



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

DISPOSICIÓN N° 2447

BUENOS AIRES, 27 ABR 2012

Visto el Expediente N° 1-0047-0000-015685-10-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que el producto a registrar no se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de ninguno de los países que integran la nómina de los Anexos I o II del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92 y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 5° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

5.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2447

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

Que se demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el REM se solicita, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que: a) el producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente; b) la información preclínica aportada, se considera aceptable para los fines terapéuticos propuestos, y c) el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente.

5, Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que el producto cuya inscripción se solicita contiene PEMETREXED 500 MG como ingrediente farmacéutico activo (IFA), y su procedencia es Paraguay, país que no integra el Anexo I ni II del Decreto 150/92 (T.O. Dec. 177/93), motivo por el cual el presente trámite se encuentra encuadrado en el Artículo 5º, inciso c) del mencionado Decreto.

Que continúa informando la mencionada Dirección, que sin perjuicio de ello, el ingrediente farmacéutico activo PEMETREXED, se encuentra presente en productos ya registrados en nuestro país y otros pertenecientes al Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Dec. 177/93), en

df



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2447

concentraciones y formas farmacéuticas similares, los cuales son comercializados con un cociente riesgo beneficio aceptable, motivo que fundamenta la aprobación sin la realización de ensayos clínicos.

Que en este sentido, a fs. 65 obra adjunta evidencia de consumo de un producto similar inscripto en Argentina.

Que también agrega dicha área técnica, que los antecedentes bibliográficos del IFA PEMETREXED han dado origen a las consideraciones de seguridad que se encuentran en los textos de los prospectos aprobados.

Que a fs. 344 se acompaña el Certificado emitido por la Autoridad Sanitaria de Paraguay.

Que por todo lo expuesto, la Dirección de Evaluación de Medicamentos considera aceptable la aprobación como especialidad medicinal del producto PEMEKER / PEMETREXED, forma farmacéutica INYECTABLE LIOFILIZADO y CONDICION DE VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA, con los rótulos y prospectos aprobados en el informe técnico, ya que cumplimenta con los requisitos de seguridad y eficacia compatibles con un artículo 5° inciso c) del Decreto 150/92 (T.O. Dec. 177/93).

5

Que finalmente cabe agregar que a fs. 689 obra el Certificado de Buenas prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos extendido por esta Administración Nacional, correspondiente a Farmacéutica Paraguaya SA, elaboradora del producto.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

DISPOSICIÓN N° 2447

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

5.

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PEMEKER y nombre/s genérico/s PEMETREXED, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.6, por LABORATORIOS RAFFO S.A., con los Datos



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

DISPOSICIÓN N° 2447

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

Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

S.

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

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas

HM



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2447

notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-015685-10-3

DISPOSICIÓN N°: **2447**

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



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

2447

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre comercial: PEMEKER.

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: WALDIÑO RAMÓN LOVERA ENTRE DEL CARMEN Y DON BOSCO, FERNANDO DE LA MORA, REPÚBLICA DEL PARAGUAY.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: PEMEKER.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO: PEMETREXED EN COMBINACION CON CISPLATINO, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO NO RESECABLE QUE NO HAN RECIBIDO QUIMIOTERAPIA PREVIAMENTE. CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS: PEMETREXED EN COMBINACION CON CISPLATINO, ESTA INDICADO

5



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN UNA HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS. PEMETREXED ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS, CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO INMEDIATAMENTE DESPUES DE UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO BASADO EN UN PLATINO. EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DEBERIA INCLUIR UN DOBLETE FORMADO POR UN PLATINO CON GEMCITABINA, PACLITAXEL O DOCETAXEL. PEMETREXED EN MONOTERAPIA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN SEGUNDA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS.

Concentración/es: 500.000 mg DE PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500.000 mg.

Excipientes: ACIDO CLORHIDRICO C.S. PARA AJUSTAR pH,, MANITOL 500.000 mg, HIDROXIDO DE SODIO C.S PARA AJUSTAR pH.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO NEUTRO TIPO 1 , TAPON ELASTOMERICO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO UN FRASCO AMPOLLA UNIDOSIS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO UN FRASCO AMPOLLA UNIDOSIS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C PRESERVAR DE LA HUMEDAD (DESDE 15°C HASTA 30°C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen y procedencia de elaboración: PARAGUAY.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: WALDIÑO RAMÓN LOVERA ENTRE DEL CARMEN Y DON BOSCO, FERNANDO DE LA MORA, REPÚBLICA DEL PARAGUAY.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: AGUSTIN ALVAREZ Nº 4147, VILLA MARTELLI, PARTIDO DE VICENTE LOPEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: **2447**

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



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 2447

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



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-015685-10-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2447, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.6, por LABORATORIOS RAFFO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PEMEKER.

Nombre/s genérico/s: PEMETREXED.

S. Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: WALDIÑO RAMÓN LOVERA ENTRE DEL CARMEN Y DON BOSCO, FERNANDO DE LA MORA, REPÚBLICA DEL PARAGUAY.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

^



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

Nombre Comercial: PEMEKER.

Clasificación ATC: L01BA04.

Indicación/es autorizada/s: MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO: PEMETREXED EN COMBINACION CON CISPLATINO, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO NO RESECABLE QUE NO HAN RECIBIDO QUIMIOTERAPIA PREVIAMENTE. CANCER DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS: PEMETREXED EN COMBINACION CON CISPLATINO, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN UNA HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS. PEMETREXED ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS, CUYA ENFERMEDAD NO HA PROGRESADO INMEDIATAMENTE DESPUES DE UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO BASADO EN UN PLATINO. EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DEBERIA INCLUIR UN DOBLETE FORMADO POR UN PLATINO CON GEMCITABINA, PACLITAXEL O DOCETAXEL. PEMETREXED EN MONOTERAPIA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO EN SEGUNDA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE

S.

