza y cuello, aunque ahora esta vía de administración no sea utilizada extensivamente.

Carcinoma Broncogénico

La perfusión intravenosa de 20-100 mg/m² de ABITREXATE ha sido incluida en los regímenes de combinación cíclicos para el tratamiento de los tumores avanzados. También pueden ser empleadas dosis mayores de ABITREXATE con rescate de Leucovorina Cálcica como tratamiento único.

Carcinoma de Vejiga

Las inyecciones intravenosas o las perfusiones de ABITREXATE en dosis de hasta 100 mg cada 1-2 semanas pueden utilizarse en el tratamiento del carcinoma de vejiga. Se emplean diuréticos e hidratación en un intento por reducir la toxicidad excesiva de la droga que puede ocurrir en pacientes con deterioro renal.

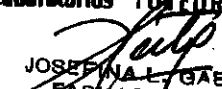
Osteosarcoma

La terapia efectiva requiere varios agentes quimioterapéuticos citotóxicos. Además de altas dosis de ABITREXATE con rescate con Leucovorina, estos agentes pueden incluir Doxorubicina, Cisplatino y la combinación de Bleomicina, Ciclofosfamida y Dactinomicina (BCD) en las dosis y planes mostrados en la siguiente tabla. La dosis inicial para un tratamiento con altas dosis de ABITREXATE es de 12 g/m². Si esta dosis no fuera suficiente para producir una concentración sérica máxima 1000 µM (10⁻³ mol/l) al cabo de la perfusión del ABITREXATE, la dosis puede ser aumentada a 15 g/m² en tratamientos posteriores. Si el paciente está vomitando o es incapaz de tolerar la medicación oral, se indica dar Leucovorina i.v. o i.m. en la misma dosis y plan.




Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Laboratorios TUTEUR S.A.

JOSEFINA L. GAETA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

[Handwritten initials]



DROGA	DOSIS	SEMANA DE TRATAMIENTO POST CIRUGIA
ABITREXATE Leucovorina	12 g/m ² como perfusión i.v. (dosis inicial) 15 mg oralmente cada 6 horas, durante 10 dosis empezando 24 hs después de iniciada la perfusión de ABITREXATE	4, 5, 6, 7, 11, 12, 15, 16, 29, 30, 44, 45
Doxorrubicina como única droga	30 mg/m ² /día i.v. durante 3 días	8, 17
Doxorrubicina Cisplatino	50 mg/m ² /día i.v. 100 mg/m ² i.v.	20, 23, 33, 36 20, 23, 33, 36
Bleomicina Ciclofosfamida Dactinomicina	15 U/m ² i.v. x 2 días 600 mg/m ² i.v. x 2 días 0.6 mg/m ² i.v. x 2 días	2, 13, 26, 39, 42 2, 13, 26, 39, 42 2, 13, 26, 39, 42

Puede ser necesario modificar la dosis debido a la toxicidad producida por las drogas.

Psoriasis

El paciente debe estar completamente informado del riesgo potencial involucrado y debe estar bajo la constante supervisión del médico.

La evaluación de la función hematológica, hepática, renal y pulmonar debe hacerse por historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio antes de comenzar, periódicamente durante la terapia y antes de la reinstitución de la misma con ABITREXATE (ver PRECAUCIONES). Deben tomarse las medidas apropiadas para evitar la concepción durante la terapia con ABITREXATE (ver PRECAUCIONES y CONTRAINDICACIONES).

El plan de dosis inicial recomendado es una única dosis semanal i.m. o i.v. de 10-25 mg por semana hasta que se logre la respuesta adecuada. Entonces se sigue con la terapia oral de ABITREXATE.

Debe prestarse atención particular a la aparición de una toxicidad hepática, practicando pruebas del funcionamiento del hígado antes de iniciar el tratamiento con ABITREXATE y repitiéndolas a intervalos de 2 a 4 meses durante la terapia. La terapia no debe ser instituida o debe discontinuarse si existe o se desarrolla cualquier anomalía en las pruebas de función hepática o en una biopsia de hígado. Las mismas, deben regresar a la normalidad en un plazo de 2 semanas, después de lo cual, el tratamiento puede ser recomendado a criterio del médico.

El uso de ABITREXATE puede permitir el regreso a la terapia tópica convencional, que debe ser alentada.

[Signature]
Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

[Signature]
Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
FARMACIA

laboratorios TUTEUR S.A.
[Signature]
JOSEFINA L. BAETA
FARMACEUTICA

Cuando se deba administrar dosis altas de ABITREXATE, los siguientes lineamientos generales de seguridad deben ser observados estrechamente:

J.P.S.



