



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

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

DISPOSICIÓN N° 5472

BUENOS AIRES, 05 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009715-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LIDORAS / PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO; 100 mg y 500 mg, aprobada por Certificado N° 55.685.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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

5



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

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

DISPOSICIÓN N° **5472**

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

Que a fojas 166 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LIDORAS / PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO; 100 mg y 500 mg, aprobada por Certificado N° 55.685 y Disposición N° 4175/10, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 20, 21, 35, 36, 50 y 51 (rótulos), 7 a 19, 22 a 34, 37 a 49 (prospectos).



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

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

DISPOSICIÓN Nº **5472**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4175/10 los prospectos autorizados por las fojas 7 a 19, y los rótulos autorizados por las fojas 20 a 21, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.685 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

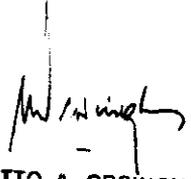
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009715-11-2

DISPOSICION Nº

nc

5472


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



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5472** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.685 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LIDORAS / PEMETREXED (COMO DISODICO HEMIPENTAHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO; 100 mg y 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4175/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008685-09-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos y rótulos.	Anexo de Disposición N° 4175/10.-	Prospectos de fs. 7 a 19, 22 a 34 y 37 a 49, corresponde desglosar de fs. 7 a 19.- Rótulos de fs. 20, 21, 35, 36, 50 y 51, corresponde desglosar de fs. 20 a 21.-

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



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

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

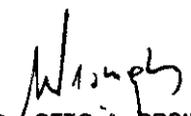
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización Nº
05 AGO 2011
55.685 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de

Expediente Nº 1-0047-0000-009715-11-2

DISPOSICIÓN Nº

nc

5472


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





PROYECTO DE PROSPECTO

LIDORAS
PEMETREXED 100 mg y 500 mg
 Polvo liofilizado para solución inyectable

5472

Industria Argentina
 Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de..... contiene:	100 mg	500 mg
Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato)	100 mg	500 mg
Manitol	100 mg	500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Análogo del Ácido Fólico.
 Código ATC: L01BA04

INDICACIONES

Pemetrexed en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable, o no candidatos a cirugía curativa.

Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. ***Pemetrexed NO está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamoso.***

Pemetrexed está indicado en el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas no escamoso localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino. ***Pemetrexed NO está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas escamoso.***

Pemetrexed está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, salvo aquéllos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, 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.

La eficacia de Pemetrexed 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 clínico, como por

Junio/2011

Ricardo M. López
 Gerente General
 TUTEUR S.A.C.I.F.A.

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



ejemplo un efecto en la sobrevida favorable o mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Pemetrexed 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. Estudios *in vitro* han demostrado que el Pemetrexed 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 timidina y purina. El Pemetrexed es transportado hacia las células 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 en las formas poliglutamato. Las formas poliglutamato son retenidas en las células y son inhibitoras 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 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 y el cisplatino concomitantemente.

Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) luego de la administración como monoterapia del Pemetrexed a pacientes que no recibían suplementación con ácido fólico y con vitamina B₁₂ 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 B₁₂ puede disminuir los niveles de estas sustancias. No se observa efecto acumulativo de la exposición al Pemetrexed 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 (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.

FARMACOCINÉTICA

Se evaluó la farmacocinética del Pemetrexed administrado como monoterapia en dosis que variaban de 0,2 a 838 mg/m² durante un período de perfusión de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer que tenían diversos tumores sólidos. El Pemetrexed 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 es 91,8 ml/min y la vida media de eliminación del Pemetrexed 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 (ABC) y la concentración máxima en plasma ($C_{máx}$) aumentan proporcionalmente a la dosis.