7



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

AVANZADO O METASTASICO, SALVO AQUELLOS QUE TENGAN HISTOLOGIA PREDOMINANTEMENTE DE CELULAS ESCAMOSAS.

Concentración/es: 500.000 mg DE PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO) 500.000 mg.

Excipientes: ACIDO CLORHIDRICO C.S. PARA AJUSTAR pH,, MANITOL 500.000 mg, HIDROXIDO DE SODIO C.S PARA AJUSTAR pH.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO NEUTRO TIPO 1 , TAPON ELASTOMERICO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO UN FRASCO AMPOLLA UNIDOSIS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO UN FRASCO AMPOLLA UNIDOSIS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C PRESERVAR DE LA HUMEDAD (DESDE 15°C HASTA 30°C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen y procedencia de elaboración: PARAGUAY.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: WALDIÑO RAMÓN LOVERA ENTRE DEL CARMEN Y DON BOSCO, FERNANDO DE LA MORA, REPÚBLICA DEL PARAGUAY.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: AGUSTIN ALVAREZ N° 4147, VILLA MARTELLI, PARTIDO DE VICENTE LOPEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a LABORATORIOS RAFFO S.A. el Certificado N° **56682**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 27 ABR 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2447**

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

PROYECTO DE RÓTULO



2447

**PEMEKER
PEMETREXED 500 mg
Inyectable Liofilizado
Para infusión intravenosa únicamente**

Industria Paraguaya

Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO:

1 frasco ampolla unidosis estéril que contiene 500 mg de pemetrexed.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed	500,000 mg
(como Pemetrexed disódico hemipentahidrato)	
Manitol	500,000 mg
Hidróxido de sodio (ajuste de pH)	c.s. mg
Acido clorhídrico (ajuste de pH)	c.s. mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: LABORATORIOS RAFFO S.A.

DOMICILIO: Agustín Alvarez N° 4147, Villa Martelli, Partido de Vicente
López, Provincia de Buenos Aires.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Enrique Miguel Ciccioli, Farmacéutico.

ELABORADO EN: Waldiño Ramón Lovera entre del Carmen y Don Bosco,
Fernando de La Mora, República del Paraguay (FARMACÉUTICA
PARAGUAYA S.A.).

LABORATORIOS RAFFO S.A.

Farm. ANDREA GONZALEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 14537 M.F. 17694
BU 25.101/852

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GRUPO LABORATORIOS RAFFO
APOBENADA

PROYECTO DE RÓTULO



2447

**PEMEKER
PEMETREXED 500 mg
Inyectable Liofilizado
Para infusión intravenosa únicamente**

Industria Paraguaya

Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO:

1 frasco ampolla unidosis estéril que contiene 500 mg de pemetrexed.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed	500,000 mg
(como Pemetrexed disódico hemipentahidrato)	
Manitol	500,000 mg
Hidróxido de sodio (ajuste de pH)	c.s. mg
Acido clorhídrico (ajuste de pH)	c.s. mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: LABORATORIOS RAFFO S.A.

**DOMICILIO: Agustín Alvarez N° 4147, Villa Martelli, Partido de Vicente
López, Provincia de Buenos Aires.**

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Enrique Miguel Ciccioli, Farmacéutico.

**ELABORADO EN: Waldiño Ramón Lovera entre del Carmen y Don Bosco,
Fernando de La Mora, República del Paraguay (FARMACÉUTICA
PARAGUAYA S.A.).**

LABORATORIOS RAFFO S.A.

Farm. ANDREA V. GONZALEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 14537 M.P. 17694
LABORATORIOS RAFFO S.A. 25/81/652
UMIBELA HUACUENZAS 140
AFUENADA

PROYECTO DE RÓTULO



2447

PEMEKER
PEMETREXED 500 mg
Inyectable Liofilizado
Para infusión intravenosa únicamente

Industria Paraguaya

Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO:

1 frasco ampolla unidosis estéril que contiene 500 mg de pemetrexed.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed	500,000 mg
(como Pemetrexed disódico hemipentahidrato)	
Manitol	500,000 mg
Hidróxido de sodio (ajuste de pH)	c.s. mg
Acido clorhídrico (ajuste de pH)	c.s. mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: LABORATORIOS RAFFO S.A.

**DOMICILIO: Agustín Alvarez N° 4147, Villa Martelli, Partido de Vicente
López, Provincia de Buenos Aires.**

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Enrique Miguel Ciccioli, Farmacéutico.

**ELABORADO EN: Waldiño Ramón Lovera entre del Carmen y Don Bosco,
Fernando de La Mora, República del Paraguay (FARMACÉUTICA
PARAGUAYA S.A.).**

LABORATORIOS RAFFO S.A.
Firma: ANDREA V. GONZALEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
LABORATORIOS RAFFO S.A. N° 34837 M/P 17694
UNION DE INDUSTRIALES DEL PARAGUAY
APOYERADA
DU 25.181.652

PROYECTO DE PROSPECTO



2447

PEMEKER
PEMETREXED
Inyectable Liofilizado 500 mg
Para infusión intravenosa únicamente

Industria Paraguaya

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Pemetrexed (como Pemetrexed disódico hemipentahidrato)	500,000 mg
Manitol	500,000 mg
Hidróxido de sodio (ajuste de pH)	c.s. mg
Acido clorhídrico (ajuste de pH)	c.s. mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico.

