



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 3432

BUENOS AIRES,

08 ABR. 2016

VISTO el Expediente n° 1-47-8790-13-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada PEMETREXED KEMEX / PEMETREXED (DISODICO HEMIPENTAHIDRATO); autorización por Certificado n° 55.941

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

MEG



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

## DISPOSICIÓN N° 3432

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N°101 de fecha 16 de diciembre 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma LABORATORIO KEMEX S.A. para la especialidad medicinal que se denominará PEMETREXED KEMEX, la nueva concentración de PEMETREXED (DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 mg, para la forma farmacéutica INYECTABLE LIOFILIZADO, según datos característicos que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 55.941 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos de rótulos de fs. 88, 105, 122 (se



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 3432

desglosa fs.88) y prospectos de fs. 90 a 104, 107 a 121, 124 a 138 (se desglosa fs. 90 a 104).

ARTICULO 4°.- Inscribese la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, rótulo, prospecto y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-8790-13-8

DISPOSICIÓN N° 3432

mv

MEG

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

### **ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**3.4.3.2**....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.941, y de acuerdo con lo solicitado por la firma LABORATORIO KEMEX S.A. la nueva concentración cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: PEMETREXED KEMEX
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: PEMETREXED (DISODICO HEMIPENTAHIDRATO)
- FORMA FARMACÉUTICA: INYECTABLE LIOFILIZADO
- CONCENTRACIÓN: PEMETREXED (DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 100 mg.
- EXCIPIENTES: MANITOL 100 mg
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO, EN ENVASES QUE CONTIENEN UN FRASCO AMPOLLA.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES; CONSERVADO ENTRE 15 Y 30 °C. ESTABILIDAD DEL RECONSTITUIDO: 24 HS ENTRE 2 Y 8 °C.



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

- LUGAR DE ELABORACIÓN: LABORATORIO KEMEX S.A.: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ELABORACION COMPLETA).
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.
- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 7642/10
- Expediente trámite de autorización n° 1-47-13386-09-1

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO KEMEX S.A. Certificado de Autorización n° 55.941 en la Ciudad de Buenos Aires,..... **08 ABR. 2016**

Expediente n° 1-47-8790-13-8

DISPOSICIÓN

**3 4 3 2**

mv

MEG.

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULO

**PEMETREXED KEMEX**

**PEMETREXED 100 mg**

Polvo liofilizado para Solución Inyectable

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Industria Argentina**

**Fórmula Cualitativa**

**PEMETREXED 100 mg - Polvo liofilizado para Solución Inyectable**

**Cada frasco ampolla contiene:**

Pemetrexed (Disódico Hemipentahidrato)..... 100 mg  
Manitol..... 100 mg

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**Presentaciones:**

1 Frasco ampolla

**Lote:**

**Vencimiento:**

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (< 25 °C)**

**CONSERVAR LAS SOLUCIONES RECONSTITUIDAS Y PARA INFUSION EN  
HELADERA ENTRE 2°C Y 8°C SOLO DURANTE 24 HS**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 55941

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires. Argentina.

Tel 54-11-4138-100

[www.kemexlab.com](http://www.kemexlab.com)

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
A.N. 14071  
DIRECTORA TECNICA

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**PEMETREXED KEMEX**

**PEMETREXED 100 y 500 mg**

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALITATIVA**

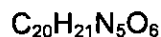
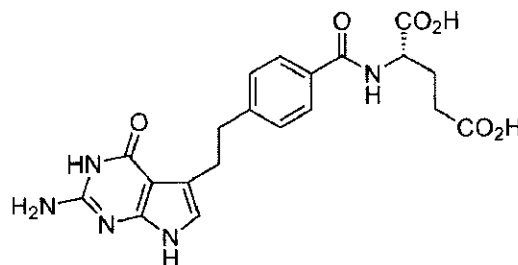
Cada frasco ampolla de Pemetrexed Kemex 100 mg contiene:  
Pemetrexed (como disódico Hemipentahidrato) 100 mg  
Manitol 100 mg

Cada frasco ampolla de Pemetrexed Kemex 500 mg contiene:  
Pemetrexed (como disódico Hemipentahidrato) 500 mg  
Manitol 500 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antineoplásico. Análogo del Ácido Fólico

**Clasificación ATC: L01BA04**



**INDICACIONES:**

Pemetrexed Kemex en combinación con un agente platino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es resecable o que de cualquier modo no son candidatos a cirugía curativa.

Pemetrexed Kemex está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastático después de quimioterapia previa.

La eficacia de Pemetrexed Kemex como tratamiento de segunda línea en NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas) se basa en la tasa de respuesta. No existen estudios controlados que demuestren un beneficio

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALOP  
CALLE 1437  
DIRECTORA TÉCNICA

clínico, como por ejemplo un efecto de sobrevida favorable o mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad.