La farmacocinética del Pemetrexed no cambia en los múltiples ciclos de tratamiento. El Pemetrexed tiene un volumen de distribución constante de 16,1 litros. Los estudios *in vitro* indican que el Pemetrexed se une a las proteínas plasmáticas en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

5472

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pemetrexed debe administrarse sólo por vía intravenosa, bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

Uso combinado con cisplatino

Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas no escamoso y Mesotelioma pleural maligno: La dosis recomendada de Pemetrexed es de 500 mg/m² administrada como perfusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m² perfundida durante 2 horas comenzando aproximadamente 30 minutos después de finalizada la administración de Pemetrexed. 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 único (monoterapia)

Cáncer de Pulmón a células no pequeñas no escamoso: La dosis recomendada de Pemetrexed es de 500 mg/m² administrada como perfusión intravenosa durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días.

Régimen de premedicación

Corticoesteroide: Se informó rash cutáneo con más frecuencia en los pacientes no tratados previamente con un corticoesteroide. 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, así como el día anterior y al día siguiente de la misma.

Suplementación con vitamina B12: Para reducir la toxicidad hematológica y gastrointestinal, se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed que diariamente reciban una dosis de ácido fólico y vitamina B12.

Ácido fólico: Durante el período de 7 días precedente a la primera dosis de Pemetrexed 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. Los pacientes deben recibir también una (1) inyección por vía intramuscular de vitamina B₁₂ durante la semana precedente a la primera dosis de Pemetrexed y cada 3 ciclos de allí



en más. Las inyecciones subsiguientes de vitamina B₁₂ pueden administrarse el mismo día que Pemetrexed. En estudios clínicos, la dosis de ácido fólico estudiado varió de 350 a 1000 µg, y la dosis de vitamina B₁₂ fue de 1000 µg. La dosis más utilizada de ácido fólico por vía oral en estudios clínicos fue de 400 µg. (Ver **ADVERTENCIAS**)

5472

Recomendaciones para monitoreo de laboratorio y reducción de la dosis

- **Monitoreo:** En todos los pacientes que reciban Pemetrexed, se deberán realizar hemogramas completos incluyendo recuentos plaquetarios. Los pacientes deberán ser monitoreados para determinar el nadir y la recuperación. Los pacientes no deberán comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³, el recuento plaquetario sea ≥ 100.000 células/mm³, y el clearance de creatinina sea ≥ 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 las Tablas 1, 2 y 3, las cuales son aplicables para Pemetrexed usado como agente solo, o en combinación con cisplatino.

Tabla 1.- Reducción de la dosis para Pemetrexed (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 $<50.000/\text{mm}^3$ independiente 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 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 (como agente solo o en combinación) y Cisplatino - Toxicidades no hematológicas ^{a, b}

	Dosis de Pemetrexed (mg/m ²)	Dosis de cisplatino (mg/m ²)
Cualquier toxicidad de Grado 3 ^c o 4 excepto mucositis	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización o diarrea Grado 3 o 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

^a Criterios comunes de Toxicidad (CTC) del NCI

^b Excluyendo neurotoxicidad

Junio/2011

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

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

4



° Excepto aumento de las transaminasas de Grado 3

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

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

Grado según los CTC	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

El tratamiento con Pemetrexed 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 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 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:

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

Mujeres: Clearance de creatinina calculado para hombres $\times 0,85$.

Se deberá tener cuidado cuando se administra Pemetrexed concomitantemente con AINEs a pacientes cuyo clearance de creatinina es <80 ml/min. (Ver **Interacciones farmacológicas en PRECAUCIONES**)

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



CONTRAINDICACIONES

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

Está contraindicada la administración de la vacuna de la fiebre amarilla, dado que existe riesgo de padecer la enfermedad generalizada.