Código ATC: L01BA04

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

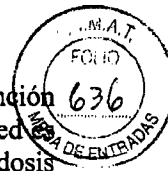
Pemetrexed es un agente antineoplásico antifolato multidiana, que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos esenciales dependientes del folato necesario para la replicación celular.

Los estudios *in vitro* han mostrado que pemetrexed se comporta como un antifolato multidiana inhibiendo la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), que son enzimas dependientes del folato, claves para la biosíntesis de novo de los nucleótidos de timidina y purina. Pemetrexed se transporta al interior de las células tanto mediante el transportador de folato reducido como mediante sistemas transportadores de membrana proteicos unidos a folato. Una vez en la célula, pemetrexed se convierte rápida y eficazmente en formas poliglutamato mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores incluso más potentes de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y de la concentración que ocurre en las células tumorales y, en menor medida, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados poseen una semivida intracelular más larga que se traduce en una acción del fármaco prolongada en las células malignas.

FARMACOCINÉTICA:

Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed tras su administración como agente único, han sido evaluadas en estudios realizados en pacientes con cáncer, con diferentes tipos de tumores sólidos, con un intervalo de dosis de 0,2 hasta 838 mg/m² durante un período de perfusión de 10 minutos. El pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio de 9 l/m². Estudios *in vitro* indican que pemetrexed es transportado por las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 81%. La unión a proteínas plasmáticas

LABORATORIOS RAFFO S.A.
FARM. ANDREA V. GONZALEZ
LABORATORIA TECNICA
M.N. 74837 M.P. 7604
LABORATORIOS RAFFO S.A.
CARUMBA HIGUAL DE AZÚCAR
ASOCIADA



2447

no se ve afectada de manera notable por los diferentes grados de disfunción renal. El pemetrexed sufre un escaso metabolismo hepático. El pemetrexed es principalmente eliminado por vía urinaria; entre 70% - 90% de la dosis administrada se recupera inalterada en orina en las primeras 24 horas tras su administración. El aclaramiento sistémico total de pemetrexed es de 91,8 ml/min y la vida media de eliminación del plasma es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 90 ml/min). La variabilidad del aclaramiento entre pacientes es moderada (19,3%). El área bajo la curva de pemetrexed (AUC) y la concentración máxima en plasma, aumentan proporcionalmente con la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed permanecen durante múltiples ciclos de tratamiento y no se ven influenciadas por la administración concomitante de cisplatino. Los suplementos con ácido fólico oral y vitamina B₁₂ intramuscular no afectan a la farmacocinética de pemetrexed.

INDICACIONES:

Mesotelioma pleural maligno

Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no reseccable que no han recibido quimioterapia previamente.

Cáncer de pulmón a células no pequeñas

Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquéllos que tengan una histología predominantemente de células escamosas.

Pemetrexed está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquéllos que tengan histología predominantemente de células escamosas, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino. El tratamiento en primera línea debería incluir un doblete formado por un platino con gemcitabina, paclitaxel, o docetaxel.

Pemetrexed en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de células escamosas.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Pemetrexed debe ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Pemetrexed en combinación con cisplatino: La dosis recomendada de pemetrexed es 500 mg/m² del área de superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m² (ASC) administrados en perfusión durante dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de pemetrexed durante el primer día de cada ciclo de 21 días. Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes de recibir cisplatino, después o

LABORATORIO RAFFO S.A.
URUGUAY

LABORATORIO RAFFO S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MIN. 14537 M.P. 17694
DU 25.181692



2447

ocasiones (Consultar el Resumen de Características de cisplatino para dosificación específica).

Pemetrexed en monoterapia: En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han sido tratados previamente con quimioterapia, la dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m² (ASC) administrados como una perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Pauta de premedicación: Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas, se debe administrar un corticosteroide el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de pemetrexed. El corticosteroide debe ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrados por vía oral dos veces al día.

Para reducir toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed deben recibir también un suplemento vitamínico. Los pacientes deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1000 microgramos). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed, y la dosificación debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B₁₂ (1000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B₁₂, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de pemetrexed.

Monitorización: Antes de cada dosis se debe vigilar a los pacientes que reciben pemetrexed y realizar un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento diferencial de glóbulos blancos y un recuento de plaquetas. Antes de cada administración de quimioterapia se deben realizar pruebas bioquímicas sanguíneas para evaluar la función renal y hepática. Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia, es necesario que el paciente presente: recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 1500 células/mm³ y las plaquetas ≥ 100000 células/mm³.

El aclaramiento de creatinina debe ser ≥ 45 ml/min.

La bilirrubina total debe ser $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), aspartato transaminasa (AST o SGOT) y alanina transaminasa (ALT o SGPT) deben ser ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad. Se aceptan valores de fosfatasa alcalina, AST y ALT ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad si existe afectación tumoral en el hígado.

Ajuste de la dosis: Los ajustes de la dosis antes del comienzo de un nuevo ciclo deben basarse en el nadir de los recuentos hematológicos o en la máxima toxicidad no hematológica del ciclo anterior. El tratamiento debe retrasarse hasta permitir un tiempo de recuperación suficiente. Después de la recuperación de la toxicidad los pacientes pueden volver a tratarse empleando las pautas de ajuste de dosis que aparecen en las tablas 1, 2 y 3 que son aplicables para pemetrexed empleado como agente único o en combinación con cisplatino.

TABLA 1 – Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas

LABORATORIOS RAFFO S.A.

