

Artrait® SC

Metotrexato 15 y 20 mg

Solución inyectable

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA - INDUSTRIA ARGENTINA.

FORMULA CUALI CUANTITATIVA:

Artrait® 15 mg/0,6 ml, frascos ampolla: Cada frasco-ampolla contiene: Metotrexato (como Sal Sódica) 15 mg, excipientes: Cloruro de Sodio, Hidróxido de Sodio c.s.p pH 8,9, Agua para inyectables, c.s.p 0,6 ml.

Artrait® 20 mg/0,8 ml, frascos ampolla: Cada frasco ampolla contiene: Metotrexato (como Sal Sódica) 20 mg, excipientes Cloruro de Sodio, Hidróxido de Sodio c.s.p pH 8,9, Agua para inyectables, c.s.p 0,8 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Antimetabolito.

Clasificación ATC L01 BA01.

PROPIEDADES.

El metotrexato inhibe la enzima reductasa del ácido dihidrofólico. Los dihidrofolatos deben ser reducidos a tetrahidrofolatos por su enzima antes que puedan ser utilizados como portadores de grupos de un carbono en la síntesis de nucleótidos de la purina y timidilato. Por lo tanto, metotrexato interfiere con la síntesis, reparación y replicación celular del ADN. Los tejidos activamente proliferativos como las células malignas, médula ósea, células fetales, mucosa bucal e intestinal, y células de la vejiga urinaria son en general más sensibles a este efecto del metotrexato. Cuando la proliferación celular en los tejidos malignos es mayor que en la mayoría de los tejidos, metotrexato puede deteriorar el crecimiento maligno sin daño irreversible para los tejidos normales.

El mecanismo de acción en la artritis reumatoidea se desconoce; podría afectar la función inmune. Dos informes describen la inhibición in vitro de metotrexato de la absorción del precursor del ADN por células mononucleares estimuladas y otros describen, en poliartritis en animales, la corrección parcial por metotrexato de la hipo-respuesta de células del bazo y la producción suprimida de IL-2. No obstante, otros estudios no han podido demostrar efectos similares. En pacientes con artritis reumatoidea, los efectos de metotrexato sobre la inflamación y sensibilidad de las articulaciones pueden ser observados ya desde las 3 a 6 semanas. Aunque el metotrexato mejora claramente los síntomas de inflamación (dolor, hinchazón, rigidez), no hay evidencia que produzca remisión de la artritis reumatoidea ni que tenga efecto beneficioso sobre erosiones óseas y otros cambios radiológicos que resulten en el uso deteriorado de las articulaciones, incapacidad funcional y deformación. La mayoría de los estudios de metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea son de plazo relativamente corto (3-6 meses). Datos limitados sobre estudios prolongados indican que se mantiene una mejoría inicial durante 2 años como mínimo



con la terapia continuada. En psoriasis, el ritmo de producción de las células epiteliales en la piel está generalmente aumentado sobre la piel normal. Esta diferencia en los ritmos de proliferación es la base del uso de metotrexato para controlar los procesos psoriásicos.

FARMACOCINÉTICA.

Distribución. El metotrexato compete con los folatos reducidos por el transporte activo a través de las membranas celulares por medio de un proceso simple de transporte activo mediado por el portador. Con concentraciones en suero superiores a 100 μ moles/litro, la difusión pasiva se vuelve un paso importante por el cual se logran concentraciones intracelulares efectivas.

El metotrexato en suero se une aproximadamente un 50 % a las proteínas. Los estudios de laboratorio demuestran que puede ser desplazado de la albúmina del plasma por varios compuestos incluyendo sulfonamidas, salicilatos, tetraciclinas, cloranfenicol y fenitoína.

El metotrexato no penetra la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas cuando es administrado por vía parenteral. Altas concentraciones de la droga en fluido cerebro espinal pueden ser alcanzadas por la administración intratecal. Aunque los salicilatos no interfieren con esta penetración, el tratamiento previo con prednisona redujo la penetración en las articulaciones inflamadas a nivel de las articulaciones normales.

Metabolismo. El metotrexato sufre metabolismo hepático e intracelular a formas poliglutamadas que pueden ser nuevamente convertidas en metotrexato por enzimas hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa y la timidilato sintetasa. Pequeñas cantidades de poliglutamatos de metotrexato pueden permanecer en los tejidos durante períodos prolongados. La retención y prolongada duración de acción de estos metabolitos activos varían entre las diferentes células, tejidos y tumores. Una pequeña cantidad de metabolismo de 7-hidroxi metotrexato puede ocurrir a las dosis comúnmente prescritas. La acumulación de este metabolito puede volverse significativa a las altas dosis empleadas en pacientes con sarcoma osteogénico. La solubilidad acuosa de 7-hidroxi metotrexato es 3 a 5 veces inferior que la del compuesto madre.

Vida media. La vida media terminal informada para metotrexato es de aproximadamente 3 a 10 horas para pacientes que reciben tratamiento para la psoriasis o artritis reumatoidea o terapia antineoplásica de dosis bajas (menos de 30 mg/m²).

Excreción. La excreción renal es la principal vía de eliminación y es dependiente de la dosis y vía de administración. Hay limitada excreción biliar que llega al 10 % o menos de la dosis administrada. Se ha propuesto la recirculación enterohepática de metotrexato. La excreción renal ocurre por filtración glomerular y secreción tubular activa. Se ha observado eliminación no lineal debido a la saturación de la reabsorción tubular renal en pacientes psoriásicos que recibían dosis entre 7,5 y 30 mg.

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

Se ha identificado un retraso en la depuración de la droga como uno de los factores principales responsables de la toxicidad de metotrexato. Se ha postulado que la toxicidad de metotrexato para los tejidos normales depende más de la duración de la exposición a la droga que del nivel pico alcanzado. Cuando un paciente presenta retraso en la eliminación de la droga debido a función renal comprometida, una efusión del tercer espacio u otras causas, las concentraciones de metotrexato en suero pueden permanecer elevadas durante períodos prolongados. El potencial de toxicidad de regímenes de altas dosis o el retraso en la excreción son reducidos por la administración de leucovorina cálcica durante la fase final de la eliminación de metotrexato del plasma.

El control farmacocinético de las concentraciones de metotrexato en suero puede ayudar a identificar a aquellos pacientes que presentan alto riesgo de toxicidad por metotrexato y a ayudar al ajuste adecuado del dosaje de leucovorina.

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

INDICACIONES.

Psoriasis: El metotrexato está indicado en el control sintomático de la Psoriasis avanzada, recalcitrante, resistente a otras terapias, pero únicamente si se ha llegado al diagnóstico mediante biopsia. Es fundamental tener en claro que la aparición de psoriasis no se debe a una enfermedad concomitante que afecte la respuesta inmune.

Artritis reumatoidea: El metotrexato está indicado en el manejo de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa y severa, o en niños con artritis reumatoidea juvenil poliarticular, siempre y cuando estos últimos no hayan presentado mejorías en respuesta al tratamiento con AINES.

Se pueden utilizar concomitantemente con metotrexato, algunos AINES o bajas dosis de esteroides, aunque la posibilidad de toxicidad resultante de la combinación no ha sido estudiada en profundidad.

Se puede discontinuar la terapia con esteroides en aquellos pacientes que responden al tratamiento con metotrexato. El uso simultáneo de metotrexato con Oro, Penicilamina, Hidroxicloroquina, Sulfasalazina u otros agentes citotóxicos, no ha sido estudiado en profundidad, y puede aumentar la posibilidad de efectos adversos.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.

Coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares. El metotrexato deberá ser administrado por vía subcutánea en dosis de 15 a 30 mg diariamente durante 5 días. Esta dosis se puede repetir 3 a 5 veces como sea requerido, con períodos de descanso de una o más semanas entre cada curso de aplicación, hasta que aparezca cualquier signo de toxicidad. La efectividad de la terapia es ordinariamente evaluada por análisis cuantitativos en orina de 24 horas de gonadotrofina coriónica, la cual vuelve a ser normal o menor que 50 U.I. en 24 horas, usualmente luego del 3er. o 4to. curso de tratamiento, y usualmente es seguida por una completa resolución de las lesiones medibles en 4 a 6 semanas. Se recomiendan 1 ó 2 ciclos más de tratamiento con metotrexato luego de la normalización de la gonadotrofina coriónica. Luego de cada ciclo de aplicación de la droga, es fundamental asegurar el estado clínico del paciente. Se ha informado como factibles la combinación de terapia cíclica de metotrexato con otras drogas antitumorales. Debido a que una mola hidatiforme puede preceder a un coriocarcinoma, es recomendable quimioterapia profiláctica con metotrexato. El corioadenoma destruens puede ser considerado una forma invasiva de la mola hidatiforme. El metotrexato debe ser administrado en este estadio de la enfermedad en dosis similares a las recomendadas para coriocarcinoma.

Leucemia. La leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes es la que presenta mayor respuesta a la quimioterapia. En pacientes adultos, la remisión clínica es más dificultosa de obtener y es muy común una posterior recaída. El metotrexato solo o en combinación con esteroides fue usado inicialmente para inducir la remisión de leucemias agudas linfoblásticas. Las terapias con corticosteroides más recientes en combinación con otras drogas antileucémicas o en combinaciones cíclicas incluyendo metotrexato, aparentemente producen una remisión más rápida y efectiva. Cuando fue usado para inducción en dosis de 3,3 mg/m², en combinación con prednisona 60 mg/m², en forma diaria, se produjo remisión en el 50 % de los pacientes tratados, en un período de 4 a 6 semanas. El metotrexato en combinación con otros agentes es la droga de elección para mantener la seguridad de remisión inducida por drogas. Cuando se logra la remisión y se tuvieron en cuenta los cuidados de soporte que aseguraron un estado clínico general de alivio, se deberá comenzar la terapia de mantenimiento administrando metotrexato

2 veces semanalmente por vía subcutánea en dosis de 30 mg/m²/semana. Si llega a ocurrir una recaída, se puede obtener usualmente una reanudación de la remisión repitiendo el régimen de inducción inicial.

1.- Psoriasis y artritis reumatoidea. Los pacientes deberán estar bien informados de los riesgos involucrados y estar bajo constante supervisión médica (ver Precauciones). Se deberá realizar al paciente antes, durante y luego de comenzar el tratamiento un historial de la función renal, hepática, hematológica y pulmonar, revisión clínica y análisis de laboratorio (ver Precauciones). Se deberán tomar precauciones para evitar la concepción durante la terapia con metotrexato (ver Precauciones y Contraindicaciones). Se deberá administrar inicialmente una dosis de prueba antes del tratamiento regular para minimizar los efectos de sensibilidad y reacciones adversas (ver Reacciones Adversas). La máxima mielosupresión ocurre usualmente a los 7 a 10 días.

2.- Psoriasis. La dosis de comienzo recomendada es 10 a 25 mg/semana como única dosis por vía subcutánea y, hasta que se logre una adecuada respuesta, 2,5 mg/12 horas (3 dosis). Las dosis a dar en cada una de las opciones pueden ser gradualmente ajustadas hasta obtener una respuesta clínica adecuada; puede llegar hasta 30 mg/semana. Una vez obtenida la respuesta clínica óptima, puede ser reducida hasta la mínima cantidad de droga a administrar con los períodos más largos posibles de descanso. El uso de metotrexato permite retornar a la terapia tópica.

3.- Artritis reumatoidea. La dosis inicial de arranque puede ser una única dosis semanal de 7,5 mg ó 2,5 mg/12 horas (3 dosis) por semana. La dosis a dar en cada una de las dos opciones puede ser gradualmente ajustada hasta obtener una respuesta clínica adecuada, pudiendo llegar hasta 15-20 mg/semana. Una vez obtenida la respuesta clínica óptima, cada una de las dos opciones de administración puede ser reducida hasta la mínima cantidad de droga a administrar con los períodos más largos posibles de descanso.

La respuesta terapéutica usualmente comienza entre las 3 a 6 semanas y el paciente puede continuar con 12 semanas más. La duración óptima del tratamiento no es conocida.

Los estudios realizados a largo plazo determinaron que el tratamiento deberá mantenerse en forma continua por lo menos dos años. Cuando el tratamiento con metotrexato es discontinuado, la artritis usualmente empeora entre las 3 a 6 semanas.

CONTRAINDICACIONES.

Cuando se lo administra a embarazadas puede ocasionar muerte fetal o efectos teratogénicos. El metotrexato está contraindicado en embarazadas. Las mujeres con potencial de embarazo no deben comenzar el tratamiento con metotrexato hasta tanto no se tenga la seguridad de que no exista el mismo, y se le informe cuidadosamente de los riesgos en el feto si ella se embaraza durante el tratamiento. Se deberá evitar el embarazo si cualquiera de los padres está en tratamiento con metotrexato y hasta por lo menos después de 3 meses de terminado el tratamiento en el hombre y durante por lo menos después de un ciclo ovulatorio en la mujer (ver Advertencias).

El metotrexato está contraindicado en las mujeres que amamantan debido al potencial de serias reacciones adversas en el niño que la ingiera por el pasaje a la leche materna de metotrexato. Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea, alcohólicos, con enfermedades hepáticas alcohólicas u otras enfermedades hepáticas no deberán recibir metotrexato.

Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea que presenten evidencia concreta o de laboratorio de síndrome de inmunodeficiencia no deberán recibir metotrexato.

Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea que presenten discrasias sanguíneas, tales como hipoplasia medular, leucopenia, trombocitopenia, o anemia significativa no deberán recibir metotrexato.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a metotrexato no deberán recibir la droga.

PRECAUCIONES.

Generales. El metotrexato presenta potencialmente toxicidades serias (ver **ADVERTENCIAS**). Los efectos tóxicos pueden estar relacionados en frecuencia y severidad a la dosis o frecuencia de administración, pero se han visto a todas las dosis. Debido a que éstos pueden aparecer en cualquier momento de la terapia, es necesario seguir cuidadosamente al paciente. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se las detecta tempranamente.

Cuando tales reacciones ocurran, la droga deberá ser reducida en dosis o discontinuada y se deberán tomar medidas correctivas apropiadas. Si fuera necesario, éstas pueden incluir el uso de la leucovorina cálcica (ver **SOBREDOSIFICACIÓN**). Si se restituye la terapia con metotrexato, se deberá realizar con suma precaución, con una adecuada consideración de posteriores necesidades para la droga, y con un mayor cuidado para alertar ante la recurrencia de la toxicidad.

La farmacología clínica de metotrexato no ha sido bien estudiada en individuos ancianos. Debido a que en esta población existe disminución de las funciones hepática y renal así como de la concentración de folatos, se deberá considerar una disminución de la dosis, y estos pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados por tempranos signos de toxicidad.

Se le deberá informar al paciente sobre los signos tempranos y síntomas de toxicidad, de la necesidad de ver a su médico rápidamente si ellos ocurren, y de la necesidad de un seguimiento profundo, incluyendo ensayos de laboratorio periódicos para monitorear la posible aparición de toxicidad. Los pacientes deberán ser informados de los potenciales riesgos y beneficios en el uso de metotrexato. Los riesgos de efectos sobre la reproducción deberán ser discutidos con los pacientes de ambos sexos.

Ensayos de laboratorio. Los pacientes bajo tratamiento con metotrexato deberán ser monitoreados cuidadosamente para poder detectar los efectos tóxicos rápidamente.

Los estudios básicos a realizar incluyen un hemograma completo con diferenciación y recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, ensayos funcionales renales, y chequeo por rayos X.

Durante la terapia de artritis reumatoidea y psoriasis, se recomienda el monitoreo de los siguientes parámetros: hematología por lo menos mensualmente, función renal y hepática cada mes ó 3 meses. Durante la dosis inicial o de cambio o durante períodos de incremento de riesgos de elevación de metotrexato en sangre (por ej. deshidratación), se deberá indicar un monitoreo más intenso. No se ha establecido una relación entre los ensayos de la función hepática anormales y fibrosis o cirrosis hepática.

Se han observado ensayos de función hepática anormales transitorios frecuentemente luego de la administración de metotrexato y no son causa usualmente para modificar la terapia con el medicamento.

Ensayos de la función hepática anormales persistentes justo antes de la dosificación y/o depresión de la albúmina sérica pueden ser indicadores de toxicidad hepática seria y requieren evaluación.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad. No existen datos controlados de los riesgos de neoplasias con metotrexato.

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

Asegurar el potencial carcinogénico de metotrexato es complicado debido a evidencias conflictivas del incremento de los riesgos de ciertos tumores en artritis reumatoidea. Los beneficios se deberán sopesar contra estos riesgos potenciales antes del uso de metotrexato solo o en combinación con otras drogas, especialmente en niños y adultos jóvenes.

El metotrexato causa embriotoxicidad, abortos, y defectos fetales en humanos. También causó dificultad en la fertilidad, oligospermia y disfunción menstrual en humanos durante y luego de un corto período de terminada la terapia.

Uso durante el embarazo y la lactancia. Para psoriasis y artritis reumatoidea, el metotrexato está comprendido en la categoría X.

ADVERTENCIAS.

Este medicamento deberá ser prescripto únicamente por profesionales médicos con conocimiento y experiencia en terapias antimetabólito.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas tóxicas (y eventualmente fatales):

El metotrexato deberá utilizarse únicamente en pacientes con psoriasis o artritis reumatoidea severa, recalcitrante, que no ha respondido a otros tratamientos.

Se han reportado muertes en pacientes que han utilizado metotrexato en casos de psoriasis y artritis reumatoidea.

Los pacientes deberán ser monitoreados de cerca, a fines de detectar toxicidad hepática, renal y de la médula ósea.

Los pacientes deberán ser informados de los riesgos que conlleva este tratamiento por parte de su médico, quien además deberá estar al cuidado y servicio de cada paciente.

Se han reportado casos de muerte fetal y/o anomalías congénitas al utilizar metotrexato. Por lo tanto, no es recomendable utilizar este medicamento en pacientes embarazadas o con posibilidad de embarazo, salvo que haya evidencia clínica suficiente que demuestre que el beneficio supera al riesgo. Mujeres embarazadas con psoriasis o artritis reumatoidea, no deben recibir metotrexato.

La eliminación de metotrexato está disminuida en pacientes con función renal anormal, ascitis y/o efusión pleural. Estos pacientes deben ser monitoreados ante la eventual aparición de toxicidad. Pueden también necesitar reducir la dosis de metotrexato o en algunos casos, suspender el tratamiento.

Se ha observado supresión de la actividad de la médula ósea, anemia aplásica y toxicidad gastrointestinal en pacientes que han recibido concomitantemente metotrexato y AINES.

El metotrexato es causal de hepatotoxicidad, cirrosis y fibrosis, pero generalmente luego de un uso prolongado. Se ha observado un aumento agudo de las transaminasas hepáticas. Estas suelen ser transitorias y asintomáticas, y no parecen tener relación con una eventual enfermedad hepática.

Una biopsia hepática luego de un uso prolongado de metotrexato, puede mostrar cambios histológicos, habiéndose reportado casos de cirrosis y/o fibrosis. En pacientes con psoriasis, estas lesiones pueden aparecer sin síntomas o signos de función hepática deteriorada. Es por ello que es recomendable realizar biopsias periódicas en pacientes con psoriasis que se encuentran bajo un tratamiento prolongado con metotrexato.

En pacientes con artritis reumatoidea, previo a una cirrosis y/o fibrosis, suelen observarse síntomas y signos de función hepática comprometida.

El metotrexato puede causar lesiones pulmonares, dentro de las cuales se encuentra la neumonitis intersticial crónica, que puede aparecer bruscamente en cualquier etapa del tratamiento, incluso a bajas dosis. No es siempre reversible, habiéndose reportado muertes.

Síntomas de enfermedad pulmonar, como tos seca persistente, no productiva, pueden requerir interrupción del tratamiento y una subsiguiente investigación.

Se han reportado casos de diarrea severa y estomatitis ulcerosa, que han obligado a suspender el tratamiento; de lo contrario puede evolucionar a enteritis hemorrágica y posterior muerte por perforación intestinal.

Se han observado casos de linfomas malignos, que han entrado en remisión una vez suspendido el tratamiento con metotrexato, particularmente si se trataba de dosis bajas.

En caso de que no se produzca la remisión luego de interrumpir el tratamiento, se deberá consultar con un oncólogo para determinar el tratamiento adecuado.

Como otras drogas citotóxicas, el metotrexato puede inducir un Síndrome de Lisis Tumoral en pacientes con tumores de alto índice de crecimiento.

Se han reportado severas reacciones dérmicas al tratamiento con metotrexato, incluso fatales en algunos casos, sea cual fuere la vía de administración.

Pueden presentarse casos de infecciones oportunistas fatales, especialmente Neumonitis por *Pneumocystis carinii*.

La administración de metotrexato junto a un régimen de radioterapia, puede aumentar el riesgo de osteonecrosis y/o necrosis de tejidos blandos.

REACCIONES ADVERSAS.

En general la incidencia y severidad de las reacciones adversas agudas están relacionadas con la dosis y frecuencia de la administración. Las reacciones más serias están descritas más adelante, divididas según cada sistema orgánico.

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas incluyen estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas, y dolor abdominal. Otras reacciones frecuentemente informadas fueron malestares, fatiga, fiebre intermitente, vértigos y disminución de la resistencia a las infecciones.

Otras reacciones adversas son las que se describen a continuación.

Sistema gastrointestinal. Gingivitis, faringitis, estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, hematemesis, melena, sangrado y ulceración gastrointestinal, enteritis.

Sistema pulmonar. Muerte por neumonitis intersticial, enfermedades crónicas obstructivas pulmonares.

Piel. Rash eritematoso, prurito, urticaria, fotosensibilidad, cambios pigmentarios, alopecia, equimosis, telangiectasias, acné, forunculosis.

Sistema urogenital. Nefropatías severas o fallas renales, azotemia, cistitis, hematuria, ovogénesis o espermatogénesis defectiva, oligospermia transitoria, disfunción menstrual, descarga vaginal, infertilidad, abortos, defectos fetales.

Otras reacciones raras relacionadas o atribuidas al uso de metotrexato. Artralgia/mialgia, diabetes, osteoporosis y muerte repentina. Se han informado pocos casos de reacciones anafilactoideas.

Reacciones adversas en el tratamiento de artritis reumatoidea.

- *De mayor incidencia:* tests de la función hepática elevados, náuseas, vómitos.

- *De incidencia menor:* estomatitis, trombocitopenia (recuento de plaquetas menor de 100.000/mm³).

- *De incidencia rara:* rash, prurito, dermatitis, diarrea, alopecia, leucopenia, pancitopenia, vértigos. Otras reacciones menos comunes incluyen disminución del hematocrito, infección del tracto superior respiratorio, anorexia, artralgia, dolor torácico, tos, disuria, molestia visual, epistaxis, fiebre, infección, tinnitus, descarga vaginal.

Reacciones adversas en el tratamiento de psoriasis. Son similares a las informadas en artritis reumatoidea salvo la aparición de alopecia, fotosensibilización, quemaduras en las lesiones de la piel.

Interacciones medicamentosas.

Se deberá tener precaución en el uso de salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos con bajas dosis de metotrexato.

En estudios realizados con modelos animales se observó que estas drogas reducen la secreción tubular de metotrexato aumentando su toxicidad. Estudios de metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea que no han tenido en cuenta la potencial interacción, generalmente han usado en forma conjunta antiinflamatorios no esteroideos, sin problemas aparentes. Hay que tener en cuenta que la dosis usual en este tipo de tratamiento (7,5 mg a 15 mg/semana) es mucho menor que la usada en psoriasis y que la administración por períodos prolongados puede conducir a una toxicidad no esperada.

El metotrexato se une parcialmente a albúminas séricas y la toxicidad se puede incrementar debido a un desplazamiento de ciertas drogas tales como salicilatos, fenilbutazona, fenitoina y sulfonamidas. El transporte tubular renal está también disminuido por probenecid; el uso de metotrexato con estas drogas deberá ser cuidadosamente monitoreado.

Los antibióticos orales tales como tetraciclinas, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro, pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato o interferir con la circulación enterohepática por inhibición de la flora intestinal y supresión del metabolismo de la droga por bacterias.

Las preparaciones de vitaminas que contengan ácido fólico o sus derivados pueden disminuir la respuesta a la administración sistemática de metotrexato. Altas dosis de leucovorina pueden reducir la eficacia de la administración intratecal de metotrexato.

Los estados de deficiencia de folatos pueden incrementar la toxicidad de metotrexato. Se ha informado en pocas ocasiones la supresión de la médula ósea por la asociación sulfametoxazol/trimetoprima en pacientes que recibían metotrexato, probablemente por un efecto antifolato aditivo.

SOBREDOSIS.

La leucovorina está indicada para disminuir la toxicidad y contrarrestar los efectos de una sobredosis accidental en la administración de metotrexato. La administración de leucovorina deberá ser realizada lo más rápido posible. A medida que se aumenten los tiempos entre la administración de leucovorina y metotrexato, la efectividad del primero decrece. Es necesario monitorear la concentración sérica de metotrexato para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con leucovorina.

En caso de sobredosis masiva, serán necesarias, para prevenir la precipitación de metotrexato y/o sus metabolitos en el túbulo renal, hidratación y alcalinización urinaria. Se ha observado que tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal aumentan la eliminación de metotrexato.

En caso de sobredosis, comunicarse inmediatamente con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / (011) 4962-2247

Unidad de Toxicología del Hospital Posadas: (011) 4658-7777.

PRESENTACIONES.

15 mg: Envases x 4 frascos ampolla.

20 mg: Envases x 4 frascos ampolla.

Artrait® SC

Metotrexato 15 y 20 mg

Solución inyectable

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA - INDUSTRIA ARGENTINA.

LEA LA INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE QUE ACOMPAÑA EL PRODUCTO ARTRAIT® SC SOLUCIÓN INYECTABLE ANTES DE COMENZAR A UTILIZARLO Y CADA VEZ QUE REPITA LA RECETA. PUEDE HABER NUEVA INFORMACIÓN. EL FOLLETO NO REEMPLAZA LA CONSULTA MÉDICA SOBRE SU CONDICIÓN MÉDICA O SOBRE SU TRATAMIENTO. ESTE MEDICAMENTO LE HA SIDO PRESCRIPTO ÚNICAMENTE A USTED. NO LE DÉ A NADIE MÁS NI LO USE PARA OTRAS ENFERMEDADES.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO LEA DETENIDAMENTE TODO ESTE PROSPECTO

- Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo.
- Si tiene alguna duda adicional, consulte con su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otros. Puede dañarlos, aún si sus síntomas son iguales a los suyos.
- Si alguno de los efectos secundarios empeora, o si apareciera cualquier efecto secundario no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

ESTE PROSPECTO CONTIENE:

1. Qué es ARTRAIT® SC solución inyectable y para qué se usa.
2. Antes de usar . ARTRAIT® SC solución inyectable.
3. Cómo debo administrar ARTRAIT® SC solución inyectable.
4. Posibles efectos adversos.
5. Cómo conservar ARTRAIT® SC solución inyectable.
6. Más información.
7. Cuáles son los ingredientes que componen ARTRAIT® SC solución inyectable.

1.- ¿QUÉ ES ARTRAIT® SC SOLUCIÓN INYECTABLE Y PARA QUÉ SE USA?

ARTRAIT® SC solución inyectable es un medicamento que contiene la sustancia activa Metotrexato.

El metotrexato es un medicamento anti-metabolito (medicamento que afecta a la forma en que las células del cuerpo a crecen) e inmunosupresor (medicamento que reduce la actividad del sistema inmune).

El metotrexato se utiliza para tratar la psoriasis grave (una enfermedad de la piel con parches engrosadas de piel roja inflamada, a menudo cubierto por escamas plateadas), cuando no ha respondido a otros tratamientos.

El metotrexato está indicado en el manejo de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa y severa, o en niños con artritis reumatoidea juvenil poliarticular, siempre y cuando estos últimos no hayan presentado mejorías en respuesta al tratamiento con AINES.