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

### Acción farmacológica

El Pemetrexed Kemex es un antifolato que contiene el núcleo basado en la pirrolopirimidina que ejerce su actividad antineoplásica mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Los estudios *in vitro* han demostrado que el Pemetrexed Kemex inhibe la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), todas enzimas dependientes del folato que participan en la biosíntesis *de novo* de los nucleótidos timidilato y purina. El Pemetrexed Kemex es transportado hacia las células tanto por los sistemas de transporte tanto del transportador de folato reducido como de la proteína de unión a folato asociada a membrana. Una vez en la célula, la enzima folil poliglutamato sintetasa convierte al Pemetrexed Kemex en las formas poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibitorias de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y la concentración que ocurre en células tumorales y, en menor grado, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados tienen una mayor vida media intracelular que da como resultado una acción prolongada del fármaco en las células malignas.

Los estudios preclínicos demostraron que el Pemetrexed Kemex inhibe el crecimiento *in vitro* de las líneas celulares del mesotelioma (MSTO-211H, NCI-H2052). Los estudios con línea celular de mesotelioma MSTO-211H revelaron efectos sinérgicos cuando se combinaron el Pemetrexed Kemex y el cisplatino concomitantemente. Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia del Pemetrexed Kemex a pacientes que no recibían suplementación con ácido fólico y con vitamina B<sub>12</sub> fueron caracterizados utilizando análisis farmacodinámicos poblacionales. La severidad de la toxicidad hematológica, determinada por la profundidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos, es inversamente proporcional a la exposición sistémica de Pemetrexed. También se observó que los pacientes con concentraciones basales elevadas de cistationina u homocisteína tenían recuento absoluto de neutrófilos con nadires más bajos. La suplementación con ácido fólico y con vitamina B<sub>12</sub> puede disminuir los niveles de estas sustancias. No se observa efecto acumulativo de la exposición al Pemetrexed Kemex en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos durante ciclos de tratamiento múltiples.

El tiempo hasta el nadir del recuento absoluto de neutrófilos con la exposición sistémica al Pemetrexed Kemex (ABC) varió entre 8 a 9,6 días en un rango de exposiciones de 38,3 a 316,8 µg.h/ml. El recuento absoluto de neutrófilos volvió a los valores basales entre 4,2 y 7,5 días después del nadir en el mismo rango de exposiciones.

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIO GLOISO  
M. 1971  
DIRECTOR TÉCNICA



### **Farmacocinética**

Se evaluó la farmacocinética del Pemetrexed Kemex administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m<sup>2</sup> durante un período de infusión de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer que tenían diversos tumores sólidos. El Pemetrexed Kemex no se metaboliza en un grado importante y se elimina principalmente en la orina, con un 70% al 90% de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas siguientes a la administración. El clearance sistémico total del Pemetrexed Kemex es 91,8 ml/min y la vida media de eliminación del Pemetrexed Kemex es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina de 90 ml/min). Cuando la función renal disminuye (disminución del clearance), la exposición (ABC) aumenta. La exposición sistémica total al Pemetrexed Kemex (ABC) y la concentración máxima en plasma (C<sub>max</sub>) aumentan proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética del Pemetrexed Kemex no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento. El Pemetrexed Kemex tiene un volumen de distribución constante de 16,1 litros. Los estudios in vitro indican que el Pemetrexed Kemex se une a las proteínas plasmáticas en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

### **Poblaciones Especiales**

La farmacocinética del Pemetrexed Kemex en poblaciones especiales fue estudiada aproximadamente en 400 pacientes en estudios controlados y unigrupales.

- **Ancianos:** no se observó efecto de la edad sobre la farmacocinética del Pemetrexed Kemex en un rango de edades de 26 a 80 años.
- **Niños:** en los estudios clínicos no se incluyeron pacientes pediátricos.
- **Sexo:** la farmacocinética del Pemetrexed Kemex no difirió entre los pacientes de ambos sexos.
- **Raza:** la farmacocinética del Pemetrexed Kemex fue similar en pacientes caucásicos y en descendientes de africanos. Los datos disponibles son insuficientes para comparar la farmacocinética para otros grupos étnicos.
- **Insuficiencia Hepática:** no se observó efecto de la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total elevadas sobre la farmacocinética del Pemetrexed Kemex. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios de pacientes con insuficiencia hepática.
- **Insuficiencia Renal:** se realizaron análisis farmacocinéticos en 127 pacientes con insuficiencia renal. El clearance plasmático del Pemetrexed Kemex disminuye en presencia del cisplatino a medida que crece la función renal, con aumento en la exposición sistémica. Los pacientes con clearance de creatinina de 45, 50 y 80 ml/min tuvieron aumentos del 65%, 54% y 13%, respectivamente, en la exposición sistémica total a Pemetrexed Kemex (ABC) en comparación con los pacientes con clearance de creatinina de 100 ml/min.