Farm. ANDREA V. GONZALEZ
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. 14537 M.P. 17894
DU 25.181.632

LABORATORIOS RAFFO S.A.
CARRETERA NACIONAL
APORCEMAMA



2447

Nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 500/mm ³ y nadir de plaquetas ≥ 50000 / mm ³	75% de la dosis previa (de pemetrexed y de cisplatino).
Nadir de plaquetas < 50000/mm ³ independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	75% de la dosis previa (de pemetrexed y de cisplatino).
Nadir de plaquetas < 50.000 /mm ³ con hemorragia ^a , con independencia del nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	50% de la dosis previa (de pemetrexed y de cisplatino).

^a Estos criterios satisfacen la definición de hemorragia ≥ Grado 2 establecida por los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998)

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas ≥ Grado 3 (excluyendo neurotoxicidad), se debe retrasar la administración de pemetrexed hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un valor menor o igual al que el paciente presentaba antes del tratamiento. Los ajustes de dosis por toxicidad no hematológica se resumen en la tabla 2.

Tabla 2 – Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único ó en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas ^{a, b}

	Dosis de pemetrexed (mg/m ²)	Dosis de cisplatino (mg/m ²)
Cualquier toxicidad grado 3 o 4 excepto mucositis	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del grado) o diarrea grado 3 ó 4	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Mucositis grado 3 ó 4	50 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa

^a Criterios comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de USA (CTC v2.0; NCI 1998)

^b Se excluye neurotoxicidad

En el caso que aparezca neurotoxicidad, el ajuste de dosis recomendado de pemetrexed y cisplatino aparece en la Tabla 3. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento si se observa neurotoxicidad grado 3 ó 4.

Tabla 3 – Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino - Neurotoxicidad

Grado CTC ^a	Dosis de pemetrexed (mg/m ²)	Dosis de cisplatino (mg/m ²)
0 - 1	100 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa
2	100 % de la dosis previa	50 % de la dosis previa

^a Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de USA (CTC v2.0; NCI 1998)

LABORATORIOS RAFFO S.A.
Farm. ANDREA M. GONZALEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 14537/11 P. 17694
DU 25.131.652

El tratamiento con pemetrexed debe suspenderse si el paciente presenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica grado 3 ó 4 tras dos

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MUJAL AGENZAD
APODERADA

reducciones de dosis, o inmediatamente si se observa neurotoxicidad grado 3 ó 4.



2447

Ancianos: no se ha demostrado en ningún ensayo clínico que los pacientes de 65 años de edad o mayores posean un riesgo mayor de presentar efectos adversos que los pacientes menores de 65 años. No son necesarios otros ajustes de la dosis aparte de los recomendados para todos los pacientes.

Niños y adolescentes: no se recomienda el uso de pemetrexed en niños menores de 18 años, debido a que los datos de seguridad y eficacia son insuficientes.

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 no deberá ser administrado a pacientes cuyo clearance de creatinina sea < 45 ml/min usando la fórmula de Cockcroft y Gault (abajo) o TFG determinada por el método de clearance plasmático de ^{99m}Tc -DPTA:

$$\text{Hombres: } \frac{[140 - \text{edad en años}] \times \text{Peso corporal actual (Kg)}}{72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dL)}} = \text{ml/min}$$

Mujeres: Clearance de creatinina calculado para hombres x 0,85.

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

Pacientes con insuficiencia hepática: Pemetrexed 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.

La solución de pemetrexed debe prepararse de acuerdo con las siguientes instrucciones proporcionadas:

1. Usar técnicas asépticas durante la reconstitución y posterior dilución de pemetrexed para su administración mediante infusión intravenosa.
2. Calcular la dosis y el número de frascos de pemetrexed necesarios. Cada frasco contiene un exceso de pemetrexed para facilitar la administración de la cantidad nominal necesaria.
3. Reconstituir los frascos de 500 mg con 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml), sin conservantes, obteniendo una solución que contiene 25 mg/ml de pemetrexed. Agitar cuidadosamente el frasco hasta que el polvo esté completamente disuelto. La solución resultante es clara con un rango de color que puede variar desde incoloro a amarillo o amarillo-verdoso sin que esto afecte de forma negativa a la calidad del producto. El pH de la solución reconstituida está entre 6,6 y 7,8. **Se requiere dilución posterior.**
4. Se debe diluir el volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed hasta 100 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml) sin conservantes y administrar como infusión intravenosa durante 10 minutos.
5. La solución de pemetrexed para infusión preparada según las indicaciones anteriormente descritas es compatible con los sistemas y bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
ANDREA V. GONZALEZ
DIRECTORA TÉCNICA
MEX 14537 A/P 17694
DU 25.181/652

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MARIAL AZENSZTAD
APODERADA



2447

6. Los medicamentos para administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente previamente a su administración, para descartar la aparición de partículas o alteración del color. Si se observan partículas no se debe administrar el medicamento.

7. Las soluciones de pemetrexed son para un solo uso. Se debe desechar el medicamento y el material no utilizado según los requisitos locales.

Precauciones en la preparación y administración:

Como cualquier otro agente antineoplásico potencialmente tóxico, se debe poner especial cuidado en el manejo y preparación de las soluciones de pemetrexed para infusión. Se recomienda el uso de guantes para su manejo. Si las soluciones de pemetrexed entran en contacto con la piel, se debe lavar la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón.

Si las soluciones de pemetrexed entran en contacto con mucosas, lavar con agua abundante.

Pemetrexed no es un fármaco vesicante. No existe un antídoto específico para la extravasación de pemetrexed. Se han comunicado algunos casos de extravasación de pemetrexed, los cuales no fueron valorados como graves por el investigador. La extravasación debe ser tratada según la práctica clínica habitual con otros fármacos no vesicantes.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los constituyentes de la fórmula.