5472

ADVERTENCIAS

Disminución de la función renal: Pemetrexed se elimina principalmente por vía renal sin cambios. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con clearance de creatinina ≥ 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 no deberá ser administrado a pacientes con clearance de creatinina < 45 ml/min. (Ver **Recomendaciones para la reducción de la dosis en POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

Supresión de la médula ósea: Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea, manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia (Ver **REACCIONES ADVERSAS**); 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 hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) regrese a ≥ 1500 células/mm³ y el recuento de plaquetas a ≥ 100000 células/mm³. 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. (Ver **Recomendaciones para la reducción de la dosis en POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

Necesidad de suplementación con folato y vitamina B₁₂: Se debe indicar a los pacientes tratados con Pemetrexed que tomen ácido fólico y vitamina B₁₂ como medida profiláctica para reducir la toxicidad hematológica y GI relacionada con el tratamiento (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). En estudios clínicos fase III para registro de Pemetrexed cuando se administraron ácido fólico y vitamina B₁₂ antes del tratamiento se observaron menos toxicidad global y reducciones en las toxicidades hematológicas y no hematológicas de Grado 3/4, como neutropenia, neutropenia febril, e infección con neutropenia Grado 3/4.

PRECAUCIONES

Pemetrexed debe 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 en estudios clínicos fueron reversibles. En estudios clínicos, se observó con más frecuencia rash cutáneo en pacientes no tratados previamente con un corticoesteroide. El tratamiento previo con dexametasona



(o equivalente) reduce la incidencia y la severidad de la reacción cutánea (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Se desconoce el efecto del líquido en el tercer espacio, como derrame pleural y ascitis, con el uso de Pemetrexed. En pacientes con líquido en el tercer espacio clínicamente significativo, se deberá considerar el drenaje del derrame antes de administrar Pemetrexed. Pemetrexed puede ocasionar efectos genéticamente dañinos. Se recomienda que hombres sexualmente maduros no intenten tener descendencia durante el tratamiento con Pemetrexed y hasta 6 meses después de este. Medidas anticonceptivas o abstinencia son recomendadas. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con Pemetrexed cause infertilidad irreversible, los hombres deben ser advertidos de buscar consejo sobre el almacenamiento de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

Dada la toxicidad gastrointestinal de Pemetrexed 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. 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, y el clearance de creatinina sea ≥ 45 ml/min.

Interacción con otras especialidades farmacéuticas y otras formas de interacción: Pemetrexed 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 ej. aminoglucósidos, diuréticos, compuestos de platino, ciclosporina) o de sustancias que también se excretan por vía tubular (por ej. probenecid, penicilina) podrán posiblemente dar como resultado un clearance demorado de Pemetrexed. 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 en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina ≥ 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 con su uso en estas dosis ya que podrán disminuir la eliminación de Pemetrexed y por lo tanto incrementar la ocurrencia de efectos adversos por Pemetrexed.

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

En ausencia de datos respecto de interacciones potenciales entre Pemetrexed 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, el día de la administración de Pemetrexed 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 dado el riesgo de que se presente una enfermedad sistémica con consecuencias posiblemente fatales. Use una vacuna inactivada donde esta exista (por ej. Poliomiéлитis).

Uso concomitante contraindicado: vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de padecer la enfermedad sistémica, posiblemente fatal.

Agentes quimioterápicos: El cisplatino no afecta la farmacocinética del Pemetrexed ni la farmacocinética del platino total es alterada por el Pemetrexed.

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

Drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450: Los resultados de los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos predicen que el Pemetrexed 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, debido a que no se espera que Pemetrexed utilizado de 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. Se desconoce el efecto de dosis más altas de aspirina sobre la farmacocinética del Pemetrexed.

Carcinogénesis, mutagénesis 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* del micronúcleo 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 IV de Pemetrexed 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/m²) dio como resultado disminución de la fertilidad, hipospermia y atrofia testicular. La administración de Pemetrexed en ratas preñadas dio como resultado una disminución del peso

Junio/2011

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

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



del feto, osificación incompleta de algunas estructuras esqueléticas y paladar agrietado.

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

Lactancia: Se desconoce si Pemetrexed 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 en lactantes, se recomienda interrumpir el amamantamiento si la madre es tratada con Pemetrexed.