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
M. TALA ALONSO  
M.N. 14071  
DIRECTORA TÉCNICA

## POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pemetrexed Kemex se debe administrar sólo por vía intravenosa.

Pemetrexed Kemex debe ser administrado solo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

### Uso combinado con cisplatino

*Mesotelioma pleural maligno*: la dosis recomendada de Pemetrexed Kemex es de 500 mg/m<sup>2</sup> administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m<sup>2</sup> infundida durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizada la administración de Pemetrexed Kemex. Los pacientes deberán recibir tratamiento antiemético adecuado y ser hidratados conforme a la práctica clínica local antes y/o después de recibir cisplatino. Ver prospecto de cisplatino para mayor información.

### Uso como agente solo (monoterapia):

*Cáncer pulmonar a células no pequeñas (sus siglas en inglés NSCLC)*: la dosis recomendada de Pemetrexed Kemex es de 500 mg/m<sup>2</sup> administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días.

### Régimen de premeditación

*Corticosteroides*: se informó rash cutáneo con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticosteroides. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea. En los estudios clínicos, se administraron 4 mg de dexametasona por vía oral dos veces diarias el día de la administración de Pemetrexed Kemex así como el día anterior y al día siguiente de la misma.

*Suplementación con vitamina*: para reducir la toxicidad, se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed Kemex que diariamente tomen una dosis baja por vía oral de ácido fólico o complejo multi vitamínico

Con ácido fólico. Durante el período de 7 días precedente a la primera dosis de Pemetrexed Kemex se deben tomar por lo menos 5 dosis diarias de ácido fólico; y la administración deberá continuar durante la totalidad del tratamiento y durante los 21 días posteriores a la última dosis de Pemetrexed Kemex. Los pacientes deben recibir también una (1) inyección por vía intramuscular de vitamina B<sub>12</sub> durante la semana precedente a la primera dosis de Pemetrexed Kemex y cada 3 ciclos de allí en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B<sub>12</sub> pueden administrarse el mismo día que Pemetrexed Kemex. En los estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiado varió de 350 a 1000 µg, y la dosis de vitamina B<sub>12</sub> fue de 1000 µg. La dosis más comúnmente utilizada de ácido fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 µg.

### Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis

- *Monitoreo*: en todos los pacientes que reciban Pemetrexed Kemex, se deberán realizar hemogramas completos incluyendo recuentos plaquetarios. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar

un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup>, el recuento plaquetario sea  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>, y el clearance de creatinina sea  $\geq 45$  ml/min. Se deberán realizar pruebas químicas periódicas en sangre para evaluar la función renal y hepática.

- *Recomendaciones para la reducción de la dosis:* los ajustes de la dosis al inicio de un ciclo subsiguiente deberán basarse en los recuentos de nadir hematológicos o en la toxicidad máxima no hematológica del ciclo de tratamiento precedente. El tratamiento puede ser demorado para permitir el tiempo suficiente para la recuperación. Al recuperarse, los pacientes deberán ser tratados nuevamente utilizando las recomendaciones que se presentan en la Tablas 1 a 3, las cuales son aplicables para Pemetrexed Kemex usado como agente solo o en combinación con cisplatino.

**Tabla 1.- Reducción de la dosis para Pemetrexed Kemex (como agente solo o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas**

Nadir del recuento absoluto de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ y nadir de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% de la dosis previa (ambas drogas)
Nadir de plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos	50% de la dosis previa (ambas drogas)

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas (excluyendo neurotoxicidad)  $\geq$  grado 3 (excepto aumentos de las transaminasas de Grado 3), se deberá suspender la administración de Pemetrexed Kemex hasta la resolución a un valor inferior o idéntico al que tenía el paciente antes del tratamiento. El tratamiento deberá ser reanudado de acuerdo con los lineamientos de la Tabla 2.

**Tabla 2.- Reducción de la dosis para Pemetrexed Kemex (como agente solo o en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas<sup>a,b</sup>**

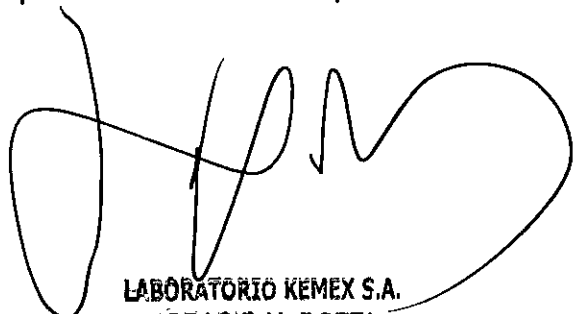
	<b>Dosis de Pemetrexed Kemex (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis de cisplatino (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Cualquier toxicidad de Grado 3 <sup>c</sup> ó 4, excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización o diarreas grado 3 ó 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis de Grado 3 ó 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa

<sup>a</sup> Criterios comunes de Toxicidad (CTC) del NCI

<sup>b</sup> Excluyendo neurotoxicidad

<sup>c</sup> excepto aumento de las transaminasas de Grado 3.

En el caso de neurotoxicidad, los ajustes de dosis recomendadas para Pemetrexed Kemex y cisplatino se describen en la Tabla 3. los pacientes deberán interrumpir el tratamiento si experimentan neurotoxicidad de Grado 3 o 4.



LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ROSO  
M. 1431  
DIRECCIÓN TÉCNICA

①

**Tabla 3.- Reducción de la dosis para Pemetrexed Kemex (como agente solo o en combinación) y cisplatino - Neurotoxicidad**

Grado según los CTC	Dosis de Pemetrexed Kemex (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis de cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )
0-1	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
2	100% de la dosis previa	50% de la dosis previa

El tratamiento con Pemetrexed Kemex deberá ser interrumpido si el paciente experimenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de Grado 3 ó 4 después de 2 reducciones de la dosis (excepto los aumentos de las transaminasas de Grado 3) o de inmediato si se observa neurotoxicidad de Grado 3 ó 4.

**Pacientes ancianos:** para los pacientes ≥65 años no se requieren otras reducciones de la dosis además de las recomendadas para todos los pacientes.

**Niños y adolescentes:** no se recomienda el uso de Pemetrexed Kemex en pacientes menores de 18 años debido a que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este tipo de pacientes.

**Pacientes con insuficiencia renal:** en estudios clínicos, los pacientes con clearance de creatinina ≥45 ml/min no requirieron ajustes de la dosis además de los recomendados para todos los pacientes. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina inferior a 45 ml/min es escasa no se pueden hacer recomendaciones posológicas para este grupo de pacientes. Por consiguiente, Pemetrexed Kemex no deberá ser administrado a pacientes cuyo clearance de creatinina sea <45 ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o TGF determinada mediante el método de clearance plasmático de 99m Tc-DPTA:

$$\text{Hombres: } \frac{[140 - \text{edad en años}] \times \text{peso corporal real (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} = \text{ml/min}$$

$$\text{Mujeres: } \text{clearance de creatinina calculado para hombres} \times 0.85$$

Se deberá tener cuidado cuando se administra Pemetrexed Kemex concomitantemente con AINEs a pacientes cuyo clearance de creatinina es <80 ml/min.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** Pemetrexed Kemex no se metaboliza extensamente en el hígado. En la Tabla 2 se proporcionan los ajustes de dosis basado en el deterioro hepático experimentado durante el tratamiento con Pemetrexed Kemex.

**INCOMPATIBILIDADES**

**Pemetrexed Kemex SÓLO deberá ser reconstituida y diluida con una inyección de cloruro de sodio al 0,9%, para inyección sin conservantes.** Pemetrexed Kemex es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de poli vinil cloruro y bolsas para solución intravenosa. Pemetrexed Kemex es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio,

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
N.º 14071  
DIRECTORA TÉCNICA

incluido la solución de Lactato Ringer para inyección y la solución de Ringer para inyección, por lo tanto, no deberán ser utilizados. La administración concomitante de Pemetrexed Kemex con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

### **INSTRUCCIONES PARA USO**

#### **Precauciones de preparación y administración**

Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se deberá tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de Pemetrexed Kemex. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de Pemetrexed Kemex entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si Pemetrexed Kemex entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar bien con agua. Se han publicado varias pautas para la manipulación y disposición de agentes antineoplásicos. No hay consenso general acerca de si todos los procedimientos recomendados en las pautas son necesarios o apropiados.

Pemetrexed Kemex no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de Pemetrexed Kemex. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de Pemetrexed Kemex, los cuales no fueron considerados serios por el investigador. Para la extravasación de Pemetrexed Kemex se deberá implementar la práctica estándar local utilizada para otros no vesicantes.

#### **Preparación para la administración de la infusión por vía intravenosa**

1. Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de Pemetrexed Kemex para la administración de la infusión por vía intravenosa.
2. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de Pemetrexed Kemex necesarios. Cada frasco ampolla contiene 100 o 500 mg de Pemetrexed Kemex. El frasco ampolla contiene Pemetrexed Kemex con un pequeño exceso sólo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
3. Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección y el de 100 mg con aproximadamente 4.2 ml de cloruro de sodio al 0.9 % para inyección (sin conservantes) para obtener una solución que contenga 25 mg/ml de Pemetrexed Kemex. Hacer girar suavemente cada frasco ampolla hasta la disolución completa del polvo. La solución resultante es clara y su color varía de incolora a amarillo o amarillo-verdoso sin afectar de manera adversa la calidad del producto. La solución reconstituida de Pemetrexed Kemex tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE POSTERIOR DILUCIÓN.
4. El volumen apropiado de la solución reconstituida de Pemetrexed Kemex deberá ser luego diluido hasta completar 100 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) y administrado como infusión intravenosa durante 10 minutos.
5. Los fármacos parenterales deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambio de color. Si se observan partículas, el producto no deberá ser administrado.

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HONORIO M. ROLTA  
AFILIADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
KEMEX APOLLAS  
MIL 1997  
LIM. GUATEMALA



6. Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para infusión de Pemetrexed Kemex tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración o a temperatura ambiente inferior a 25°C. Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para infusión de Pemetrexed Kemex no contienen conservantes antimicrobianos. Desechar cualquier remanente.