Durante el tratamiento con pemetrexed se debe interrumpir la lactancia materna.

Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla

ADVERTENCIAS:

Insuficiencia renal

Pemetrexed se elimina por vía renal en forma inmodificada. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥ 45 ml/min, debido a que la cantidad de pacientes estudiados con menos de este clearance es muy escasa. Por consiguiente no debe ser administrado a pacientes con clearance menor de 45 ml/min.

Los pacientes que presenten insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min) deben evitar tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y ácido acetilsalicílico (> 1,3 g diarios) durante dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed. Todos los pacientes candidatos a ser tratados con pemetrexed, deben evitar la administración de AINEs con semividas prolongadas durante al menos cinco días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed.

Se han notificado acontecimientos renales graves, incluyendo fallo renal agudo, relacionados con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Muchos de los pacientes a los que les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de acontecimientos renales, incluyendo deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MUJAL WIZENSZTAD
APODERADA

LABORATORIOS RAFFO S.A.
M. ANDREA V. GONZALEZ
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. 44537 M.P. 17894
DU 25.181.652



2447

Supresión de la médula ósea

Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea lo que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia). La mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante de la dosis. Durante el tratamiento con pemetrexed se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar pemetrexed a los pacientes hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) vuelva a ser ≥ 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas vuelva a ser ≥ 100.000 células/mm³. Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de ANC, el recuento de plaquetas y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores.

Suplementación con folato y Vitamina B12

Es necesario que los pacientes medicados con pemetrexed tomen ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para evitar la toxicidad hematológica y gastrointestinal debida al tratamiento.

Se recomienda a las mujeres en edad fértil que empleen métodos anticonceptivos durante el tratamiento con pemetrexed.

El pemetrexed puede ser genotóxico, por ello se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después y se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante éste período. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento.

PRECAUCIONES:

Pemetrexed debe ser administrado bajo la supervisión de un médico entrenado en la administración de citostáticos.

El tratamiento de las complicaciones solo es posible en instalaciones médicas adecuadas para el diagnóstico y tratamiento de los efectos adversos.

En los pacientes tratados previamente con corticoesteroides se observó con menor frecuencia rash cutáneo que con los no tratados por lo que se recomienda la indicación previa de corticoesteroides que reducen la incidencia y la severidad de las reacciones cutáneas.

Los efectos adversos presentados con el tratamiento con pemetrexed fueron reversibles.

Se desconoce el efecto de la presencia de líquido en tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con pemetrexed. En pacientes con líquido en tercer espacio en cantidad clínicamente significativa, se debe considerar drenar el derrame antes de la administración de pemetrexed.

Se ha observado deshidratación severa a causa de la toxicidad gastrointestinal asociada al tratamiento con pemetrexed en combinación con cisplatino. Por tanto, los pacientes deben recibir tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes de recibir el tratamiento, después o en ambas ocasiones.

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de

LABORATORIOS RAFFO S.A.
Farm. ANDREA V. GONZALEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 14537 M.F. 17694
DU 25.181.652
LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL ALENSZTAD
APODERADA



2447

miocardio, y acontecimientos cerebrovasculares, normalmente cuando se administraba en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se han observado estos efectos tenían factores de riesgo cardiovascular previos.

El estado de inmunodepresión es habitual en los pacientes oncológicos. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados (excepto la vacuna de la fiebre amarilla, que está contraindicada).

Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed. Se debe prestar especial atención a estos pacientes, y tener precaución cuando se utilicen otros agentes radiosensibilizantes.

Se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes sometidos a radioterapia semanas o años antes.

ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO:

Se deberán realizar hemogramas completos, incluyendo recuentos de neutrófilos, plaquetarios y pruebas de química periódicas en todos los pacientes que reciben pemetrexed. 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 ≥ 1500 células/mm³, el recuento plaquetario sea ≥ 100000 células/mm³, y el clearance de creatinina sea ≥ 45 ml/min.

INTERACCIONES:

El pemetrexed se elimina sin alteraciones, por vía renal principalmente mediante secreción tubular, y, en menor medida mediante filtración glomerular. La administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (p. ej. Aminoglucósidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporinas) podrían, potencialmente, producir un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Esta combinación debe usarse con precaución. Si fuera necesario utilizar alguno de estos fármacos, el aclaramiento de creatinina debe vigilarse estrechamente.

La administración concomitante de sustancias que también se eliminan por secreción tubular (p. ej. Probenecid, penicilina) pueden potencialmente resultar en un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Se debe tener precaución cuando se administren estos fármacos en combinación con pemetrexed. Si fuera necesario administrarlos, se debe vigilar estrechamente el aclaramiento de creatinina.

En pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 80 ml/min), la administración de altas dosis de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, como ibuprofeno > 1600 mg/día) y ácido acetilsalicílico a dosis elevadas ($\geq 1,3$ g diarios) pueden disminuir la eliminación de pemetrexed y, en consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos asociados a pemetrexed. Por tanto, debe tenerse precaución durante la administración concomitante de altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico

LABORATORIOS RAFFO S.A.
DR. ANDRÉS V. GONZÁLEZ
COORDINADOR TÉCNICO
M. 14537 M.P. 17694
DU 25.161/652

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MJAL AZENSZTAD
APODERADA

con pemetrexed en pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 80 ml/min).



2447

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina \geq de 45 a 79 ml/min), debe evitarse la administración concomitante de pemetrexed con AINEs (p. ej. Ibuprofeno) o ácido acetilsalicílico a dosis elevadas durante 2 días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed.