Lineamientos Generales para Terapia de ABITREXATE con Rescate con Leucovorina

1. La administración de ABITREXATE debe retrasarse hasta la recuperación si:

- el recuento de glóbulos blancos es menor de $1500/\text{mm}^3$.
- el recuento de neutrófilos es menor de $200/\text{mm}^3$.
- el recuento de plaquetas es menor de $75000/\text{mm}^3$.
- el nivel de bilirrubina sérica es mayor de 1.2 mg/dl.
- el nivel de SGPT es mayor que 450 U.
- se presenta mucositis, hasta que haya evidencia de cura.
- se presenta un derrame pleural persistente: drenar a sequedad previo a la perfusión.

2. La función renal adecuada tiene que estar documentada:

- la creatinina sérica tiene que ser normal y el clearance de creatinina tiene que ser mayor de 60 ml/min, antes de iniciar la terapia.
- la creatinina sérica tiene que medirse antes de cada curso posterior de terapia. Si la creatinina sérica aumentara 50% o más comparado con un valor previo, el clearance de creatinina tiene que medirse y ser mayor que 60 ml/min (aunque la creatinina sérica esté aún dentro del rango normal).

3. Los pacientes deben estar bien hidratados y deben ser tratados con Bicarbonato de Sodio para alcalinizar la orina.

- administrar 1000 ml/m^2 de fluido intravenoso durante 6 horas antes de iniciar la perfusión de ABITREXATE. Continuar la hidratación a $125 \text{ ml/m}^2/\text{hr}$ (3 litros/ $\text{m}^2/\text{día}$) durante la perfusión de ABITREXATE y por 2 días después de que la perfusión haya sido completada.
- alcalinizar la orina para mantener el pH por encima de 7.0 durante la perfusión de ABITREXATE y terapia con Leucovorina Cálcica administrando Bicarbonato de Sodio oralmente o por incorporación en una solución i.v. separada.

4. Repetir las pruebas de creatinina sérica y de ABITREXATE sérico 24 horas después de haber comenzado con el ABITREXATE y al menos una vez por día hasta que los niveles de ABITREXATE estén por debajo de $5 \times 10^{-8} \text{ mol/l}$ (0.05 μM).

5. La siguiente tabla provee los lineamientos generales para la dosis de Leucovorina Cálcica basados en los niveles séricos de ABITREXATE:

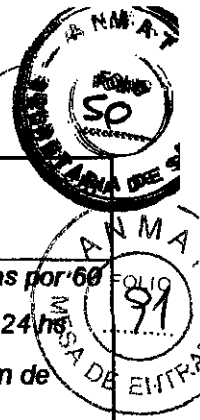
Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Edgardo Castagna
Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Laboratorios TUTEUR S.A.

Josefina L. Gaeta
JOSEFINA L. GAETA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Planes para Tratamiento de Rescate con Leucovorina Siguiendo a Altas Dosis de ABITREXATE



SITUACION CLINICA	HALLAZGOS DE LABORATORIO	DOSIS Y DURACION DE LEUCOVORINA CALCICA
Eliminación Normal de ABITREXATE	ABITREXATE sérico aproximadamente 10 μM 24 hs después de la administración, 1 μM a las 48 hs y menos de 0.2 μM en 72 hs.	15 mg po, im o iv cada 6 horas por 60 horas (10 dosis comenzando 24 hs después de iniciar la perfusión de ABITREXATE).
Eliminación Demorada Tardía de ABITREXATE	Niveles séricos de ABITREXATE superiores a 0.2 μM a las 72 hs y mayores que 0.05 μM a las 96 hs de la administración.	Continuar con 15 mg p.o., i.v. o i.m. cada 6 hs hasta que los niveles de ABITREXATE sean inferiores a 0.05 μM .
Eliminación Demorada Temprana de ABITREXATE y/o Evidencia de Lesión Renal Aguda	Niveles séricos de ABITREXATE de 50 μM o mayores a las 24 hs o 5 μM o mayores 48 hs después de las administración; o un aumento del 100% o más en los niveles de creatinina sérica 24 hs. después de la administración de ABITREXATE (p. ej., aumento de 0.5 mg/dl a un nivel de 1.0 mg/dl o mayor).	150 mg i.v. cada 3 hs, hasta que los niveles de ABITREXATE sean menores que 1 μM ; luego 15 mg i.v. cada 3 horas, hasta que los niveles de ABITREXATE sean menores que 0.05 μM .

Los pacientes que experimenten una eliminación demorada temprana de ABITREXATE son pasibles de desarrollar una insuficiencia renal oligúrica irreversible. Además de la terapia apropiada con Leucovorina, estos pacientes requieren hidratación continua, alcalinización de la orina y un monitoreo estrecho del estado de los electrolitos y fluidos hasta que los niveles séricos del ABITREXATE sean inferiores a 0.05 μM y se haya resuelto la insuficiencia renal.