2.- ANTES DE USAR ARTRAIT® SC

No se le dará ARTRAIT® SC inyección si :

- es alérgico (hipersensible) al metotrexato o cualquiera de los demás componentes de la fórmula,
 - tiene problemas renales o hepáticos significativos,
 - han dicho que tiene (o cree que tiene) un trastorno de la sangre tales como los bajos niveles de glóbulos blancos, glóbulos rojos (anemia) o plaquetas,
 - tiene cualquier tipo de infección,
 - su sistema inmunológico no está funcionando tan bien como debería.
- Dígale a su médico si cualquiera de lo anterior se aplica a usted antes de utilizar este medicamento.

Tenga especial cuidado con ARTRAIT® SC si :

- tiene úlcera de estómago o colitis ulcerosa (inflamación y ulceración de los intestinos),
- tiene una infección,
- tiene problemas renales leves,
- tiene una condición médica que causa una acumulación de líquido en el revestimiento de sus pulmones o en el abdomen (el fluido deberá ser drenado antes de iniciar el tratamiento con metotrexato),
- le están realizando radioterapia (riesgo de daños en los tejidos y el hueso se puede aumentar),
- va a recibir algún tipo de vacuna.

Dígale a su médico si cualquiera de lo anterior se aplica a usted antes de utilizar este medicamento. Cuidados especiales también se tendrá en los niños, los ancianos y en las personas que están en una mala condición física.

Infórmele a su médico sobre todas las medicinas que toma.

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Hay algunos medicamentos que no deben tomarse conjuntamente y otros medicamentos que pueden necesitar un cambio de dosis si se toman conjuntamente. Informe siempre a su médico, si, además de ARTRAIT® SC, está tomando algunos de los medicamentos siguientes:

- medicamentos no esteroideos anti-inflamatorios por ejemplo, ibuprofeno (medicamentos tomados para el alivio del dolor),
- aspirina o medicamentos similares (conocidos como salicilatos),
- omeprazol, esomeprazol y pantoprazol (medicamentos utilizados para reducir el producción de ácido del estómago),
- diuréticos,
- medicamentos para la diabetes (incluyendo insulina),
- antibióticos como las penicilinas, sulfonamidas, cotrimoxazol, trimetoprima, tetraciclina, cloramfenicol y ácido para-aminobenzoico,
- fenitoína (medicamento de uso frecuente para tratar la epilepsia),
- suplementos vitamínicos que contienen ácido fólico,
- probenecid (medicamento utilizado para tratar la gota),
- óxido nitroso (utilizado para la anestesia general y el alivio del dolor),
- retinoides, como acitretina (un medicamento utilizado para tratar la psoriasis) o isotretinoína (usados para tratar el acné severo),

- otros medicamentos que pueden causar daño a los riñones,
- otros medicamentos que pueden causar daño al hígado,
- vacunas de virus vivos,
- mercaptopurina (medicamento utilizado en el tratamiento de cáncer de células de la sangre),
- teofilina (medicamento utilizado en el tratamiento del asma).

EL USO DE METOTREXATO DE INYECCIÓN Y EL CONSUMO DE ALCOHOL

No beba alcohol mientras esté en tratamiento con metotrexato, el alcohol aumenta el riesgo de daño hepático.

Embarazo y lactancia

Dígale a su médico si usted está embarazada, tratando de quedar embarazada, en período de lactancia antes de utilizar este medicamento.

Este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo.

Las madres no deben amamantar durante el tratamiento con metotrexato.

Debido al riesgo de defectos de nacimiento, la concepción debe evitarse durante el tratamiento con metotrexato y durante al menos 6 meses después de suspender el tratamiento.

Pregúntele a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas si experimenta cualquier efecto secundario (por ejemplo, mareos, somnolencia o visión borrosa), que puede disminuir su capacidad para hacerlo.

3.- ¿CÓMO DEBO ADMINISTRAR ARTRAIT® SC ?

Utilice ARTRAIT® SC solución inyectable exactamente como se lo prescribieron.

Este medicamento debe ser administrado por vía subcutánea.

Su médico le indicará la dosis correcta ARTRAIT® SC solución inyectable para usted y cómo se la debe aplicar.

La dosis de ARTRAIT® SC solución inyectable que le ha asignado su médico dependerá de la enfermedad a tratar.

Antes de iniciar el tratamiento, su médico puede realizar exámenes de sangre para verificar los niveles de células de su sangre, y también para comprobar el buen funcionamiento de los riñones y el hígado.

También puede solicitar una radiografía de tórax. Otras pruebas también se pueden hacer durante y después del tratamiento.

4.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS CON ARTRAIT® SC ?

Efectos adversos graves

Si observa cualquiera de las siguientes situaciones, informe a su médico de inmediato:

- reacción alérgica grave - usted puede experimentar una erupción cutánea con picazón repentina (urticaria), hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta (que puede causar dificultad para tragar o respirar), y usted puede sentir que se va a desmayar,
- inflamación del pulmón con disnea - usted puede desarrollar una tos persistente, experimentar dolor o dificultad para respirar, o llegar a ser sin aliento,
- los síntomas de una infección, por ejemplo, fiebre, escalofríos, dolores musculares, dolor de garganta,
- sangrado inesperado por ejemplo, encías sangrantes, sangre en la orina o en el vómito o la aparición de hematomas inesperados o los vasos sanguíneos rotos,
- heces alquitranadas,
- dolor en la boca, sobre todo si usted tiene un número de úlceras o ampollas en el interior de la boca o en la lengua,
- erupciones en la piel o ampollas en las superficies de los ojos, la nariz, la vagina o el ano),

- diarrea,
- debilidad en un lado del cuerpo,
- debilidad en las piernas que se extiende a las extremidades superiores y la cara, lo que puede resultar en parálisis,
- dolor abdominal, heces grasas, vómitos,
- dolor en el pecho (que puede ser debido a problemas cardíacos o pulmonares).

Estos son los efectos secundarios graves. Es posible que necesite atención médica urgente.

Efectos adversos leves a moderados

Si observa cualquiera de las siguientes situaciones, informe a su médico tan pronto como sea posible:

- presión arterial baja (usted puede sentirse débil),
- visión borrosa,
- mareo,
- dificultad / imposibilidad de hablar,
- debilidad muscular,
- siente la necesidad de beber más de lo habitual (diabetes),
- huesos anormalmente fácilmente rotos (osteoporosis),
- dolor o enrojecimiento de los vasos sanguíneos (vasculitis),
- picazón, contusiones, forúnculos,
- aumento de la sensibilidad a la luz solar,
- acné,
- color amarillento de la piel y la esclerótica de los ojos (ictericia),
- dolor en el estómago, caderas o el abdomen,
- puede que tenga que orinar con más frecuencia de lo normal, lo que puede ser doloroso (cistitis),
- dolores de cabeza,
- somnolencia,
- sensación general de cansancio o malestar,
- disminución del apetito, sensación de malestar,
- períodos irregulares en las mujeres,
- pérdida de cabello,
- efectos sobre el aprendizaje y la memoria,
- zumbido en los oídos,
- dolor articular y muscular,
- coágulo de sangre que causa dolor, hinchazón o enrojecimiento (cerebral, venosa profunda, la retina vena o vena arterial),
- alteraciones del estado de ánimo,
- inflamación de los pulmones, lo que provoca falta de aliento, tos,
- culebrilla (herpes zóster),

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

Efectos sobre la fertilidad

El tratamiento con metotrexato puede reducir la fertilidad en hombres y mujeres. La fertilidad vuelve a la normalidad después de suspender el tratamiento con metotrexato.

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

5.- ¿CÓMO DEBO CONSERVAR ARTRAIT® SC ?

Conserve ARTRAIT® SC solución inyectable a temperatura ambiente , entre 15° y 30°C, al abrigo de la luz.

Deseche de manera segura ARTRAIT® SC una vez que el producto haya expirado.

Mantenga ARTRAIT® SC y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6.- MÁS INFORMACIÓN SOBRE ARTRAIT® SC:

A veces los medicamentos se prescriben para condiciones que no se mencionan en los prospectos con Información para el Paciente. No utilice ARTRAIT® SC solución inyectable para una condición para la cual no se lo haya prescrito.

Este prospecto sintetiza la información más importante sobre ARTRAIT® SC . Si Ud. desea obtener más información hable con su médico. Ud. también le puede preguntar a su médico o farmacéutico por información sobre ARTRAIT® SC solución inyectable que está destinada a los profesionales.

7.- ¿CUÁLES SON LOS INGREDIENTES QUE COMPONEN ARTRAIT® SC SOLUCIÓN INYECTABLE ?

ARTRAIT® SC 15 mg/ 0,6 ml:

Cada frasco ampolla contiene (mg/un)

Principio activo: Metotrexato como sal sódica 15,0 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,9 y agua destilada c.s.p. 0,6 ml.

ARTRAIT® SC 20 mg/ 0,8 ml:

Cada frasco ampolla contiene (mg/un)

Principio activo: Metotrexato como sal sódica 20,0 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,9 y agua destilada c.s.p. 0,8 ml.

PRESENTACIONES:

ARTRAIT® SC 15 mg: Envases x 4 frascos ampolla.

ARTRAIT® SC 20 mg: Envases x 4 frascos ampolla.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin una nueva receta médica.

**CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, ENTRE 15 Y 30°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ.
MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.412.

Elaborado en Nazarre 3446/54 (1417) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Telma Marcela Fiandrino, Farmacéutica

TRB PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



**ENERO 2017
4191-01**