Empleo en pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pemetrexed en pacientes menores de 18 años.

Empleo 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. 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. En la Tabla 2 se observan los ajustes de dosis basados en la insuficiencia hepática experimentada durante el tratamiento con Pemetrexed.

Pacientes con insuficiencia renal: Se sabe que Pemetrexed se excreta principalmente por vía renal. La disminución de la función renal dará como resultado reducción del clearance y mayor exposición (ABC) a Pemetrexed con respecto a los pacientes que tienen función renal normal. La administración concomitante de cisplatino no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal moderada (Ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA - Poblaciones Especiales**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas: Se ha reportado que Pemetrexed puede causar fatiga por lo que los pacientes deben ser advertidos sobre manejar u operar máquinas si este evento ocurre.

REACCIONES ADVERSAS

A continuación se detallan las reacciones adversas notificadas, tanto en monoterapia como asociado a cisplatino.

Las frecuencias se definen como:

Muy Común: $\geq 10\%$:

Común: $> 5\%$ y $< 10\%$

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

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

**Trastornos en la sangre y el sistema linfático**

Muy común: Disminución de plaquetas, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos/granulocitos.

Trastornos oculares

Común: Conjuntivitis

5/6 / 2

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Náuseas, vómitos, estomatitis/ faringitis, anorexia, diarrea, estreñimiento.

Común: Dispepsia.

Trastornos generales

Muy común: Fatiga

Trastornos en el metabolismo y nutrición

Común: Deshidratación

Trastornos en el sistema nervioso

Muy común: Neuropatía sensitiva

Común: Disgeusia

Trastornos renales

Muy común: Elevación de la creatinina, disminución de la depuración de creatinina.

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

Muy común: Rash, alopecia.

En estudios de pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y Pemetrexed se reportaron aumento de AST, ALT y GGT, (gammaglutamiltransferasa), infección, pirexia, neutropenia febril, insuficiencia renal, dolor torácico, urticaria, arritmia y neuropatía motora.

Usualmente, administrando Pemetrexed en combinación con otro tipo de agente citotóxico, se reportaron muy raramente eventos cardiovasculares serios incluyendo infarto de miocardio y angina de pecho, accidentes cerebrovasculares 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. Los casos de toxicidad informados incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis y rash. Las complicaciones por sobredosis previstas incluyen supresión de la médula ósea manifestada por neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, puede 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 uso de folinato de calcio/ácido folínico también debe ser considerado en el manejo de sobredosis de Pemetrexed. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666 / 2247
 Hospital Alejandro Posadas Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
 Hospital Juan A. Fernández Tel.: (011) 4801-7767 / 4808-2655

INCOMPATIBILIDADES

Pemetrexed SÓLO deberá ser reconstituido y diluido con una inyección de cloruro de sodio al 0,9%, para inyección sin conservantes. Pemetrexed es compatible con equipos estándar de perfusión intravenosa de polivinil cloruro y bolsas para solución intravenosa. Pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contienen calcio, 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 con otras drogas y diluyentes no ha sido estudiada y, por consiguiente, no se la recomienda.

INSTRUCCIONES

Precauciones de preparación y administración: Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones para perfusión de Pemetrexed. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de Pemetrexed entra en contacto con la piel, lavar la piel de inmediato y en su totalidad con jabón y agua. Si Pemetrexed 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 no es un vesicante. No existe un antídoto específico para el caso de extravasación de Pemetrexed. Hasta el momento, se han informado pocos casos de extravasación de Pemetrexed, los cuales no fueron considerados serios por el investigador. Para la extravasación de Pemetrexed se deberá implementar la práctica estándar local utilizada para otros no vesicantes.

Preparación para la administración de la perfusión por vía intravenosa

Emplear una técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de Pemetrexed para la administración de la perfusión por vía intravenosa.

1. Calcular la dosis y la cantidad de frascos ampolla de Pemetrexed necesarios. Cada frasco ampolla contiene 100 mg ó 500 mg de Pemetrexed. El frasco ampolla contiene Pemetrexed con un pequeño exceso solo para facilitar la administración de la cantidad indicada en el prospecto.
2. Reconstituir los frascos ampolla de 100 mg con 4,2 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes). Reconstituir los frascos ampolla de 500 mg con 20 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes). La solución obtenida a partir de ambos tamaños de frasco



ampolla contiene 25 mg/ml de Pemetrexed. 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 tiene un pH que oscila entre 6,6 y 7,8. SE REQUIERE POSTERIOR DILUCIÓN.

5472

3. El volumen apropiado de la solución reconstituida de Pemetrexed deberá ser luego diluido hasta completar 100 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección (sin conservantes) y administrado como perfusión intravenosa durante 10 minutos
4. 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.
5. Se demostró que las soluciones reconstituidas y las soluciones para perfusión de Pemetrexed tienen una estabilidad fisico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración o a temperatura ambiente inferior a 25°C. (Ver **CONSERVACIÓN**) Cuando se las prepara siguiendo las instrucciones, las soluciones reconstituidas y para perfusión de Pemetrexed no contienen conservantes antimicrobianos.
6. Desechar cualquier remanente.

PRESENTACIÓN

LIDORAS/Pemetrexed Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, se presenta en frascos ampolla unidos estériles que contienen 100 mg y 500 mg de Pemetrexed. Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

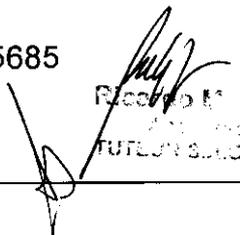
LIDORAS/Pemetrexed Polvo Liofilizado para Solución Inyectable, deberá ser conservado en un lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C. Se demostró que las soluciones reconstituidas y para perfusión de Pemetrexed tienen una estabilidad fisico-química de hasta 24 horas luego de su reconstitución inicial, cuando se las conserva en refrigeración (2° - 8°C). Pemetrexed no es sensible a la luz.

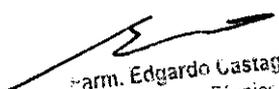
ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55685


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


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

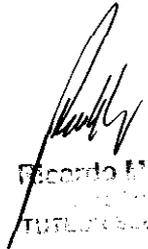


Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica

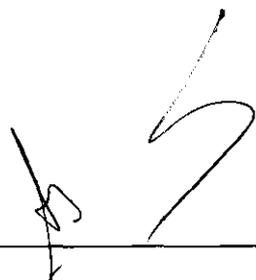
LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. Av. Juan de Garay 842/48, Buenos Aires, Argentina.

8472

Elaborado por KEMEX S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Ricardo M. López
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


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





PROYECTO DE RÓTULO

LIDORAS PEMETREXED 100 mg Polvo liofilizado para solución inyectable

5472

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:	
Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato)	100 mg
Manitol	100 mg

CONTENIDO

Cada envase contiene 1 frasco ampolla unidosis.

Conservar en un lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C. Mantener las soluciones reconstituidas y para perfusión hasta 24 horas en refrigeración (2° - 8°C).

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 55685

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica

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

Elaborado por KEMEX S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


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


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



PROYECTO DE RÓTULO

LIDORAS
PEMETREXED 500 mg
 Polvo liofilizado para solución inyectable

5472

Industria Argentina
 Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:	
Pemetrexed (como Pemetrexed Disódico Hemipentahidrato)	500 mg
Manitol	500 mg

CONTENIDO

Cada envase contiene 1 frasco ampolla unidosis.

Conservar en un lugar limpio y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C. Mantener las soluciones reconstituidas y para perfusión hasta 24 horas en refrigeración (2° - 8°C).

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
 Certificado N°: 55685

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica

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

Elaborado por KEMEX S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

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