6. Algunos pacientes tendrán anomalías en la eliminación del ABITREXATE o anomalías en la función renal siguiente a la administración de ABITREXATE que son significativas, pero menos severas que aquellas descritas en la tabla. Estas anomalías pueden asociarse o no con una toxicidad clínica significativa. Si se observara una toxicidad clínica significativa, el rescate con Leucovorina debe ser extendido durante 24 horas adicionales (total de 14 dosis durante 84 horas) en los cursos posteriores de terapia. La posibilidad que el paciente esté tomando otros medicamentos que interactúen con el ABITREXATE (p. ej. medicamentos que puedan interferir con la unión del ABITREXATE a la albúmina sérica o con la eliminación) debe ser siempre reconsiderada cuando se observen anomalías de laboratorio o toxicidades clínicas.

Deterioro de la Función Hepática

Si la bilirrubina está entre los valores de 3 y 5 o la aspartato aminotransferasa (ASAT) presenta niveles superiores a 180, la dosis debe ser reducida en un 25%. Si los valores de la bilirrubina son mayores que 5, la dosis debe omitirse.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

laboratorios TUTEUR S.A.
JOSEFINA I. BAETA
FARMACEUTICA

PRECAUCIONES FARMACEUTICAS

Las preparaciones de ABITREXATE deben ser conservadas a temperatura ambiente protegidas de la luz solar directa.

Reconstitución del ABITREXATE, Polvo Liofilizado para Inyectable:

El Polvo Liofilizado de ABITREXATE para Inyectable debe ser reconstituido inmediatamente antes de utilizarse por adición de 20 ml de Agua Estéril Inyectable, sin conservadores. Las soluciones reconstituidas de Polvo Liofilizado de ABITREXATE para Inyectable (con conservadores) pueden conservarse a temperatura ambiente durante 24 horas, protegidas de la luz.

Dilución de ABITREXATE Inyectable

La Solución de ABITREXATE Inyectable diluida con Solución de Cloruro de Sodio al 0.9% o con Solución de Dextrosa Inyectable al 5% es estable por 24 horas. Cualquier solución no utilizada debe ser desechada. No debe mezclarse otras drogas con el ABITREXATE en el mismo recipiente de perfusión. (ver también DOSIS Y ADMINISTRACION)

SOBREDOSIS

Manifestaciones

Estas incluyen ulceración, sangrado, diarrea o depresión marcada del sistema hematopoyético.

Tratamiento

La Leucovorina (factor citovororum) se utiliza para neutralizar los efectos tóxicos. Se recomienda administrar la Leucovorina tan pronto como sea posible. A medida que aumenta el intervalo de tiempo entre la administración y el rescate con Leucovorina, disminuye la efectividad de la Leucovorina para contrarrestar la toxicidad hematológica.

La Leucovorina puede administrarse de la siguiente manera: 10 mg/m² por vía oral o inicialmente parenteral, seguido por 10 mg/m² por vía oral cada 6 horas durante 72 horas. El rescate con Leucovorina comienza generalmente dentro de 24 horas de la administración del antifolato. Si después de las 24 horas siguientes a la administración de ABITREXATE, la creatinina sérica presenta un 50% o más por encima del valor previo al tratamiento con ABITREXATE, inmediatamente se debe aumentar la dosis de Leucovorina a 100 mg/m² cada 3 horas hasta que los niveles séricos de ABITREXATE estén por debajo de 5 x 10⁻⁸ mol/l.

La hemoperfusión con Carbón puede disminuir los niveles séricos del ABITREXATE; en un paciente que recibió una sobredosis de ABITREXATE intratecal, se utilizó una perfusión ventriculolumbar.

En los casos de una sobredosis masiva, puede ser necesario la hidratación y alcalinización urinaria para evitar la precipitación de ABITREXATE y sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal mejoran la eliminación del ABITREXATE.

MANIPULACION Y ELIMINACION

Como con todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones especiales para la manipulación y eliminación seguras.