En ausencia de datos relativos a la posible interacción con AINEs de semividas más largas como piroxicam o rofecoxib, debe evitarse la administración concomitante con pemetrexed durante al menos los cinco días anteriores, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed.

El pemetrexed sufre un metabolismo hepático limitado. Los resultados de los estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano indicaron que no es previsible que pemetrexed produzca una inhibición clínicamente significativa del aclaramiento metabólico de los fármacos metabolizados a través de los citocromos CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

Interacciones comunes a todos los citotóxicos:

Debido al aumento de riesgo de padecer trombosis, en pacientes con cáncer, es frecuente el empleo de tratamiento anticoagulante. La elevada variabilidad intraindividual del estado de la coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica requiere un aumento de la frecuencia de control del INR (Cociente Normalizado Internacional), si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Uso concomitante no recomendado: vacunas con microorganismos vivos atenuados (excepto la fiebre amarilla, cuyo uso concomitante está contraindicado) debido a: riesgo de padecer la enfermedad sistémica, posiblemente fatal. El riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad que sufren. Si existe, se debe emplear una vacuna con microorganismos inactivados (poliomelitis).

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con pemetrexed. El pemetrexed fue clastogénico en el ensayo *in vivo* de micronúcleos 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 en dosis de 0,1 mgKg/día o más altas a ratones macho (alrededor de 1/1666 la dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m^2) dio como resultado disminución de la fertilidad, hipospermia, y atrofia testicular. La administración de pemetrexed en ratas hembra preñadas dio como resultado una disminución del peso del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.

LABORATORIOS RAFFO S.A.

LABORATORIOS RAFFO S.A. Farm. ANDREA GONZALEZ
GABRIELA WJAL HZENSZTAD CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 14537 M.P. 17694
APODEADA DU 26.181.652



2447

EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo: categoría D de la FDA

No se dispone de datos sobre el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas pero se sospecha que el pemetrexed, al igual que otros antimetabolitos, cuando se administra durante el embarazo, puede causar defectos serios en el feto.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción.

No debe administrarse pemetrexed durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, después de evaluar cuidadosamente la necesidad de tratamiento de la madre y el riesgo para el feto.

No se sabe si el pemetrexed se excreta en la leche materna por lo que no se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con pemetrexed.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

No se han desarrollado estudios; sin embargo se ha reportado que pemetrexed puede causar fatiga por lo que los pacientes pueden ser advertidos contra manejar u operar máquinas si este evento ocurre.

REACCIONES ADVERSAS:

A continuación se proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han comunicado en más del 5% de los 168 pacientes que participaron en un estudio clínico realizado con diagnóstico de mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino y pemetrexed y 163 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino como agente único. En los dos brazos de tratamiento, estos pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, recibieron suplementos con ácido fólico y vitamina B₁₂.

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10000$) y No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles-notificaciones espontáneas)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4

Clasificación de los efectos adversos			Pemetrexed (N=168)		Cisplatino (N=163)	
			Frecuencia (%)	Gravedad (%)	Frecuencia (%)	Gravedad (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos / granulocitos	56,0	23,2	13,5	3,1
		Disminución de leucocitos	53,0	14,9	16,6	

LABORATORIOS RAFFO S.A.
 Fam. ANDREA V. GONZALEZ
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 14537 M.P. 17654
 D.U. 26.181.652
 GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
 APODERADA



		Disminución de hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Disminución de plaquetas	23,2	5,4	8,6	0,0
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vómitos	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatitis / Faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Náuseas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Estreñimiento	11,9	0,6	7,4	0,6
	Frecuentes	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Trastornos generales	Muy frecuentes	Astenia	47,6	10,1	42,3	9,2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Deshidratación	6,5	4,2	0,6	0,6
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía sensorial	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frecuentes	Alteración del gusto	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Descenso del aclaramiento de creatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***

*Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer de USA versión 2 para cada grado de toxicidad excepto el término "descenso del aclaramiento de creatinina".

**deriva del término "otros renal/genitourinario".

***De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer de USA (v2.0; NCI 1998), la alteración del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2.

Para esta tabla se realizó un corte en el 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto adverso con pemetrexed y cisplatino.

LABORATORIOS RAFFO S.A.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se comunicaron en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ (frecuentes) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: fallo renal, infección, alopecia, exantema, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, astenia, neuropatía sensorial, alteración del gusto, elevación de creatinina, descenso del aclaramiento de creatinina, exantema, alopecia.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA

neutropenia febril, aumento de AST y GGT, urticaria y dolor torácico. Las toxicidades CTC clínicamente relevantes aparecidas en < 1% (poco frecuentes) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió cisplatino y pemetrexed incluyen arritmia y neuropatía motora.



2447

En la siguiente tabla se presenta la frecuencia y gravedad de efectos indeseables que se han comunicado en un estudio clínico con 541 pacientes. En este estudio los pacientes fueron asignados aleatoriamente El primer grupo de 256 pacientes recibió pemetrexed como agente único con suplemento de ácido fólico y vitamina B₁₂ y el otro grupo de 276 pacientes recibió docetaxel como agente único. A todos los pacientes se les había diagnosticado cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico y habían recibido quimioterapia previa.

Tabla 5

Trastorno	Frecuencia	Gravedad	Pemetrexed (N=256)		Docetaxel (N=276)	
			Nº de pacientes (%)	Nº de pacientes (%)	Nº de pacientes (%)	Nº de pacientes (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos / granulocitos	10,9	5,3	45,3	40,2
		Disminución de leucocitos	12,1	4,2	34,1	27,2
		Disminución de hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	Frecuentes	Disminución de plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vómitos	16,2	1,5	12,0	1,1
		Estomatitis / Faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Náuseas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Frecuentes	Estreñimiento	5,7	0,0	4,0	0,0
Trastornos generales	Muy frecuentes	Astenia	34,0	5,3	35,9	5,4
	Frecuentes	Fiebre	8,3	0,0	7,6	0,0
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Aumento de ALT (SGPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Aumento de AST (SGOT)	6,8	1,1	0,7	0,0

LABORATORIOS RAFFO S.A.
 Farm. ANDREA GONZALEZ
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 14537 M.P. 17684
 Q.U. 25.181.652
 GABRIELA MIJAL RIZENSZTAD
 APCORADA



2447

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema /descamación	14,0	0,0	6,2	0,0
	Frecuentes	Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,7	2,2**

*Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer de USA versión 2 para cada grado de toxicidad.

**De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer de USA (v2.0; NCI 1998), la alopecia sólo debe notificarse como de grado 1 ó 2.

Para esta tabla se realizó un corte en 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes comunicadas en $\geq 1\%$ y $\leq 5\%$ (frecuentes) de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de pemetrexed incluyen: infección sin neutropenia, neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad, aumento de creatinina, neuropatía motora, neuropatía sensorial, eritema multiforme y dolor abdominal.

Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se comunicaron en $< 1\%$ (poco frecuentes) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con pemetrexed incluyen arritmias supraventriculares.

Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes grado 3 y grado 4 fueron similares entre los resultados de los ensayos fase II, reunidos a partir de tres estudios con pemetrexed como único agente (n=164) y el ensayo fase II con pemetrexed como único agente descrito anteriormente, con la excepción de la neutropenia (12,8% frente a 5,3% respectivamente) y el aumento de alanina transaminasa (15,2% frente a 1,9%, respectivamente). Esas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes entre ambos grupos, ya que los ensayos fase II incluyeron tanto pacientes sin quimioterapia previa como pacientes con cáncer de mama intensamente tratados previamente con metástasis preexistente en hígado, función basal hepática anormal o ambos.

La tabla que se incluye a continuación proporciona los datos de frecuencia y gravedad de reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con el medicamento en un estudio clínico que incluyó 839 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y pemetrexed, y 830 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y gemcitabina.

Todos los pacientes recibieron el régimen de tratamiento en estudio como tratamiento inicial para el CPNM localmente avanzado o metastásico, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B12.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJALLANES BARRIOS RAFFO S.A.
 APODERADA

Farm. ANDREA V. GONZALEZ
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. 14537 M.P. 17894
 DU 25.181.652

Tabla 6



2447

Clasificación de órganos	Frecuencia	Trastorno	Pemetrexed		Emcitabina/cisplatino (n=338)	
			Frecuencia (%)	Toxicidad De Grado 3-4 (%)	Frecuencia (%)	Toxicidad De Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Disminución de neutrófilos / granulocitos	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Disminución de leucocitos	17,8*	4,8*	20,6*	7,6*
		Disminución de plaquetas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vómitos	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Estreñimiento	21,0	0,8	19,5	0,4
		Estomatitis / Faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrea sin colostomía	12,4	1,3	12,8	1,6
	Frecuentes	Dispepsia/ardor	5,2	0,1	5,9	0,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	42,7	6,7	44,9	4,9
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Alteración del gusto	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia	11,9	0,0***	21,4*	0,5***
	Frecuentes	Exantema / descamación	6,6	0,1	8,0	0,5

* Valor de $p < 0,05$ cuando se comparó pemetrexed/cisplatino frente a emcitabina/cisplatino utilizando el test exacto de Fisher.

** Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer de USA (v2.0; NCI 1998) para cada grado de toxicidad.

*** De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer de USA (v2.0; NCI 1998) las alteraciones del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAU
APODERADA

ANDREA V. GONZALEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 14537/M.P. 17694
DU 250/81.852



2447

Para esta tabla se realizó un corte en 5% para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed y cisplatino.

Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en $> 1\%$ y $< 5\%$ (frecuentes) de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de AST, aumento de ALT, infección, neutropenia febril, fallo renal, pirexia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del aclaramiento de creatinina.

Las toxicidades clínicamente relevantes que se comunicaron en $< 1\%$ (poco frecuentes) en los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de GGT, dolor torácico, arritmia y neuropatía motora.

Las toxicidades clínicamente relevantes en función del sexo en pacientes que estaban recibiendo pemetrexed más cisplatino fueron similares a las de la población general.

Durante los estudios clínicos con pemetrexed se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio; habitualmente estos acontecimientos se han comunicado cuando se ha administrado pemetrexed en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se ha observado estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.

Durante los ensayos clínicos con pemetrexed se han comunicado, raramente, casos de hepatitis potencialmente graves.

En los ensayos clínicos con pemetrexed se han comunicado, poco frecuentemente, casos de pancitopenia.

En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos se han notificado, con poca frecuencia, casos de colitis (incluyendo sangrado intestinal y rectal en algunos casos mortales, perforación intestinal, necrosis intestinal y tiflitis).

En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos, se han notificado de forma poco frecuente casos de neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria que, en algunos casos, fueron mortales.

En pacientes tratados con pemetrexed se han notificado casos de edema de forma poco frecuente.

Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con pemetrexed:

Se han comunicado casos de fallo renal agudo con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
Farm. ANDREA V. GONZALEZ
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. 14537 M.P. 17694
DU 25.18.692
LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

Se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes que habían recibido radioterapia previamente.



2447

Se han notificado casos de isquemia periférica que, en ocasiones, han derivado en necrosis en las extremidades.

Durante los estudios clínicos realizados con pemetrexed, usualmente administrado en combinación con otro agente citotóxico, se reportaron aisladamente eventos cardiovasculares serios incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, accidentes cerebrovasculares e isquemia transitoria. En la mayoría de los casos con estas alteraciones, estas se produjeron en pacientes con riesgo preexistente. También se ha informado de casos de hepatitis grave.

SOLUCIÓN RECONSTITUIDA Y SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN:

Cuando la solución se prepara según las indicaciones dadas, las soluciones reconstituidas y para infusión de pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos. Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso de las soluciones de pemetrexed, reconstituida y para infusión, es de 24 horas en refrigeración o a una temperatura de 25° C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente tras su reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y no deberían ser mayores de 24 horas a una temperatura de 2 a 8° C, a no ser que la reconstitución y la dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas validadas y controladas.

SOBREDOSIS:

Los síntomas de sobredosis que se han comunicado incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial y exantema. Las complicaciones previsibles de sobredosis incluyen la supresión de la médula ósea que se manifiesta por la aparición de neutropenia, trombocitopenia y anemia.

Además, pueden observarse infección con o sin fiebre, diarrea y/o mucositis. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe vigilar a los pacientes realizando recuentos sanguíneos y deben recibir tratamiento de apoyo cuando sea necesario. Debe considerarse el uso de folinato de calcio/ácido folínico en el tratamiento de la sobredosis por pemetrexed.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN:

Usar técnicas asépticas durante la reconstitución y posterior dilución de pemetrexed para su administración mediante perfusión intravenosa.

Calcular la dosis y el número de frascos ampolla de pemetrexed necesarios. Cada frasco ampolla contiene un exceso de pemetrexed para facilitar la administración de la cantidad nominal necesaria.

Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de solución de cloruro de sodio para inyección al 0,9% (9mg/ml), sin conservantes obteniendo una solución que contiene 25 mg/ml de pemetrexed.

Agitar cuidadosamente el frasco ampolla hasta que el pemetrexed esté completamente disuelto. La solución resultante es clara y con un rango de color que puede variar desde incoloro a amarillo o amarillo-verdoso.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MNJAL AIZENSZTAD
APODERADA

LABORATORIOS RAFFO S.A.
FAMILIA ANDREA V. GONZALEZ
CORREDORA TÉCNICA
M.N. 14537 M.P. 17694
C.U. 25.181.452

esto afecte de forma negativa a la calidad del producto. El pH de la solución reconstituida está entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE SU POSTERIOR DILUCIÓN.



2447

Se debe diluir el volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed hasta 100 ml con solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9% (9mg/ml), sin conservantes y administrada como infusión intravenosa durante 10 minutos.

La solución de pemetrexed para infusión preparada según las indicaciones anteriormente descritas es compatible con los sistemas y bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina.

Los medicamentos para administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente previamente a su administración, para descartar la aparición de partículas o alteración del color. Si se observan partículas no se debe administrar el medicamento.

Las soluciones de pemetrexed son para un solo uso. Se debe desechar el medicamento y el material no utilizado según los requisitos locales.

Precauciones en la preparación y administración:

Como cualquier otro agente antineoplásico potencialmente tóxico, se debe poner especial cuidado en el manejo y preparación de las soluciones de pemetrexed para infusión. Se recomienda el uso de guantes para su manejo. Si las soluciones de pemetrexed entran en contacto con la piel, se debe lavar la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón. Si las soluciones de pemetrexed entran en contacto con mucosas, lavar con agua abundante.

Pemetrexed no es un fármaco vesicante. No existe un antídoto específico para la extravasación de pemetrexed. Se han comunicado algunos casos de extravasación de pemetrexed, los cuales no fueron valorados como graves por el investigador. La extravasación debe ser tratada según la práctica clínica habitual con otros fármacos no vesicantes.

INCOMPATIBILIDADES:

PEMETREXED SÓLO DEBERÁ SER RECONSTITUIDO Y DILUIDO CON UNA INYECCIÓN DE CLORURO DE SODIO 0,9%, PARA INYECCIÓN SIN CONSERVANTES. Pemetrexed es compatible con equipos estándar de infusión intravenosa de polivinil cloruro (PVC) y bolsas para solución intravenosa. Pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, incluido la solución de Lactato Ringer para inyección, por lo tanto, no deberán ser utilizados. La administración concomitante de pemetrexed con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada, y por consiguiente, no se la recomienda.

CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
Farm. ANDREA V. GONZALEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
LABORATORIOS RAFFO S.A. M.P. 17694
GABRIEL M. AIZENSTADT M.P. 181.652
APODERADA

PRESENTACIÓN

Pemetrexed inyectable se presenta en 1 frasco ampolla unidosis estéril que contiene 500 mg de pemetrexed.



2447

Fecha de última revisión: / /

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: LABORATORIOS RAFFO S.A.

DOMICILIO: Agustín Alvarez N° 4147, Villa Martelli, Partido de Vicente López, Provincia de Buenos Aires.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Enrique Miguel Ciccioli, Farmacéutico.

ELABORADO EN: Waldiño Ramón Lovera entre del Carmen y Don Bosco, Fernando de La Mora, República del Paraguay (FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.).

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GASPARINI, INÉS ELENOR
APC. 17684
Farm. ANDREA V. GONZALEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 14537 M.P. 17684
DU 251181.652