### CONTRAINDICACIONES

El uso de Pemetrexed Kemex está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al Pemetrexed Kemex o a cualquiera de los excipientes que componen la fórmula.

### ADVERTENCIAS

**Disminución de la función renal:** Pemetrexed Kemex se elimina principalmente por vía renal sin cambios. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con clearance de creatinina  $\geq 45$  ml/min. Debido a que la cantidad de pacientes con clearance de creatinina  $< 45$  ml/min estudiada es insuficiente no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis. Por consiguiente, Pemetrexed Kemex no deberá ser administrado a pacientes con clearance de creatinina  $< 45$  ml/min.

**Supresión de la médula ósea:** Pemetrexed Kemex puede suprimir la función de la médula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia, y anemia; la mielosupresión usualmente es la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar la aparición de mielosupresión durante la terapia y no deberán recibir Pemetrexed Kemex hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) regrese a  $\geq 1500$  células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas, a  $\geq 100000$  células/mm<sup>3</sup>. Las reducciones de las dosis para los ciclos subsiguientes se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos, el recuento plaquetario, y la toxicidad no hematológica máxima observada en el ciclo anterior.

**Necesidad de suplementación con folato y vitamina B<sub>12</sub>:** se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed Kemex que tomen ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento. En estudios clínicos fase III para registro de Pemetrexed Kemex cuando se administraron ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> antes del tratamiento se observaron menos toxicidad global y reducciones en las toxicidades hematológicas y no hematológicas de Grado  $\frac{3}{4}$  como neutropenia, neutropenia febril, e infección con neutropenia grado  $\frac{3}{4}$ .

**Embarazo categoría D:** Pemetrexed Kemex puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El Pemetrexed Kemex produjo toxicidad y teratogenicidad en ratones con dosis de 0,2 mg/kg (0,6 mg/m<sup>2</sup>) o 5 mg/kg (15 mg/m<sup>2</sup>) administradas por vía IV durante los días 6 a 15 de gestación. El Pemetrexed Kemex causó malformaciones fetales (osificación incompleta del talus y hueso del cráneo) con 0,2 mg/kg (alrededor de 1/1833 la dosis IV recomendada en humanos sobre una base mg/m<sup>2</sup>) y paladar hendido con 5 mg/kg (alrededor de 1/33 la dosis IV recomendada en humanos sobre

LABORATORIO KEMEX S.A.  
CORACIÓ M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
P.N. 14071  
DIRECTORA TÉCNICA



una base  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). La embrio toxicidad se caracterizó por un aumento de muertes embrio-fetales y reducción en el tamaño de la cría. No se han realizado estudios con Pemetrexed Kemex en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las pacientes que eviten quedar embarazadas. Si se utiliza Pemetrexed Kemex durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Pemetrexed Kemex, e deberá advertir a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

### PRECAUCIONES

Pemetrexed Kemex deberá ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

El tratamiento apropiado de las complicaciones es posible solo cuando hay instalaciones adecuadas para diagnóstico y tratamiento rápidamente disponibles. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento causados por Pemetrexed Kemex en los estudios clínicos fueron reversibles. En los estudios, se observó con más frecuencia rash cutáneo en pacientes no tratados previamente con un cortico esteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea.

Se desconoce el efecto de líquido en el tercer espacio, como derrame pleural y ascitis, con el uso de Pemetrexed Kemex. En pacientes con líquido en el tercer espacio clínicamente significativo, se deberá considerar el drenaje del derrame antes de administrar Pemetrexed Kemex.

Pemetrexed Kemex puede ocasionar efectos genéticamente dañinos. Se recomienda que hombres sexualmente maduros no intenten tener descendencia durante el tratamiento con Pemetrexed Kemex y hasta 6 meses después de éste. Medidas anticonceptivas o abstinencia son recomendadas.

Debido a la posibilidad de que el tratamiento con Pemetrexed Kemex cause infertilidad irreversible, los hombres deben ser advertidos de buscar consejo sobre el almacenamiento de espermios antes de comenzar el tratamiento.

Dada la toxicidad gastrointestinal de Pemetrexed Kemex cuando se administra en combinación con cisplatino, puede ocurrir deshidratación severa. Por lo tanto, los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado y una apropiada hidratación antes y/o después de recibir el tratamiento.

**Pruebas de laboratorio:** se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos plaquetarios y pruebas de química periódicas en todos los pacientes que reciben Pemetrexed Kemex. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación, los cuales fueron evaluados en el estudio clínico antes de cada dosis y en los días 8 y 15 de cada ciclo. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea  $\geq 1500$  células/ $\text{mm}^3$ , y el clearance de creatinina sea  $\geq 45$  ml/min.

### **Interacción con otras especialidades farmacéuticas y otras formas de**

**interacción:** Pemetrexed Kemex se elimina principalmente sin cambios por vía renal como resultado de la filtración glomerular y la secreción tubular. La administración concomitante de drogas nefrotóxicas (por ejemplo: amino glucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (por ejemplo, probenecid, penicilina) podrán posiblemente dar como resultado un clearance demorado de

A

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
AUTORIZADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA PAZ  
M.N. 14073  
DIRECTORA DE CALIDAD

Pemetrexed Kemex. Estas combinaciones deben ser usadas con precaución. Si es necesario, el clearance de creatinina debe ser cuidadosamente monitoreado.

Si bien durante el uso de Pemetrexed Kemex en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina  $\geq 80$  ml/min) se pueden administrar altas dosis de AINEs como ibuprofeno (400 mg cuatro veces al día) y aspirina (1,3 mg/día), se deberá tener precaución en su uso en estas dosis ya que podrán disminuir la eliminación de Pemetrexed Kemex y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por Pemetrexed Kemex.

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 45 a 79 ml/min) deberán evitar el uso concomitante de Pemetrexed Kemex con altas dosis de AINEs (por ejemplo, ibuprofeno) o aspirina a altas dosis el día de la administración de Pemetrexed Kemex, 2 días antes y 2 días después de la misma.

En ausencia de datos respecto de interacciones potenciales entre Pemetrexed Kemex y AINEs con vida media de eliminación más prolongada, todos los pacientes que toman estos AINEs deberán interrumpir su administración durante por lo menos 5 días antes de la administración de Pemetrexed Kemex, el día de la administración de Pemetrexed Kemex y 2 días después de la misma. Si se requiere la administración concomitante de un AINE, los pacientes deberán ser controlados cuidadosamente para determinar la presencia de toxicidad, especialmente mielosupresión, toxicidad renal y gastrointestinal.

**Interacciones comunes a todos los citotóxicos:** el uso de tratamientos anticoagulantes es frecuente debido al alto riesgo trombótico en pacientes con cáncer. La alta variabilidad intra-individual del status de coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y los quimioterápicos requieren de un incremento en la frecuencia de monitoreo del INR (Rango Internacional Normalizado) si es que se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Debido a que el status de inmunodepresión es común en pacientes con cáncer no se recomienda el uso concomitante de citotóxicos con vacunas conteniendo organismos vivos atenuados (excepto vacuna para fiebre amarilla) dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactivada donde esta exista (por ejemplo, poliomielitis).

-**Agentes quimioterapéuticos:** el cisplatino no afecta la farmacocinética del Pemetrexed Kemex ni la farmacocinética del platino total es alterada por el Pemetrexed Kemex.

-**Vitaminas:** la administración concomitante de ácido fólico oral o de vitamina B12 intramuscular no afecta la farmacocinética del Pemetrexed Kemex.

-**Drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450:** los resultados de los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos predicen que el Pemetrexed Kemex no causaría una inhibición clínicamente significativa del clearance metabólico de las drogas metabolizadas por las enzimas CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2. No se llevaron a cabo estudios para determinar el potencial de inducción de las isoenzimas del citocromo P450 del Pemetrexed Kemex, debido a que no se espera que Pemetrexed Kemex utilizado de

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APROBADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
EJ. 14071  
DIRECTORA TECNICA



acuerdo con las recomendaciones (una vez cada 21 días) cause alguna inducción enzimática significativa.

-**Aspirina:** la aspirina, administrada en dosis bajas a moderadas (325 mg cada 6 horas), no afecta la farmacocinética del Pemetrexed Kemex. Se desconoce el efecto de dosis más altas de aspirina sobre la farmacocinética del Pemetrexed Kemex.

**Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad:** no se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Pemetrexed Kemex. El Pemetrexed Kemex fue clastogénico en el ensayo in vivo del micro núcleo en médula ósea de ratón; sin embargo, no fue mutagénico en múltiples pruebas in vitro (Prueba de Ames, ensayo en células de CHO). La administración I.V. de Pemetrexed Kemex en dosis de 0,1 mg/kg/día o más altas a ratones macho (alrededor de 1/1666 la dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m<sup>2</sup>) dio como resultado disminución de la fertilidad, hipospermia, y atrofia testicular. La administración de Pemetrexed Kemex en ratas preñadas dio como resultado una disminución del peso del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.

**Embarazo: Embarazo Categoría D.** Debe evitarse el uso de Pemetrexed Kemex en mujeres embarazadas dado el potencial riesgo para el feto. Estudios en animales de experimentación han demostrado toxicidad reproductiva tales como defecto al nacer y otros efectos en el desarrollo del feto, en el curso de la gestación o en el desarrollo peri y post-natal.

**Lactancia:** se desconoce si Pemetrexed Kemex o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas serias de Pemetrexed Kemex en lactantes, se recomienda interrumpir el amamantamiento si la madre es tratada con Pemetrexed Kemex.

**Uso en niños y adolescentes:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de Pemetrexed Kemex en pacientes menores de 18 años.

**Uso en ancianos:** no se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con la edad además de las recomendadas para todos los pacientes.

**Sexo:** no se requirieron ajustes de la dosis de acuerdo con el sexo además de los recomendados para todos los pacientes.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** los pacientes con un nivel de bilirrubina >1,5 veces el límite superior normal fueron excluidos de los estudios clínicos de Pemetrexed Kemex. Los pacientes con nivel de transaminasas >3,0 veces el límite superior normal eran sistemáticamente excluidos de los estudios clínicos si no demostraban metástasis hepática. Los pacientes con transaminasas de 3 a 5 veces el límite superior normal eran incluidos en el estudio clínico de Pemetrexed Kemex si tenían metástasis hepática. En la Tabla 2 se observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con Pemetrexed Kemex.

**Pacientes con insuficiencia renal:** se sabe que Pemetrexed Kemex se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal dará como resultado reducción del clearance y mayor exposición (ABC) a Pemetrexed Kemex con respecto a los pacientes que tienen función renal

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
M.N. 1402  
DIRECTORA

normal. La administración concomitante de cisplatino no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas:** no se han desarrollado estudios; sin embargo se ha reportado que Pemetrexed Kemex puede causar fatiga por lo que los pacientes deben ser advertidos contra manejar u operar máquinas se este evento ocurre.

**REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES**

La Tabla 4 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han informado en >5% de 168 pacientes con mesotelioma, quienes fueron aleatorizados para recibir cisplatino y Pemetrexed Kemex, y 163 pacientes con mesotelioma, aleatorizados para recibir el agente único cisplatino. En ambos brazos del tratamiento, estos pacientes sin quimioterapia previa recibieron suplemento completo conocido fólico y vitamina B<sub>12</sub>.

**Tabla 4**

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento	Pemetrexed Kemex/cisplatino (N=168)		Cisplatino (N=163)	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos en la Sangre y el Sistema Linfático	Muy común	Neutrófilos	56.0	23.2	13.5	3.1
		Leucocitos	53.0	14.9	16.6	0.6
		Hemoglobina	26.2	4.2	10.4	0.0
		Plaquetas	23.2	5.4	8.6	0.0
Trastornos Oculares	Común	Conjuntivitis	5.4	0.0	0.6	0.0
Trastornos Gastrointestinales	Muy Común	Náuseas	82.1	11.9	76.7	5.5
		Vómitos	56.5	10.7	49.7	4.3
		Estomatitis/Faringitis	23.2	3.0	6.1	0.0
		Anorexia	20.2	1.2	14.1	0.6
		Diarrea	16.7	3.6	8.0	0.0
		Estreñimiento	11.9	0.6	7.4	0.6
	Común	Dispepsia	5.4	0.6	0.6	0.0
Trastornos Generales	Muy Común	Fatiga	47.6	10.1	42.3	9.2
Trastornos en el Metabolismo y Nutrición	Común	Deshidratación	6.5	4.2	0.6	0.6
Trastornos en el Sistema Nervioso	Muy Común	Neuropatía sensitiva	10.1	0.0	9.8	0.6
	Común	Disgeusia	7.7	0.0	6.1	0.0
Trastornos Renales	Muy Común	Elevación de la Creatinina	10.7	0.6	9.8	1.2
		Disminución de la Depuración de Creatinina	16.1	0.6	17.8	1.8
Trastornos en la Piel y Tejido Subcutáneo	Muy Común	Rash	16.1	0.6	4.9	0.0
		Alopecia	11.3	0.0	5.5	0.0

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
C.P. 14071  
DIR. CIENCIA TECNICA

Muy Común:  $\geq 10\%$ ; Común:  $>5\%$  y  $<10\%$  (para los fines de este cuadro se utilizó un límite del 5% a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con Pemetrexed Kemex y cisplatino)

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en  $> 1\%$  y  $\leq 5\%$  (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y Pemetrexed Kemex, fueron las siguientes: aumento del AST, ALT y GOT (gammaglutamiltransferasa), infección, pirexia, neutropenia febril, insuficiencia renal, dolor torácico y urticaria.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en  $\leq 1\%$  de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y Pemetrexed Kemex, fueron arritmia y neuropatía motora.

La Tabla 5 proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados informados en  $> 5\%$  de 265 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único Pemetrexed Kemex con suplementación de ácido fólico y vitamina B12 y 276 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir el agente único docetaxel. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas metastático o localmente avanzado y recibieron quimioterapia previa.

**Tabla 5**

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento	Pemetrexed Kemex (N=265)		Docetaxel (N=276)	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos en la Sangre y el Sistema Linfático	Muy común	Hemoglobina	19.2	4.2	22.1	4.3
		Leucocitos	12.1	4.2	34.1	27.2
		Neutrófilos/ Granulocitos	10.9	5.3	45.3	40.2
	Común	Plaquetas	8.3	1.9	1.1	0.4
Trastornos Gastrointestinales	Muy Común	Náuseas	30.9	2.6	16.7	1.8
		Anorexia	21.9	1.9	23.9	2.5
		Vómitos	16.2	1.5	12.0	1.1
		Estomatitis/ Faringitis	14.7	1.1	17.4	1.1
		Diarrea	12.8	0.4	24.3	2.5
	Común	Estreñimiento	5.7	0.0	4.0	0.0
Trastornos Generales	Muy Común	Fatiga	34.0	5.3	35.9	5.4
	Común	Fiebre	8.3	0.0	7.6	0.0
Trastornos Hepatobiliares	Común	SGPT (ALT)	7.9	1.9	1.4	0.0
		SGOT (AST)	6.8	1.1	0.7	0.0
Trastornos en la Piel y el Tejido Subcutáneo	Muy Común	Erupción/ Descamación	14.0	0.0	6.2	0.0
	Común	Prurito	6.8	0.4	1.8	0.0
		Alopecia	6.4	0.4	37.7	2.2

Muy Común:  $\geq 10\%$ ; Común:  $>5\%$  y  $<10\%$  (para los fines de este cuadro se utilizó un límite del 5% a fin de incluir todos los eventos en los lugares donde la persona que brindó la información consideró que existía una posible relación con Pemetrexed Kemex)

Handwritten mark resembling a stylized 'H' or '9'.

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
M.M. 14071  
DIRECTORA TÉCNICA

Handwritten signature or scribble.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, que fueron informadas en  $> 1\%$  y  $\leq 5\%$  (común) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir Pemetrexed Kemex, fueron las siguientes: neuropatía sensitiva, neuropatía motora, dolor abdominal, aumento de creatinina, neutropenia febril, infección sin neutropenia, reacción/hipersensibilidad alérgica y eritema multiforme.

Las toxicidades clínicamente relevantes según los CTC, los cuales se informaron en  $\leq 1\%$  de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir Pemetrexed Kemex, fueron arritmias supra ventriculares.

Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes de Grado 3 y Grado 4 fueron similares entre los resultados integrales de la Fase 2 obtenidos de tres estudios realizados con el agente único Pemetrexed Kemex ( $n=164$ ) y del estudio de la Fase 3 realizado con el agente único Pemetrexed Kemex descrito anteriormente, a excepción de neutropenia (12.8% frente a 5.3%, respectivamente) y elevación de Alanina transaminasa (15.2% frente a 1.9% respectivamente). Estas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes, ya que los estudios de la Fase 2 incluyeron tanto a pacientes que no habían recibido quimioterapia previa como a pacientes con cáncer de mama que habían recibido anteriormente gran cantidad de tratamiento, con metástasis hepática preexistente y/o pruebas de la función hepática basal anormal.

Durante los estudios clínicos con Pemetrexed Kemex, usualmente administrado en combinación con otro tipo de agente citotóxico, se reportaron muy raramente eventos cardiovasculares serios incluyendo infarto al miocardio y angina de pecho, accidentes cerebro vasculares e isquemia transitoria. Muchos de los pacientes en los cuales se observaron dichos eventos tuvieron factores de riesgo cardiovascular pre-existentes. Raros casos de Hepatitis, potencialmente seria, también fueron reportados.

### SOBREDOSIFICACIÓN

Hubo pocos casos de sobredosis con Pemetrexed Kemex. Los casos de toxicidad informados incluyen neuropatías, anemia, trombocitopenia, mucositis, y rash. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la médula ósea manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, pueden observarse infección con o sin fiebre, diarrea, y mucositis. Si se produce una sobredosis, se deberán instituir las medidas de apoyo generales que el médico actuante considere necesarias. El manejo de sobredosis con Pemetrexed Kemex debe incluir el uso de Leucovorina o Timidita. El uso de Folinato de Calcio/ácido Polínico también debe ser considerado en el manejo de sobredosis de Pemetrexed Kemex.

En estudios clínicos, se permitió el uso de leucovorina para leucopenia Grado 4 según los CTC que duraba  $\geq 3$  días, neutropenia Grado 4 según los CTC que duraba  $\geq 3$  días, e inmediatamente para trombocitopenia de Grado 4 según los CTC, hemorragia asociada con trombocitopenia de Grado 3 o mucositis de Grado 3 ó 4. Para uso intravenoso se recomendaron las siguientes dosis y esquemas de administración de leucovorina: 100 mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa una vez, seguidos de leucovorina, 50mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa cada 6 horas durante 8 días.

Se desconoce la propiedad de Pemetrexed Kemex para ser dializado.

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATEL ALCANTARA  
C.N. 147  
DIRECTOR TECNICA

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

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

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

**Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655**

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

**PRESENTACIONES**

Pemetrexed Kemex 100 mg: Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla

Pemetrexed Kemex 500 mg: Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Pemetrexed Kemex inyectable, deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 25°C, con excursiones permitidas de hasta 30°C. Se demostró que las soluciones reconstituidas y para infusión de Pemetrexed Kemex tienen una estabilidad físico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2°-8°C).

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO**

**"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 55.941

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel: 011-4138-1000

www.kemexlab.com

Revisión: 05/2013

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
N. 14071  
DIRECTORA TECNICA