1. Solamente el personal entrenado debe manipular la droga. Las mujeres embarazadas no deben estar involucradas en el proceso de manipulación.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Laboratorios TUTEUR S.A.
JOSEFINA L. GAETA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



2. La manipulación debe ser realizada en un área designada, idealmente en un flujo laminar vertical (Gabinete de Seguridad Biológico - Clase II). La superficie de trabajo debe estar cubierta con un papel absorbente apoyado sobre un plástico desechable.
3. Debe llevarse una vestimenta protectora adecuada, p. ej. guantes de PVC, anteojos de seguridad, túnicas y barbijos desechables. En caso de contacto con los ojos, lavar con cantidades copiosas de agua o Solución Salina.
4. Se deben utilizar jeringas y equipos con ajuste Luer-Lock. La formación posible de aerosoles pueden reducirse utilizando agujas de gran calibre y agujas con salida de aire.
5. Todo el material no utilizado, agujas, jeringas, ampollas y otros ítems que hayan estado en contacto con drogas citotóxicas, deben ser separados, puestos en bolsas de polietileno con doble sello e incinerados a 1000 C o más. Los desechos deben recibir un tratamiento similar. El desperdicio líquido puede arrojarse por las cañerías con cantidades copiosas de agua.

SECRETARIA DE S
FOLIO 93
ANMAT
MESA DE ENTENDIMIENTO

CONSERVACION

El ABITREXATE debe conservarse a temperatura ambiente controlada entre 15-30 C, en recipientes herméticamente cerrados, protegidos de la luz.

PRESENTACION

ABITREXATE 2.5 mg/ml. Solución Inyectable:

Ampollas de 2 ml. Envases con 1, 5 y 10 ampollas.

Frasco ampollas de 2 ml. Envases con 1, 5 y 10 frasco ampollas.

ABITREXATE 25 mg/ml. Solución Inyectable:

Ampollas de 2 ml. Cada envase contiene 1, 5 y 10 ampollas.

Frasco ampollas de 2 ml. Cada envase contiene 1, 5 y 10 frasco ampollas.

Frasco ampollas de 4, 8 y 20 ml. Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

Frascos de Perfusión de 40 ml y 200 ml. Cada envase contiene 1 frasco de perfusión.

ABITREXATE 100 mg/ml. Solución Inyectable:

Frasco Ampollas de 10 y 50 ml. Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

ABITREXATE 50 mg. Polvo Liofilizado para Inyectable:


Frasco Ampollas de 50 mg (con conservadores). Cada envase contiene 1, 5 y 10 frasco ampollas.


Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud y Acción Social. Certificado N° 42.101

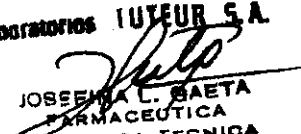
Elaborado por: ABIC Ltd. - TEVA Group, Israel.

Comercializado por: Laboratorio TEVA-TUTEUR S.A., Juan de Garay 848, Buenos Aires.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Gastag
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Laboratorio TUTEUR S.A.

JOSEFINA L. GAETA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA




PROYECTO DE ROTULO

Medicamento Aprobado por Ministerio de Salud y Acción Social Certificado Nro: 42101	Lote Nro: Vto: 24 meses
<p>Envase con XX ampollas o frascos ampollas</p> <p>ABITREXATE 5 mg / 2 ml METOTREXATE 5 mg / 2 ml</p> <p>Industria de Israel Solución Inyectable</p> <p>VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA</p> <p><i>Cada 1 ml contiene: Metotrexate 2.5 mg , Cloruro de Sodio y agua para inyección</i></p> <p><i>Para uso intravenoso, intrarterial e intratecal</i></p> <p><i>Proteger de la luz y conservar a una temperatura inferior a 25 C</i></p>	
Elaborado por: TEVA PHARMACEUTICAL IND Ltd, Israel Comercializado por: TUTEUR SACIFIA. Av. Juan de Garay 848, Bs. As. Argentina Dirección Técnica : Josefina L. Gaeta , Farmacéutica	

XX = 1, 5 y 10 Frascos Ampollas o Ampollas


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Laboratorios TUTEUR S.A.

JOSEFINA L. GAETA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA




Medicamento Aprobado por Ministerio de Salud y Acción Social Certificado Nro: 42101	Lote Nro: Vto: 36 meses
<p>Envase con XX ampollas o frascos ampollas</p> <p>ABITREXATE 50 mg / 2 ml</p> <p>METOTREXATE 50 mg / 2 ml</p> <p>Industria de Israel Solución Inyectable</p> <p>VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA</p> <p><i>Cada 1 ml contiene: Metotrexate 25 mg , Cloruro de Sodio y agua para inyección</i></p> <p><i>Para uso intravenoso, intrarterial e intratecal</i></p> <p><i>Proteger de la luz y conservar a una temperatura inferior a 25 C</i></p>	
Elaborado por: TEVA PHARMACEUTICAL IND Ltd, Israel Comercializado por: TUTEUR SACIFIA. Av. Juan de Garay 848, Bs. As. Argentina Dirección Técnica : Josefina L. Gaeta , Farmacéutica	

XX = 1, 5 y 10 Frascos Ampollas o Ampollas


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Laboratorios TUTEUR S.A.

JOSEFINA L. GAETA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA